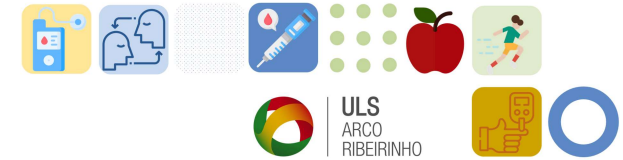




Margarida Vaz¹, Gisela Gaspar¹, Paulo Dario¹, Mafalda Bourbon¹
 1 Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA), Lisboa, Portugal



Introdução:

A diabetes é uma epidemia global que, segundo a Organização Mundial de Saúde, afeta 830 milhões de adultos em todo o mundo. Estima-se que entre 1 a 5% destes casos sejam resultado de mutações pontuais num único gene, sendo por isso denominada diabetes monogénica. Dentro deste grupo inclui-se a diabetes tipo MODY (Maturity-onset diabetes of the young). A primeira descrição clínica de MODY surgiu nos anos 70 por Tattersall e Fajans quando foram identificados diabéticos com características distintas das que normalmente surgiam em doentes com diabetes tipo 1 e tipo 2. Em regra, os sintomas manifestavam-se precocemente (antes dos 25 anos de idade), em indivíduos magros com história familiar da doença em 3 gerações distintas, demonstrando uma transmissão autossómica dominante da doença e, geralmente, não necessitavam de insulina durante um período de cerca de 2 anos. Com a evolução da biologia molecular foi possível identificar a base genética da doença e atualmente já foram associados 14 genes à diabetes tipo MODY, contudo a grande maioria dos casos de MODY resulta de alterações nos genes *GCK*, *HNF1A*, *HNF1B* e *HNF4A*.

Indivíduos portadores de variantes genéticas que causem MODY apresentam características fenotípicas e metabólicas bastantes distintas entre si, dependendo do gene afetado e do papel que detém no metabolismo da glucose. A patologia desenvolve-se devido a uma disfunção das células beta o que leva a um decréscimo e/ou desregulação na produção de insulina, provocando o aumento do nível de glucose no sangue. Cada subtipo de MODY exige uma monitorização e estratégia de terapêutica bastante diferentes e por isso um diagnóstico genético preciso é essencial para uma decisão clínica adequada. Na tabela 1 surgem possíveis abordagens terapêuticas recomendadas, após a identificação do subtipo de MODY. Doentes com diabetes tipo MODY são frequentemente diagnosticados com diabetes tipo 1 ou tipo 2 e por isso não recebem tratamento adequado.

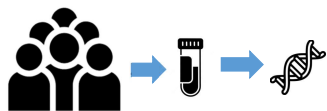
Subtipo	Gene	Abordagem terapêutica	Monitorização
MODY 1	<i>HNF4A</i>	Sulfonilureias Oraís	Avaliação durante gravidez
MODY 2	<i>GCK</i>	Desnecessário	Avaliação durante gravidez
MODY 3	<i>HNF1A</i>	Sulfonilureias Oraís	
MODY 4	<i>PDX1</i>	Antidiabéticos Oraís	
MODY 5	<i>HNF1B</i>	Antidiabéticos Oraís e Suplementação com magnésio	
MODY 6	<i>NEUROD1</i>	Antidiabéticos Oraís	
MODY 7	<i>KLF11</i>	NA	Associação entre o gene e a doença refutada pela <i>Monogenic Diabetes Expert Panel</i> (MDEP) em 2023
MODY 8	<i>CEL</i>	Antidiabéticos Oraís	
MODY 9	<i>PAX4</i>	NA	Associação entre o gene e a doença refutada pela <i>Monogenic Diabetes Expert Panel</i> (MDEP) em 2023
MODY 10	<i>INS</i>	Dieta e insulina	
MODY 11	<i>BLK</i>	NA	Associação entre o gene e a doença refutada pela <i>Monogenic Diabetes Expert Panel</i> (MDEP) em 2023
MODY 12	<i>ABCC8</i>	Sulfonilureias Oraís	
MODY 13	<i>KCNJ11</i>	Sulfonilureias Oraís	
MODY 14	<i>APPL1</i>	Dieta e Antidiabéticos Oraís	

Tabela 1 – Medicina de precisão aplicada à diabetes tipo MODY. Adaptado de Bonnefond et al 2023 e Delvecchio 2020, tendo em conta as recomendações da *Monogenic Diabetes Expert Panel* (MDEP)

Objetivos:

O Departamento de Promoção da Saúde e Doenças Não Transmissíveis estabeleceu, o Estudo de Diabetes tipo MODY. Este projeto tem como objetivos identificar doentes com esta patologia de forma a dar informação ao clínico que permita adequar a terapêutica ministrada, determinar o risco para familiares e avaliar o prognóstico da doença, uma vez que cada subtipo de MODY exige diferente monitorização e terapêutica.

Métodos:



Colheita de amostra de 79 casos index diabéticos seguida de extração de DNA.



Pesquisa de variantes nas regiões promotoras, codificantes e intrónicas adjacentes, nos 4 genes *GCK*, *HNF1A*, *HNF1B* e *HNF4A* por PCR (*polymerase chain reaction*) e sequenciação de Sanger.

Pesquisa de grandes rearranjos por MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification).

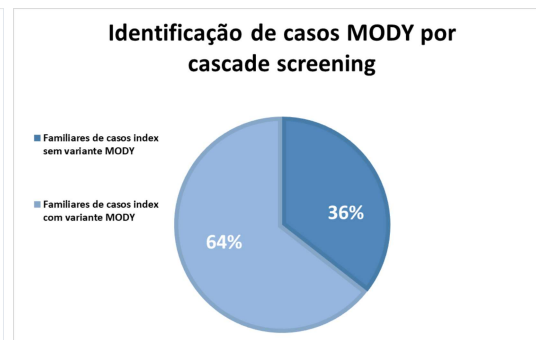
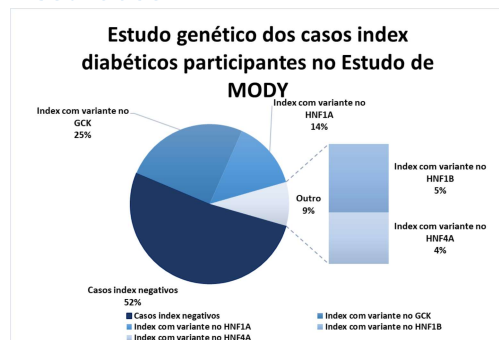


Seguida de análise e classificação da variantes segundo as recomendações da ACMG/AMP adaptadas pela MDEP para os genes *GCK*, *HNF4A* e *HNF1B*.



Pesquisa de variantes patogénicas e provavelmente patogénica em familiares em risco.

Resultados:



Discussão:

Dos 79 casos index que participaram no estudo, 48% apresentaram uma variante patogénica ou provavelmente patogénica NOS 4 genes mais comuns associados a MODY. O estudo de familiares de casos positivos (*cascade screening*) aumentou o número de doentes com diagnóstico genético confirmado para 67. Neste estudo, a maioria dos casos-index com MODY apresentou variantes no gene *GCK* (20 casos), seguido do gene *HNF1A* (11 casos). Foram observadas variantes patogénicas ou provavelmente patogénicas nos genes *HNF1B* e *HNF4A* em 4 e 3 casos, respetivamente. Não foi possível identificar a causa genética da diabetes, em 52% dos casos, o que poderá resultar do facto de apenas quatro genes associados a MODY terem sido analisados. Para ultrapassar esta limitação, está a ser implementado no departamento um painel de sequenciação de nova geração (NGS) abrangendo todos os genes atualmente conhecidos como causadores de diabetes monogénica, para desta forma podermos dar um resultado definitivo a estes caso. Para os 67 indivíduos em que foi identificada uma variante responsável pelo seu fenótipo, o conceito de **medicina personalizada** é uma realidade pois com base no estudo molecular, os clínicos têm a capacidade de definir uma terapêutica adequada às suas necessidades específicas. Apesar de existirem ainda muitos desafios e limitações que desejamos ultrapassar o nosso objetivo é continuar a aumentar a consciencialização sobre a diabetes tipo MODY.

Referências e Informação sobre o Estudo de diabetes tipo MODY:



margarida.vaz@insa.min-saude.pt

gisela.gaspar@insa.min-saude.pt

paulo.dario@insa.min-saude.pt

mafalda.bourbon@insa.min-saude.pt