

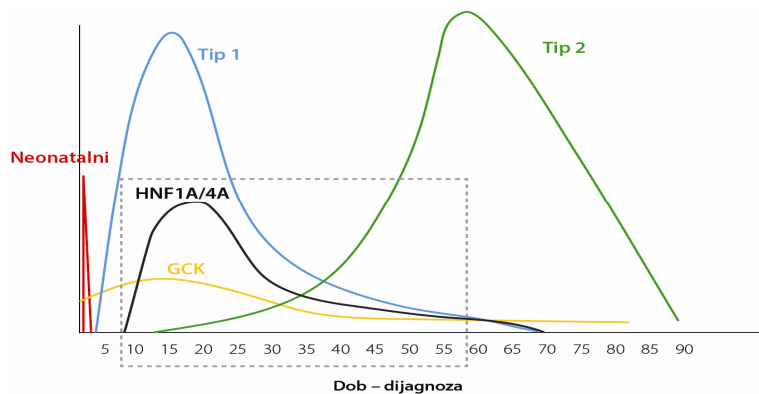


Genski i biokemijski biljezi monogeniskog dijabetesa

Jadranka Sertić

Sveučilište Zagreb
Medicinski fakultet

Dijabetes



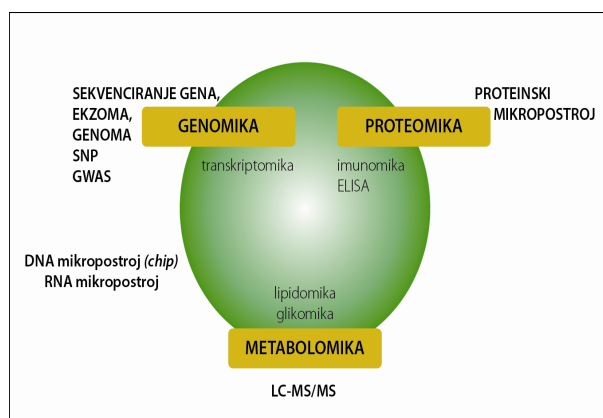
Monogeniski dijabetes

MODY (engl. *maturity onest diabetes of the young*) je klinički i genetički heterogena podskupina dijabetesa koja se nasljeđuje autosomno-dominantno. Progresija te bolesti je spora, dugo asptomatska, a često se dijagnosticira u mlađih osoba s hiperglikemijom. Genske patogene varijante vezane su uz disfunkciju beta-stanica gušterače i mikrovaskularne komplikacije.

MODY: biokemijski i genski biljezi

- Za razumijevanje metaboličkoga puta MODY-a biokemijski biljezi su OGTT, endogeni inzulin, (C-peptid/kreatinin), HbA1c, protutijela (GAD, IA2, ICA, ZnT8) i lipidni status.
- Analiza mutacija sekvenciranjem gena nuklearnih faktora (HNF, engl. *hepatocyte nuclear transcription factor*, *HNF1A*, *HNF4A* i *HNF1B*) i glukokinaze (*GCK*) u sklopu dijagnostičkog algoritma onemogućuje da slučajevi ostanu neprepoznati.

Omics-tehnologije



MODY - molekularna genetika

Sertić J.^{1,2}, Špehar Uroić A.², Merkler A.², Baretić M.^{1,2}, Caban D.²,
Dušek T.^{1,2}, Bulum T.^{1,3}, Ljubić H.², Telarević S.^{1,2}, Smirčić Duvnjak L.^{1,3},
Kaštelan D.^{1,2}

¹Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

²Klinički bolnički centar Zagreb

³Sveučilišna klinika Vuk Vrhovac

Znanstveni sastanak HAZU, Odbor za primjenjenu genomiku, 23.10.2018. Zagreb.

Sekvenciranje gena

- MODY uzrokuju mutacije više gena, a najčešće su to geni koji kodiraju enzim glukokinazu (MODY2) ili jedan od faktora transkripcije, HNF-4A/MODY1, HNF-1A/MODY3 i HNF-1B/MODY 5.
- Manje su zastupljene mutacije: NEURODI, INS, CEL, PDXI, PAX4, BLK, KLF11, KCNJ11 i ABCC8.
- Geni LMNA i PPARG – dijabetes, lipodistrofija
- m3243A>G – MIDD
- Neonatalni dijabetes

Hattersley AT. et al. Pediatr Diabetes. 2018.

Alkorta-Aranburu G. et al. Mol.Genet. Metab. 2014.

Shields BM. et al. Diabetologia 2010.

MODY-GCK

Mutacija gena <i>GCK</i>		Broj ispitanika
c.683C>T	p.Thr228Met	6 djece/ 4 obitelji
c.745G>A	p.Gly249Ser	2 djece/ 1 obitelj
c.509G>A	p.Glu170Asp	2 djece / 1 obitelj
c.768C>T	p.Glu256Asp	1 dijete/ 1 obitelj
c.130G>A	p.Gly44Ser	1 dijete/ 1 obitelj
c.626C>T	p.Thr209Met	1 dijete/ 1 obitelj
c.437T>C	p.Leu146Pro	1 dijete
c.704T>C	p.Met235Thr	1 dijete
c.893T>C	p.Met298Thr	1 dijete
c.833A>C	p.Asp278Ala	1 dijete
c.596T>C	p.Val199Ala	1 dijete

Dr.sc. Ana Merkler, mag.ing.bioproc.inž., KBC Zagreb.

MODY-GCK

- ✓ Pozitivna obiteljska anamneza (dijabetes, gestacijski dijabetes u majke)
- ✓ Blaga do umjerena hiperglikemija
- ✓ OGTT: poremećena tolerancija glukoze
- ✓ C-peptid i inzulin – uredna konc.
- ✓ ICA, GAD, IA-2 antitijela -negativna

MODY - GCK: stabilna hiperglikemija

MODY-HNF1A / HNF1B

Mutacija gena <i>HNF1A</i>		Broj ispitanika
c.1136C>G	p.Pro379Arg	1
c.526+1G>A	p.Gly437_His 500 del	1
c.798C>G c.862G>T	p.Asn266Lys p.Gly288Trp	1
c.872dupC	p.Gly292Argfs*25	2

Mutacija gena <i>HNF1B</i>		
c.1373T>G	p.Val458Gly	1

Domagoj Caban, mag. med. lab. diag., KBC Zagreb.

MODY - HNF 1A /4A/1B

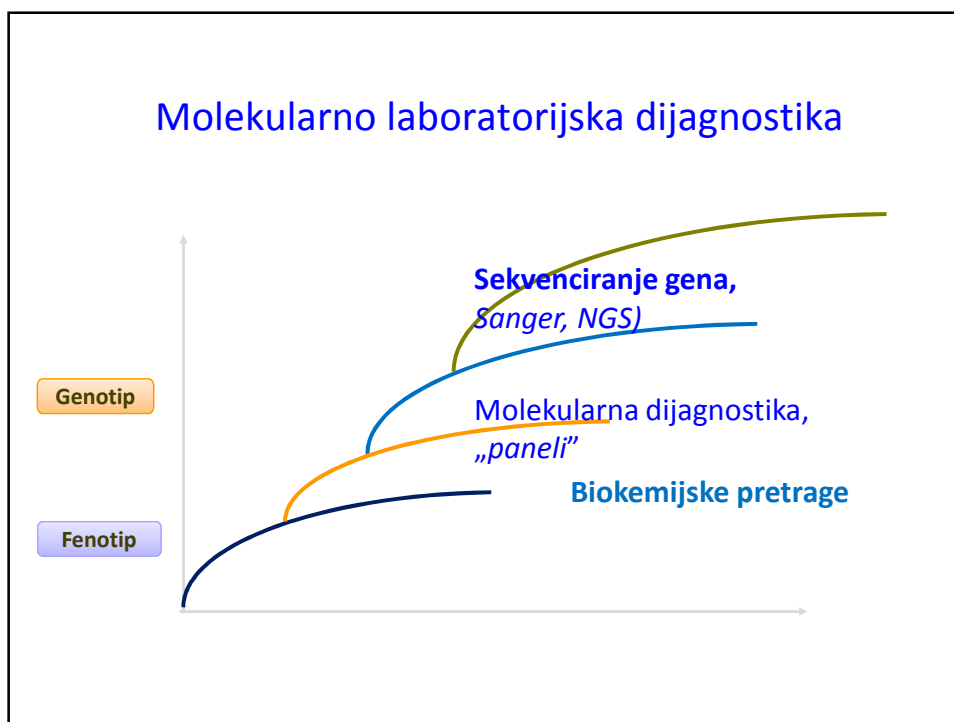
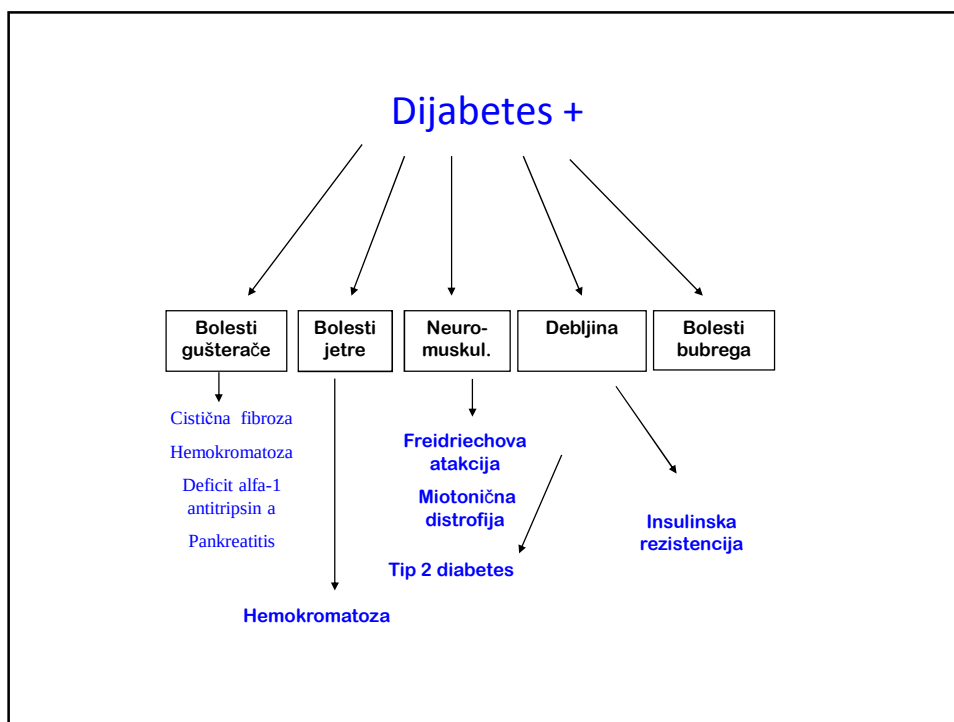
- ✓ Obiteljska anamneza: pozitivna u dvoje, negativna u jednog ispitanika
- ✓ OGTT: poremećena tolerancija glukoze /dijabetes -1
- ✓ C-peptid i inzulin- uredne konc.
- ✓ ICA, GAD, IA-2 antitijela - negativna

Glikozurija – obilježje HNF1A

Godišnji screening za glikozuriju u djece -
alternativa HbA1c ?

MODY: GCK /HNF1A, HNF4A, HNF1B

- MODY GCK - terapija uglavnom nije potrebna.
- Mutacije gena HNF1A i HNF4A uzrokuju pregresivan poremećaj lučenja inzulina i razvoj hiperglikemije koji neliječen dovodi do mikro- i makrovaskularnih komplikacija bolesti. MODY je u tih bolesnika moguće kontrolirati preparatima sulfonilureje.
- MODY je u bolesnika s mutacijama gena HNF1B u pravilu ovisan o inzulinu. Oko 5% bolesnika ima mutaciju gena HNF1B koja uz beta-stanice često pogađa funkciju i drugih stanica i organa uzrokujući bolest bubrega, jetre, afrofiju gušterače te abnormalnosti genitalnog sustava.



Charcot-Marie-Tooth tip CMT1B - (sekvenciranje <i>MP2</i>)												
Charcot-Marie-Tooth tip CMTX1 (sekvenciranje <i>GJB1</i>)												
Cistična fibroza CF (<i>CFTR</i>)												
Deficit alfa-1-antitripsina (<i>SERPINA1</i>)												
Friedrichova ataksija FA (<i>FXN</i>)												
Gilbertov sindrom (<i>UGT1A1</i>)												
Huntingtonova koreja HD (<i>HTT</i>)												
Hiperfosfatazija sa sindromom mentalne retardacije –(sekvenciranje <i>PGAP3</i>)												
Manjak acil-CoA dehidrogenaze srednjeg lanca (MCAD) – <i>ACADM</i>												
Miotonična distrofija tipa 1 MD1 (<i>DMPK</i>)		MELAS (MT-TL1), MERRF (MT-TK), NARP (MT-ATP6), LHON (MT-ND1,4,6)										
Miotonična distrofija tipa 2 MD2 (<i>CNBP</i>)												
Mišićna distrofija DMD/BMD (<i>DMD</i>)												
Monogeni diabetes MODY (sekvenciranje <i>HNF1A</i>, <i>HNF4A</i>, <i>HNF1B</i> i <i>GCK</i>)												
Multipla endokrina neoplazija - MEN1 (sekvenciranje <i>MEN1</i>)												
Multipla endokrina neoplazija - MEN2 (sekvenciranje <i>RET</i>)												
Nasljedna hemokromatoza (<i>HFE</i>)												
Nasljedne neuropatije CMT/HNPP (<i>PMP22</i>)												
Neutropenija (sekvenciranje <i>ELANE</i> i <i>HAX1</i>)												
Shwachman-Diamondov sindrom (sekvenciranje <i>SBD5</i>)	<table border="1"> <tr><td>ACE - angiotenzin-konvertirajući enzim</td></tr> <tr><td>ADPN – adiponektin</td></tr> <tr><td>APOB - apolipoprotein B</td></tr> <tr><td>APOE - apolipoprotein E</td></tr> <tr><td>BDNF – moždani neurotrofni čimbenik</td></tr> <tr><td>GP1a - glikoprotein Ia</td></tr> <tr><td>HP – haptoglobin</td></tr> <tr><td>IL-6 - interleukin-6</td></tr> <tr><td>LPL - lipoprotein-lipaza</td></tr> <tr><td>MTHFR - metilentetrahidrofolat-reduktaza</td></tr> <tr><td>PPAR - receptori za aktivator proliferacije peroksisoma</td></tr> </table>		ACE - angiotenzin-konvertirajući enzim	ADPN – adiponektin	APOB - apolipoprotein B	APOE - apolipoprotein E	BDNF – moždani neurotrofni čimbenik	GP1a - glikoprotein Ia	HP – haptoglobin	IL-6 - interleukin-6	LPL - lipoprotein-lipaza	MTHFR - metilentetrahidrofolat-reduktaza
ACE - angiotenzin-konvertirajući enzim												
ADPN – adiponektin												
APOB - apolipoprotein B												
APOE - apolipoprotein E												
BDNF – moždani neurotrofni čimbenik												
GP1a - glikoprotein Ia												
HP – haptoglobin												
IL-6 - interleukin-6												
LPL - lipoprotein-lipaza												
MTHFR - metilentetrahidrofolat-reduktaza												
PPAR - receptori za aktivator proliferacije peroksisoma												
Sindrom fragilnog kromosoma X FRAX (<i>FMR1</i>)												
Spinalna mišićna atrofija SMA (<i>SMN1</i> , <i>SMN2</i> , <i>NAIP</i>)												
Spinocerebelarne ataksije SCA tipa 1, 2, 3, 6 i 7 (<i>ATXN1</i> , <i>ATXN2</i> , <i>ATXN3</i> , <i>CACNA1A</i> , <i>ATXN7</i>)												
Wilsonova bolest WB (sekvenciranje <i>ATP7B</i>)												
X-vezana agamaglobulinemija (sekvenciranje <i>BTX</i>)												
X-vezani hiper-IgM sindrom (sekvenciranje <i>CD40LG</i>)												
X-vezani limfoproliferativni sindrom (sekvenciranje <i>SH2D1A</i>)												

Prof.dr.sc. Jadranka Sertić, spec.med.biokem., dr.sc. Ana Merkler, mag.ing.bioproc.inž., dr.sc. Hana Ljubić, mag.biol., Domagoj Caban, mag.med.lab.diagn. Senka Škaro, bacc.med.lab.diagn., Ana Acman Barišić, bacc.med.lab.diagn., Karolina Petrović, zdrav.lab. tehničar, KBC Zagreb, 2018.

POPRAVNO PISMO ZA UPUĆIVANJE NA MOLEKULARNU DIJAGNOSTIKU RADI DIJAGNOSTIKE NA MODY (GCK, HNF1α, HNF4α, HNF1β)

Ime i prezime:	
Datum rođenja:	
Adresa:	
Kontakt telefon:	

Dg. pod kojom se bolesnik vodi:	
Dob kod dijagnoze:	Dg u trudnoći?:
Terapija (po dijagnozi):	
Terapija (trenutno):	
BMI (za djecu Z-score):	

Obiteljska anamneza:	
I- generacija:	
II- generacija:	
III- generacija:	
Ostalo (bubregna bolest: ciste, proteinurija, dijaliza, nagibnost):	

Profil GUK-a	
OGTT	
C-peptid	
Inzulin	
HbA1c	
ICA, GAD, IA-2	

Pretpostavljeni tip MODY-a	
----------------------------	--

Komplicacije DM:	Ako da, navesti što:	Bolest bubrega: (ciste, dijaliza, ageneza, proteinurija)	Ako da, navesti što:
Novorođenački dijabetes	Novorođenačke hipoglikemije	Adenom jetre	Osetljivost na sulfonimide
Molim upitati X u kvadratu ako ima nešto od navedenog			

Uputio liječnik:	Kontakt:
Ustanova:	Datum:

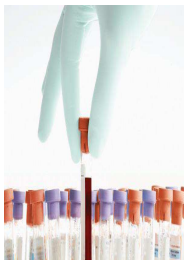
*uz uzorak krvi potrebno je poslati i crvenu A3 uputnicu za Molekularnu dijagnostiku, traži se: molekularno genetska


 The European Molecular Genetics Quality Network
Certificate of Participation
2018
 This is to certify that
Klinicki bolnicki centar Zagreb
 Participated in 2018 in the following European Molecular Genetics Quality Network (EMQN) external quality assessment schemes:

Scheme	Genotyping	Interpretation	Clerical	Result
AZF	2.00	2.00	2.00	Satisfactory
CMT	2.00	2.00	2.00	Satisfactory
DM	2.00	2.00	2.00	Satisfactory
FRDA	2.00	2.00	2.00	Satisfactory
HD	2.00	2.00	2.00	Satisfactory
MONODIAB	2.00	2.00	2.00	Satisfactory
mtDNA	1.50	1.75	2.00	Satisfactory
SCA	2.00	1.67	2.00	Satisfactory
WIL	2.00	2.00	2.00	Satisfactory

Merkler A, Caban D, Ljubić H, Acman Barišić A, Škaro S, Petrović K, Sertić J.

Neonatalni dijabetes - NGS



ABCC8
EIF2AK3
FOXP3
GATA4
GATA6
GCK
GLIS3
HNF1B
INS
KCNJ11
NEUROD1

NEUROG3
PDX1
PTF1A
RFX6
SLC2A2
SLC19A2
IER3IP1
ZFP57
WFSI



Ellard S. *et al.* Diabetologia, 2013.



1897-2017
100 godina Medicinskog
fakulteta Sveučilišta
u Zagrebu



Hvala za pozornost!

Prof.dr.sc. Jadranka Sertić

Klinički bolnički centar Zagreb
Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku
Odjel za molekularnu laboratorijsku dijagnostiku

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
Katedra za medicinsku kemiju, biokemiju i
kliničku kemiju
jadranka.sertic@kbc-zagreb.hr



Merkler A, Ljubić H, Sertić J, Caban D, Petrović K.