

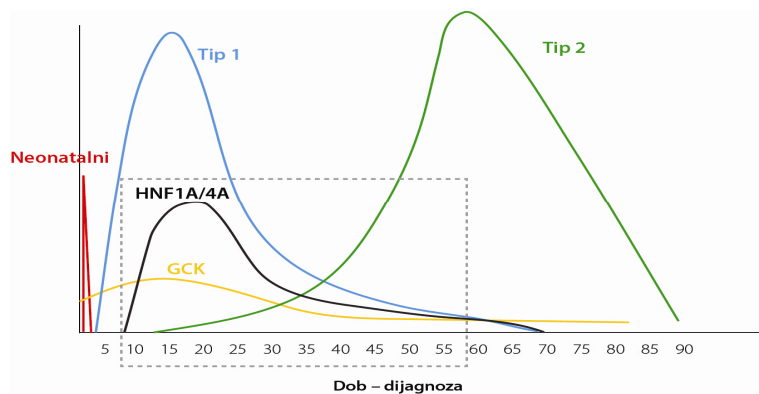


## Genski i biokemijski biljezi monogeniskog dijabetesa

Jadranka Sertić

Sveučilište Zagreb  
Medicinski fakultet

## Dijabetes



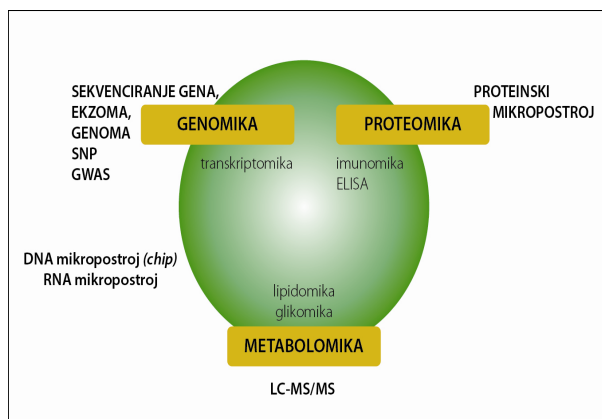
## Monogeniski dijabetes

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<sup>1,2</sup>, Špehar Uroić A.<sup>2</sup>, Merkle A.<sup>2</sup>, Baretić M.<sup>1,2</sup>, Caban D.<sup>2</sup>,  
 Dušek T.<sup>1,2</sup>, Bulum T.<sup>1,3</sup>, Ljubić H.<sup>2</sup>, Telarević S.<sup>1,2</sup>, Smirčić Duvnjak L.<sup>1,3</sup>,  
 Kaštelan D<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

<sup>2</sup>Klinički bolnički centar Zagreb

<sup>3</sup>Sveučilišna 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, PDX1, 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

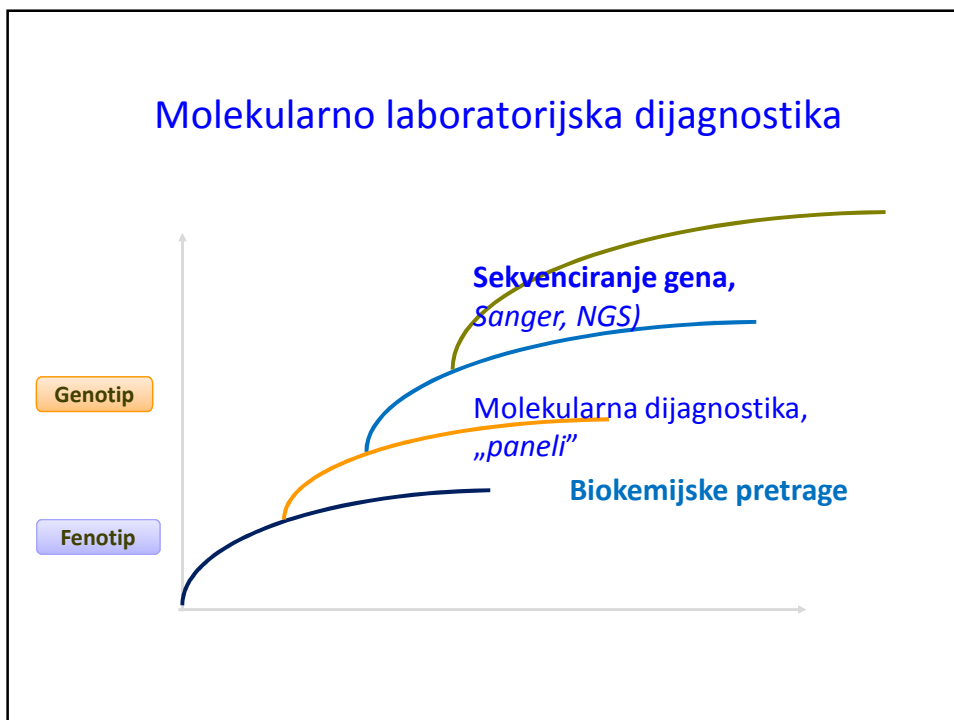
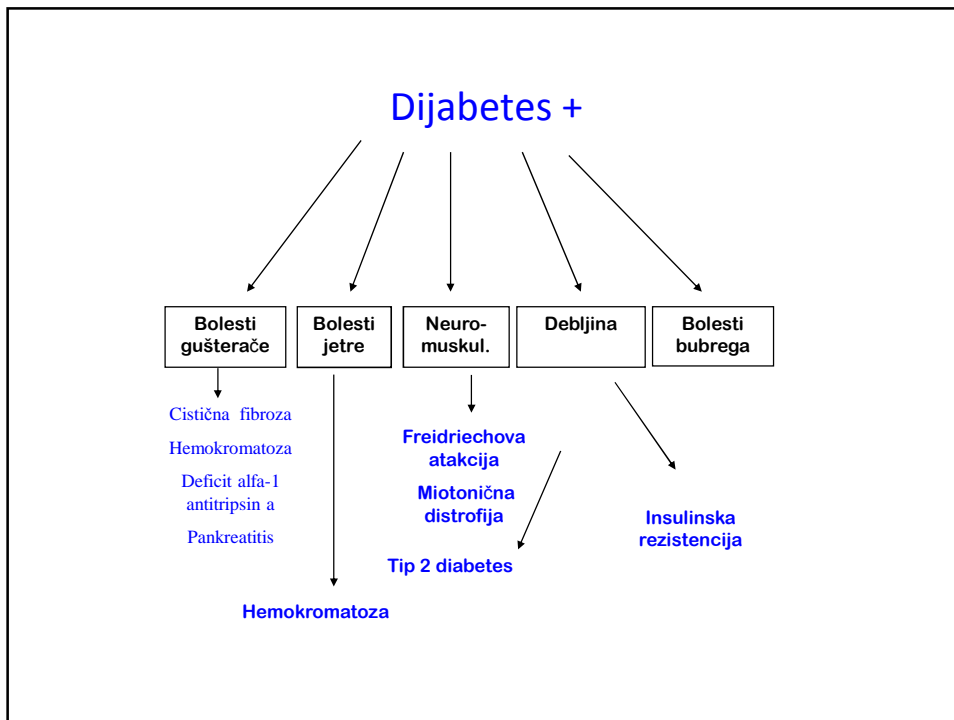
- ✓ Obiteljska anamneza: pozitivna u dvoje, negativna u jednog ispitanika
- ✓ OGTT: poremećena tolerancija glukoze /dijabetes -1
- ✓ C-peptid i inzulini - uredne konc.
- ✓ ICA, GAD, IA-2 antitijela - negativna

## 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 progresivan 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>GB1</i> )	
Cistična fibroza CF ( <i>CFTF</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> )	
Hiperfosfatizija 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> )	
Miotonična distrofija tipa 2 MD2 ( <i>CNBP</i> )	
Mišićna distrofija DMD/BMD ( <i>DMD</i> )	
<b>Monogeni dijabetes MODY (sekvenciranje <i>HNFI1A</i>, <i>HNFA4</i>, <i>HNFI1B</i> i <i>GCK</i>)</b>	
Multipla endokrini neoplazija - MEN1 (sekvenciranje <i>MEN1</i> )	
Multipla endokrini 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>HAXI</i> )	
Shwachman-Diamondov sindrom (sekvenciranje <i>SBD5</i> )	
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>BTK</i> )	
X-vezani hiper-IgM sindrom (sekvenciranje <i>CD40LG</i> )	
X-vezani limfoproliferativni sindrom (sekvenciranje <i>SH2D1A</i> )	
MELAS ( <i>MT-TL1</i> ), MERRF ( <i>MT-TK</i> ), NARP ( <i>MT-ATP6</i> ), LHON ( <i>MT-ND1,4,6</i> )	
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	

Prof.dr.sc. Jadranka Sertić, spec.med.biokem., dr.sc. Ana Merkle, 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.

**POPRAATNO PISMO ZA UPUĆIVANJE NA MOLEKULARNU DIJAGNOSTIKU RADI  
DIJAGNOSTIKE NA MODY (GCK, HNF1 $\alpha$ , HNF4 $\alpha$ , HNF1 $\beta$ )**

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:	<input type="checkbox"/>	Ako da, navesti što:	
Novorođenački dijabetes	<input type="checkbox"/>	Novorođenačke hipoglikemije	<input type="checkbox"/>
<small>Međim upitati X u kvadrant ako ima nešto od novorođ.</small>			
Bolest bubrega: (ciste, dijaliza, ageneza, proteinurija)	<input type="checkbox"/>	Adenom jetre	<input type="checkbox"/>
Ako da, navesti što:		Osetljivost na sulfonamideje	<input type="checkbox"/>
Uputio liječnik:	Kontakt:		
Ustanova:	Datum:		

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

**EMQN**   
The European Molecular Genetics Quality Network

**Certificate of Participation  
2018**

This is to certify that

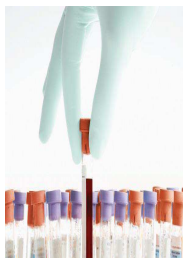
**Klinicki bolnicki centar Zagreb**

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
MONDIAB	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.

1917-2017  
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](mailto:jadranka.sertic@kbc-zagreb.hr)



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