

Záverečná karta projektu

Názov projektu

Evidenčné číslo projektu

APVV-0107-12

Molekulárno-genetický výskum s farmakogenetickými konsekvenciami u detí s hyperinzulinemickými hypoglykémiami

Zodpovedný riešiteľ **doc. MUDr. Juraj Staník, PhD.**Príjemca **Lekárska fakulta UK**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

1. Detská klinika LFUK a DFNSP v Bratislave
2. Ústav experimentálnej endokrinológie BMC SAV v Bratislave
- 3.
- 4.
- 5.

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

1. University of Leipzig, Nemecko
2. Charité, Berlin, Nemecko
- 3.

Udelené patenty/podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory, ktoré sú výsledkami projektu

1. 0
2. 0
3. 0

Najvýznamnejšie publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu – uveďte aj publikácie prijaté do tlače

1. Juraj Stanik, Martina Skopkova, Katarina Brennerova, Daniel Danis, Monika Rosolanková, Anna Salingova, Vladimir Bzduch, Iwar Klimes, and Daniela Gasperikova: Congenital hyperinsulinism and glycogenosis - like phenotype due to a novel HNF4A mutation. Diabetes research and clinical Practice 2017 Apr;126:144-150. IF=3,6. Publikácia v karentovanom časopise
2. Juraj Stanik, Martina Skopkova, Daniela Stanikova, Katarina Brennerova, Lubomir Barak, Lubica Ticha, Jarmila Hornova, Iwar Klimes, Daniela Gasperikova: Neonatal hypoglycemia, early-onset diabetes and hypopituitarism due to the mutation in EIF2S3 gene causing MEHMO syndrome . Phys Res 2017 (IF=1,6) prijaté do tlače. Publikácia v karentovanom časopise

3. J. Staník, D. Gašperíková, I. Klimeš. Monogénové poruchy sekrécie a účinku inzulínu. Univerzita Komenského 2015. Monografia.
4. Juraj Staník, Martina Škopková, Monika Rosolanková, Ivar Klimeš, Daniela Gašperíková: Súčasné trendy v diagnostike a liečbe kongenitálneho hyperinzulinizmu. Vnitř Lék 2016; 62(10, Suppl 4). Publikácia v zahraničnom nekarentovanom časopise
5. Monika Rosolanková, Juraj Staník, Oľga Matušková, Lucia Švecová, Daniela Gašperíková, Ivar Klimeš. Vplyv hypoglykémie na ďalší vývin detí s kongenitálnym hyperinzulinizmom. Pediatria (Bratisl.) 2015; 10 (5): 183-187. Publikácia v domácom nekarentovanom časopise.

Uplatnenie výsledkov projektu

Výsledky riešenia projektu sa uplatnili nie len na vedeckom poli vo forme prednášok a publikácií, ale aj v každodennej klinickej praxi. Vo vedeckej časti sa detailne rozpracovala problematika hyperinzulinemických hypoglykémii vytvoril sa priestor na ďalšie vedecké projekty v tejto problematike a získali sa dôležité kontakty v zahraničí. Z hľadiska klinického uplatnenia výsledkov, zistenie epidemiológie ochorenia a mutačného spektra u detí s hyperinzulinemickými hypoglykémiami nám uľahčuje lepšie cieľiť klinické vyhľadávanie ako aj diagnostiku týchto pacientov. Znalosť etiológie ochorenia - kauzálnej mutácie u 28 probandov a ich rodinných príbuzných umožnilo vykonať genetické poradenstvo ohľadom dedičnosti a prognózy ochorenia. U 11 detí a ich rodičov sa vykonala úprava liečby podľa princípov farmakogenetiky, ktorá nielen zlepšuje kompenzáciu základného ochorenia a znižuje riziko závažných akútnych a chronických komplikácií ale aj zlepšuje kvalitu života a má pozitívny farmakoekonomický dopad.

CHARAKTERISTIKA VÝSLEDKOV

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v slovenskom jazyku (max. 20 riadkov)

Počas riešenia projektu sme identifikovali viac ako 100 detí a ich rodinných príbuzných so závažnými pretrvávajúcimi hypoglykémiami, najmä na podklade nadprodukcie inzulínu. Doplnili sme existujúcu DNA banku týchto stavov a zaviedli sme metodiky DNA analýzy, ktoré nám umožnili identifikovať genetickú príčinu ochorenia u 28 probandov a ich rodinných príbuzných. Vypočítali sme incidenciu kongenitálneho hyperinzulinizmu na Slovensku v rokoch 2005-2016, ktorá bola 1:33 937 živonarodených detí, a zistili sme mutačné spektrum tohto ochorenia. Najčastejšie išlo o mutácie génov ABCC8, KCNJ11 a HNF4A zasahujúcich do sekrécie inzulínu v B-bunkách pankreasu. Metódou celoexómového sekvenovania sme identifikovali aj zriedkavé príčiny hypoglykémii ako sú mutácie génov SURF1, CREBBP and TRIM37, MUT, MMAA a MMAB ktoré sú zodpovedné za Leighov syndróm, Rubinstein-Taybiho syndróm, Mulibrey syndróm a metylmalónové acidémie. Identifikovali sme aj mutácie génu HNF4A u dieťaťa s veľmi netypickým klinickým priebehom hyperinzulinemických hypoglykémii, ktorý imitoval glykogenózy. U 11 detí a ich rodičov sa vykonala úprava liečby podľa princípov farmakogenetiky, ktorá nielen zlepšuje kompenzáciu základného ochorenia a znižuje riziko závažných akútnych a chronických komplikácií, ale aj zlepšuje kvalitu života a má pozitívny farmakoekonomický dopad. Výsledky projektu sa publikovali vo viacerých karentovaných časopisoch a umožnili aj vypracovanie diagnostických a terapeutických štandardov pre hyperinzulinemické hypoglykémie u detí na Slovensku.

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v anglickom jazyku (max. 20 riadkov)

Over the course of the project, we identified more than 100 children and their family relatives with severe persistent hypoglycemia, mostly due to the insulin overproduction. We have added their DNA to an existing DNA bank of these conditions. We have introduced DNA analysis techniques of hyperinsulinemic hypoglycemia that have enabled us to identify genetic cause of the disease in 28 probands and their family relatives. We calculated the incidence of congenital hyperinsulinism in Slovakia in years 2005 - 2016, which was 1:33 937

of live births, and we described the mutational spectrum. The most common genetic causes of hyperinsulinemic hypoglycemia were mutations in the genes ABCC8, KCNJ11, and HNF4A, that are involved into the insulin secretion in pancreatic B cells. Using whole exome sequencing, we have identified rare causes of hypoglycemia such as mutations in the genes SURF1, CREBBP and TRIM37, MUT, MMAA and MMAB responsible for Leigh syndrome, Rubinstein-Taybi syndrome, Mulibrey syndrome and methyl malonic acidemia. We have found also a novel mutation in the HNF4A gene in a patient with very atypical clinical course of hyperinsulinemic hypoglycemia that imitated glycogenosis. In 11 children and their parents, their treatment was adjusted according to the principles of pharmacogenetics, that not only improved disease compensation and reduced the risk of serious acute and chronic complications, but also improved quality of life and had a positive pharmacoeconomic effect. The results of the project have been published in several CC journals and have enabled the development of diagnostic and therapeutic standards for hyperinsulinemic hypoglycemia in children in Slovakia.

Svojím podpisom potvrdzujem, že údaje uvedené v záverečnej karte sú pravdivé a úplné a súhlasím s ich zverejnením.

Zodpovedný riešiteľ

doc. MUDr. Juraj Staník, PhD.

V Bratislave 30. 10. 2017

Štatutárny zástupca príjemcu

prof. MUDr. Juraj Šteňo, DrSc.

V Bratislave 30. 10. 2017

.....
podpis zodpovedného riešiteľa

.....
podpis štatutárneho zástupcu príjemcu