



Záverečná karta projektu

Názov projektu

Evidenčné číslo projektu **APVV-0187-12**

Identifikácia nových aspektov monogénových endokrinopatií metódou sekvenovania novej generácie

Zodpovedný riešiteľ **RNDr. Daniela Gašperíková, DrSc.**

Príjemca **Biomedicínske centrum SAV, Ústav experimentálnej endokrinológie**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

1. Biomedicínske centru SAV, Ústav experimentálnej endokrinológie
2. Lekárska fakulta, Univerzita Komenského, Bratislava
- 3.
- 4.
- 5.

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

1. Section on Protein Biosynthesis, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health & Human Development, NIH, Bethesda, USA
2. Department of Human Molecular Genetics, Max Planck Institute for Molecular Genetics, Berlin, Nemecko
3. Walter+Eliza Hall Institute of Medical Research, Austrália

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

1. N/A
- 2.
- 3.

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

1. Skopkova M, Hennig F, Shin BS, Turner CE, Stanikova D, Brennerova K, Stanik J, Fischer U, Henden L, Müller U, Steinberger D, Leshinsky-Silver E, Bottani A, Kurdiova T, Ukropec J, Nyitrayova O, Kolnikova M, Klimes I, Borck G, Bahlo M, Haas SA, Kim JR, Lotspeich-Cole LE, Gasperikova D, Dever TE, Kalscheuer VM.: EIF2S3 Mutations Associated with Severe X-linked Intellectual Disability Syndrome MEHMO. Hum Mutat. 2017 Jan 5. doi: 10.1002/humu.23170. Karentovaná publikácia
2. Skopkova M, Ciljakova M, Havlicekova Z, Vojtkova J, Valentinova L, Danis D, Murgas D,

Szepeova R, Stanik J, Banovcin P, Klimes I, Gasperikova D.

Two novel RFX6 variants in siblings with Mitchell-Riley syndrome with later diabetes onset and heterotopic gastric mucosa. Eur J Med Genet. 2016 Sep;59(9):429-35. doi: 10.1016/j.ejmg.2016.08.005. Karentovaná publikácia

3. Vohnout B, Gabcova D, Huckova M, Klimes I, Gasperikova D, Raslova K. Genetic testing of familial hypercholesterolemia in a real clinical setting. Wien Klin Wochenschr. 2016 Dec;128(23-24):916-921. Karentovaná publikácia

4. Gašperíková D, Škopková M, Staník J, Klimeš I: Možnosti diagnostiky monogénového diabetu. Diabetológia 2016, Odborná príloha časopisu Bedeker zdravia, str.65-74 Publikácia v domácom časopise distribuovaná širokej odbornej verejnosti

5. Valentínova L, Staník J, Hučková M, Surová M, Slovak MODY collaborative Group, Klimeš I, Gašperíková D: Spectrum of glucokinase (GCK) mutations with prevailing promotor mutation (c.-87G>C) and prevalence of monogenic diabetes type GCK-MODY in Slovakia. 27th Course in Medical Genetics, Bertinoro, Taliansko, 11.-15. mája 2014 Prednáška na medzinárodnom stretnutí

Uplatnenie výsledkov projektu

Výsledky riešenia projektu výrazne prispeli nielen k rozšíreniu vedeckého poznania, ale aj k prenosu poznatkov do klinickej praxe. V rámci projektu sme rozšírili DNA banku monogénového diabetu na 1 193 jedincov. Zaviedli sme DNA diagnostiku pre všetky doteraz známe gény monogénového diabetu. V rámci analytickej časti sme identifikovali 96 pozitívnych jedincov s mutáciou v jednom z génov spôsobujúcich monogénový diabetes. Následne sme vypracovali správu pre ošetrojúcich diabetológov a endokrinológov pôsobiacich na území celého Slovenska, ktorá obsahovala aj farmakogenetické odporúčania. Okrem toho sme vybudovali nové bioinformatické laboratórium, ktoré je schopné analyzovať a interpretovať výsledky celoexómového sekvenovania. Pomocou celoexómového sekvenovania sme určili genetickú príčinu ochorenia v rodinách, ktorých klinický fenotyp neumožnil stanovenie presnej diagnózy. Okrem identifikácie kauzálnej mutácie sme definovali aj molekulárno-biologický mechanizmus pôsobenia identifikovaných genetických zmien, ktoré sme publikovali v karentovaných časopisoch.

CHARAKTERISTIKA VÝSLEDKOV

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

V rámci riešenia projektu sme vypracovali efektívny analytický postup pre diagnostiku monogénového diabetu v našom laboratóriu, a to pre pacientov spĺňajúcich klinické kritériá tohto ochorenia. Pre 96 identifikovaných pacientov sme vypracovali farmakogenetické odporúčania pre ošetrojúcich lekárov. Zaviedli sme techniku sekvenovania novej generácie, vrátane bioinformatického a interpretačného vyhodnocovania. Pomocou celoexómového sekvenovania sme identifikovali genetické príčiny najmä syndrómových foriem monogénového diabetu. V prvom prípade sme analyzovali rodinu, kde sa diabetes spájal so závažnou malformáciou gastrointestinálneho traktu. U dvoch sestier sme našli doteraz nepopísané varianty v géne RFX6, čím sme ako prví na Slovensku geneticky stanovili diagnózu Mitchell-Rileyho syndrómu. Okrem toho sme identifikovali genetickú príčinu syndrómu MEHMO (porucha intelektu, mikrocefália, epilepsia, hypogonadizmus a hypogenitalizmus, diabetes a obezita), a to v dôsledku frameshift mutácie (Ile465Serfs) v EIF2S3 géne. EIF2S3 kóduje gama podjednotku eukaryotického iniciačného faktora 2, kľúčového pre iniciáciu translácie proteínov. Štúdiom fibroblastov od pacienta sme poukázali na aktiváciu integrovanej odpovede na stres (proces regulujúci iniciáciu translácie). Funkčné štúdie na kvasinkovom modeli demonštrovali, že Ile465Serfs mutácia poškodzuje eIF2g funkciu vo väčšej miere ako testované missense mutácie, čo je v súlade s viac závažným klinickým fenotypom jedincov s Ile465Serfs mutáciami. Týmto sme prvýkrát definovali

asociáciu medzi mutáciami v géne EIF2S3 a syndrómom MEHMO. Naše zistenia prispievajú k rastúcemu zoznamu ochorení spôsobených poruchou syntézy proteínov alebo jej regulácie.

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

Over the course of the project we were able to establish an effective up-to-date approach for the diagnostics of monogenic diabetes in Slovakia. We identified 96 individuals with monogenic diabetes caused by mutations in one of the 13 known genes. Moreover, we elaborated the pharmacogenetic recommendations for all monogenic diabetes individuals. The DNA diagnostics was improved using the next generation sequencing approach, which was implemented in the frame of the project (including bioinformatic evaluation and interpretation). Using the whole exome sequencing approach, we identified genetic cause of disease in the family, where diabetes was associated with serious gastrointestinal malformation. In two sisters we have identified two novel variants in the RFX6 gene. For the first time in Slovakia, we have determined the diagnosis of Mitchell-Riley syndrome with unusual onset of diabetes outside the neonatal period. Moreover, we have identified the genetic cause of MEHMO syndrome (intellectual disability, epilepsy, hypogonadism, hypogonitalism, microcephaly and obesity). We have identified a frameshift mutation (Ile465Serfs) in the EIF2S3 gene, which encodes the gamma subunit of eukaryotic translation initiation factor 2, crucial of initiation of protein synthesis. Studies in patient's fibroblasts confirm increased integrated stress response activation due to the mutation and functional assays in yeast demonstrated that the mutation impairs eIF2g function to a greater extent than tested missense mutations, consistent with the more severe clinical phenotype of the Ile465Serfs carriers. We propose, that more severe EIF2S3 mutations cause full MEHMO phenotype, while less deleterious mutations cause the milder phenotype

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

Zodpovedný riešiteľ

RNDr. Daniela Gašperíková, DrSc.

V Bratislave 27.10.2017

Štatutárny zástupca príjemcu

prof. RNDr. Silvia Pastoreková, DrSc.

V Bratislave 27.10.2017

.....
podpis zodpovedného riešiteľa

.....
podpis štatutárneho zástupcu príjemcu