

Formulár ZK - Záverečná karta projektu

Riešiteľ: Prof. MUDr. Ivar Klimeš, DrSc.	Evidenčné číslo projektu: APVV-51-014205
Názov projektu: DNA analýza monogénnych foriem cukrovky na Slovensku	

Na ktorých pracoviskách bol projekt riešený:	Ústav exp. endokrinológie, Slovenská akadémia vied, Vlárská 3, 833 06 Bratislava
Ktoré zahraničné pracoviská spolupracovali pri riešení (názov, štát):	Inst of Biomedical and Clinical Science, Peninsula Medical School, Exeter, UK
	Oxford Centre for Diabetes & Endocrinology, University of Oxford, Oxford, UK
	Department of Physiology, Anatomy and Genetics, University of Oxford, Oxford, UK

Udelené patenty alebo podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory vychádzajúce z výsledkov projektu:	0
	0
	0
Publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu (uveďte i publikácie prijaté do tlače): <i>Uvádzajte maximálne päť najvýznamnejších publikácií.</i>	Pearson ER, Flechtner I, Njolstad PR, Malecki MT, Flanagan SE, Larkin B, Ashcroft FM, Klimes I , Codner E, Iotova V, Sligerland AS, Shield J, Robert JJ, Holst JJ, Clark PM, Ellard S, Sovik O, Polak M, Hattersley AT, for the Neonatal Diabetes International Collaborative Group (including Barák L., Gasperikova D , Paskova M, Stanik J): Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. <i>N Engl J Med</i> 355 (5): 467-77, 2006. IF = 51,296
	Gašperiková D. , Tribble N. D., Staník J. , Hučková M. , Mišovicová N., van de Bunt M., Valentínová L. , Barrow B. A., Barák L., Dobránsky R, Bereczková E., Michálek J., Wicks K., Colclough K., Knight J. C., Ellard S., Klimes I. , Gloyn A. L.: Identification of a novel β -cell glucokinase (<i>GCK</i>) promoter mutation (-71G>C) which modulates <i>GCK</i> gene expression through loss of allelespecific Sp1 binding causing mild fasting hyperglycaemia in humans. <i>Diabetes</i> 2009 (Epub ahead of print), IF: 8,261
	Staník J , Lethby M, Flanagan SE, Gašperiková D , Milosovicová B, Lever M, Bullman H, Zubcevic L, Hattersley AT, Ellard S, Ashcroft FM, Klimes I : Coincidence of a novel KCNJ11 missense variant R365H with a paternally inherited 6q24 duplication in a patient with transient neonatal diabetes. <i>Diabetes Care</i> 31(9):1736-7, September 2008. IF = 7,851
	Ellard S, Bellanné-Chantelot C, Hattersley AT; European Molecular Genetics Quality Network (EMQN) MODY group.(including Klimes I , Gasperikova D .): Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. <i>Diabetologia</i> 51(4), pp:546-53, Apr. 2008. IF = 5,822
	Stanik J. , Gasperikova D. , Paskova M., Barak L., Javorkova J., Jancova E., Ciljakova M., Hlava P., Michalek J., Flanagan S., Pearson E., Hattersley A., Ellard S., Klimes I. : Prevalence of permanent neonatal diabetes in Slovakia and successful replacement of insulin with sulfonylurea therapy in KCNJ11 and ABCC8 mutation carriers. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2007, Apr;92(4):1276-82. IF = 5,493
V čom vidíte uplatnenie výsledkov projektu:	DNA analýza monogénnych foriem cukrovky umožňuje zmenu liečby u vhodných pacientov na báze princípov farmakogenomiky za zlepšenia kompenzácie diabetu za zníženia chronických mikrovaskulárnych komplikácií, ale aj zvýšenia kvality života pacientov. Ďalej zdravých nosičov mutácií možno dispenzarizovať a začať liečbu pri prvých známkach rozvoja diabetu.

Charakteristika výsledkov

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu (max. 20 riadkov) - slovensky:

- **MODY:** V oblasti cukrovky typu MODY sa vyšetrilo 510 pacientov zo 170 rodín, pričom DNA analýza potvrdila klinické podozrenie u 132 pacientov zo 46 rodín. Vyše 50 % z nich tvorili pacienti s mutáciou génu pre glukokinázu. Preto na základe tejto štúdie je MODY-2 najčastejším podtypom MODY na Slovensku, tesne nasledovaný mutáciami génu pre HNF1A (MODY-3), ktoré sa našli u vyše 45 % rodín s DNA potvrdeným diabetom typu MODY. U 13 pacientov s MODY-3 a MODY-2 sa vykonala zmena liečby na báze princípov farmakogenomiky so zlepšením kompenzácie ochorenia ako aj kvality života pacientov. Prínosom pre prax je aj možnosť dispenzarizácie zdravých nosičov mutácie génu pre HNF1A s rizikom vzniku a progresie ochorenia.
- **NDM:** Slovensko je prvou krajinou, kde sa na základe informácií z Národného registra detí s diabetom dala presne vypočítať incidencia permanentného neonatálneho diabetu, ktorá je takmer štyrikrát vyššia ako boli doterajšie odhady. Výsledky potvrdzujú teóriu, že monogénová etiológia cukrovky v prvom polroku života jasne prevláda a posun hranice NDM na 6 mesiacom je jasne opodstatnený. Najčastejšou monogénovou príčinou PNDM v SR sú mutácie génov pre Kir6.2 a SUR1 podjednotky draslíkového kanála B-buniek. U troch pacientov s mutáciou génu pre Kir6.2 a jedného s mutáciou génu pre SUR1 sa vykonala zmena liečby z inzulínu na glibenklamid za výrazného zlepšenia kompenzácie diabetu ako aj kvality života.
- **Mitochondriálny diabetes:** Identifikovala sa pacientka so syndrómom MELAS, kde klinické podozrenie bolo prvýkrát verifikované DNA analýzou na území SR s nálezom mutácie m.3243A>G mitochondriálnej DNA.
- **Vypracovali sa odporúčania** pre diagnostiku a manažment monogénového diabetu ochorení na Slovensku
- **Zriadil sa Národný register monogénovej cukrovky (NCZI)** pri súčasnom registri detskej cukrovky, kam sa vložili získané údaje o pacientoch s monogénovou cukrovkou.

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu (max. 20 riadkov) - anglicky:

- **MODY:** Concerning MODY, blood samples of 510 patients from 170 families were analyzed. DNA analysis confirmed clinical suspicion in 132 patients from 46 families. Over 50% of them were glucokinase mutation carriers. Therefore, according to our study MODY-2 is the most prevalent subtype of MODY diabetes in Slovakia, followed by the HNF1A mutation carriers (MODY-3), which were found in more than 45% of MODY cases. In 13 MODY-3 and MODY-2 patients, a pharmacogenomics-based change of treatment was carried out, leading to better glycemic control and quality of life. Another contribution for the clinical practice is the possibility of regular follow-up of the yet healthy HNF1A mutation carriers who are at risk to develop diabetes.
- **NDM:** Slovakia is the first country with the exact incidence of permanent neonatal diabetes (PNDM), based on the data from the National Children Diabetes Registry. Our calculated PNDM incidence is 4-times higher than previous international estimates. These results confirm the theory, that majority of diabetes with onset in the first 6 months of life have a monogenic etiology, and therefore shift of the NDM cut-off to 6 months is reasonable. The most common etiology of PNDM in Slovakia are mutations of the Kir6.2 and SUR1 subunits of the K_{ATP} channel of B-cells. Three Kir6.2 and one SUR1 mutation carriers underwent a therapy change from insulin to glibenclamide what was associated with better glycemic control and quality of life as well.
- **Mitochondrial diabetes:** One patient with MELAS syndrome was identified. The clinical suspicion was confirmed by DNA analysis with finding a 52% heteroplasmy for the m.3243A>G mutation.
- **Diagnostic guidelines for monogenic diabetes** in Slovakia were proposed and written up by our group.
- **National Registry for Monogenic Diabetes** was established at the Institute of Medical Information and Statistics in cooperation with our group and filled up with data generated within this APVV grant.

Podpisom záverečnej karty riešiteľ vyjadruje svoj súhlas so zverejnením údajov v nej uvedených.

Podpis zodp. riešiteľa:

Dátum:

Podpis štatutárneho zástupcu:

Pečiatka: