

Geny ovlivňující funkci beta buňky pankreatu a jejich význam v patogenezi a léčbě monogenních forem diabetu

NV18-01-00078

Řešitel: doc. MUDr. Štěpánka Průhová, Ph.D.

Příjemce: Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta

Spolupříjemce: Fakultní nemocnice v Motole

Spolupracovníci: RNDr. Petra Dušátková, Ph.D.; prof. MUDr. Jan Lebl, CSc.; prof. MUDr. Zdeněk Šumník, Ph.D.

Diabetes mellitus je závažné chronické onemocnění postihující milion obyvatel České republiky. Vedle hlavních typů diabetu (diabetes 1. typu a 2. typu) existují další typy diabetu, mezi které patří geneticky podmíněné monogenní formy představující zhruba 5 % všech případů diabetu u osob mladších 30 let. Projekt byl zaměřen na hledání genetických příčin monogenního diabetu v České republice. Stanovení genetické diagnózy umožní přesnou znalost etiologie diabetu konkrétního pacienta s možností cílené léčby, dalšího vývoje a komplikací vyplývajících z poškozeného genu a stanovení rizika přenosu pro potomky. V současné době se pro komplexní molekulárně genetické studie používají metody sekvenování nové generace (NGS), jejichž využití ale přináší celou řadu výzev.

V rámci projektu byly získány tyto výsledky: Byl sestaven a otestován panel 52 genů, jejichž změny vedou k monogennímu poškození beta buňky. Byla popsána optimální strategie genetického testování, kde se jako nejvýhodnější z hlediska času a finanční náročnosti ukázal být dvoustupňový přístup: cílené vyšetření jednoho nejčastějšího genu klasickou metodou přímé sekvenace následované u negativních výsledků testováním pomocí NGS panelu. Během trvání projektu se zvýšilo množství osob v Národním registru monogenních forem diabetu, který řešitelská výzkumná skupina spravuje, na aktuálních 1455 osob s geneticky prokázanou diagnózou. Významně převažují rodiny s tzv. MODY (maturity-onset diabetes of the young) typem diabetu způsobeným v 90 % změnou v jednom ze tří genů: GCK, HNF1A nebo HNF4A. Nicméně díky studii byly nově identifikovány a detailně klinicky charakterizovány i české rodiny se vzácnými formami a publikovány např. u subtypu CEL-MODY komplexní pohled na jejich diagnostiku. V in vitro funkční studii zaměřené na jeden ze stěžejních cílů projektu – interpretaci nalezených variant v genu HNF1A u českých pacientů – bylo dosaženo skvělého výsledku, kdy u 59 % variant byla zpřesněna původní klasifikace a vhodnější léčba byla na základě získaných výsledků zavedena u 69 % probandů s HNF1A-MODY. Výsledek rozsáhlé a ve světě zatím unikátní studie kvality života a spokojenosti s léčbou osob s MODY ukázal, že pacienti mají kvalitu života sniženu a vnímají negativně nedostatek cílené péče dané malou informovaností lékařů.

Na základě výsledků projektu je k dispozici ověřená, komplexní diagnostika monogenního diabetu včetně funkčních nástrojů interpretace výsledků, unikátní databáze osob se stanovením prevalence tohoto onemocnění pro Českou republiku a plán pro efektivní edukaci terénních diabetologů nejen v klinické charakteristice a indikaci pacientů ke genetickému vyšetření, ale především ve správném zhodnocení získaného genetického výsledku a jeho implementaci v terapii. Výsledky jsou prezentovány na českých i

mezinárodních diabetologických fórech a byly zařazeny do edukačních přednášek v predatestačních kurzech. Celkem bylo publikováno 11 studií v zahraničních časopisech se souhrnným IF 94,845. Získané zkušenosti byly oceněny výzvou ke komentáři v prestižním časopise Nature Reviews Endocrinology, který byl publikován v roce 2022 (Q1, IF 40).

Zdroj: brožura MZ ČR vydaná u příležitosti udílení Ceny ministra zdravotnictví za zdravotnický výzkum a vývoj, 2023