

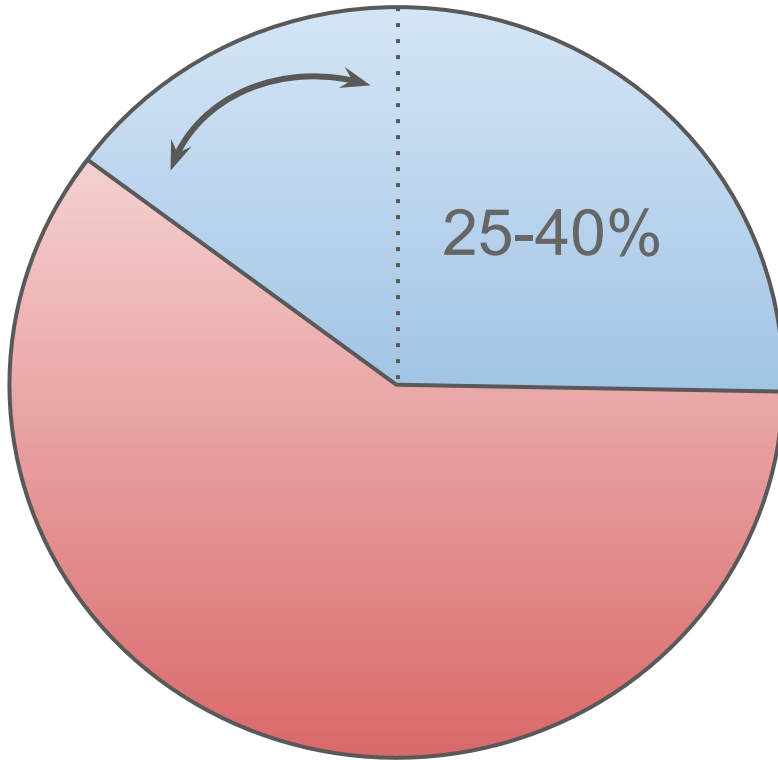
# Poszukiwanie nowych mutacji powodujących cukrzycę monogenowe poprzez analizę całych genomów

Informacje wstępne i kryteria naboru pacjentów

Paweł Sztromwasser

Zakład Biostatystyki i Medycyny Translacyjnej  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

# Wstęp



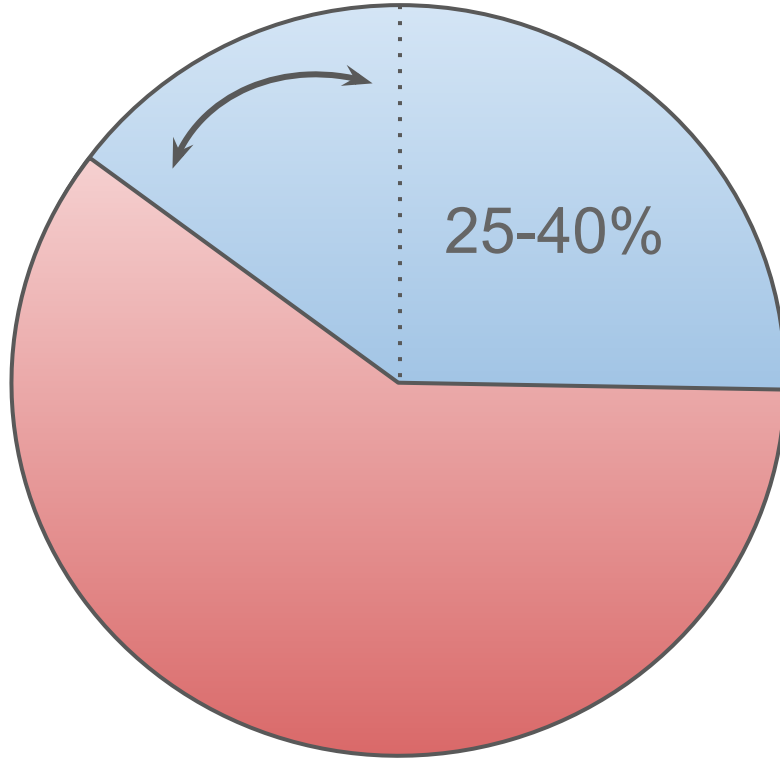
NGS (panełe genów)

Fendler, W., et al. Diabetologia (2012)

Ellard, S., et al. Diabetologia (2013)

Alkorta-Aranburu, G., et al. Molecular Genetics and Metabolism (2014)

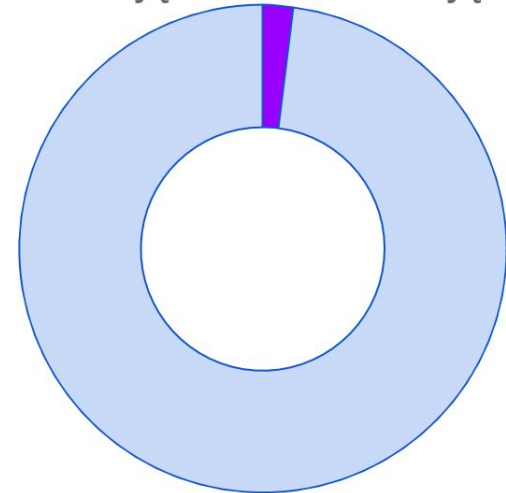
# Wstęp



NGS (panełe genów)

Ludzki genom

● Kodujące ● Niekodujące

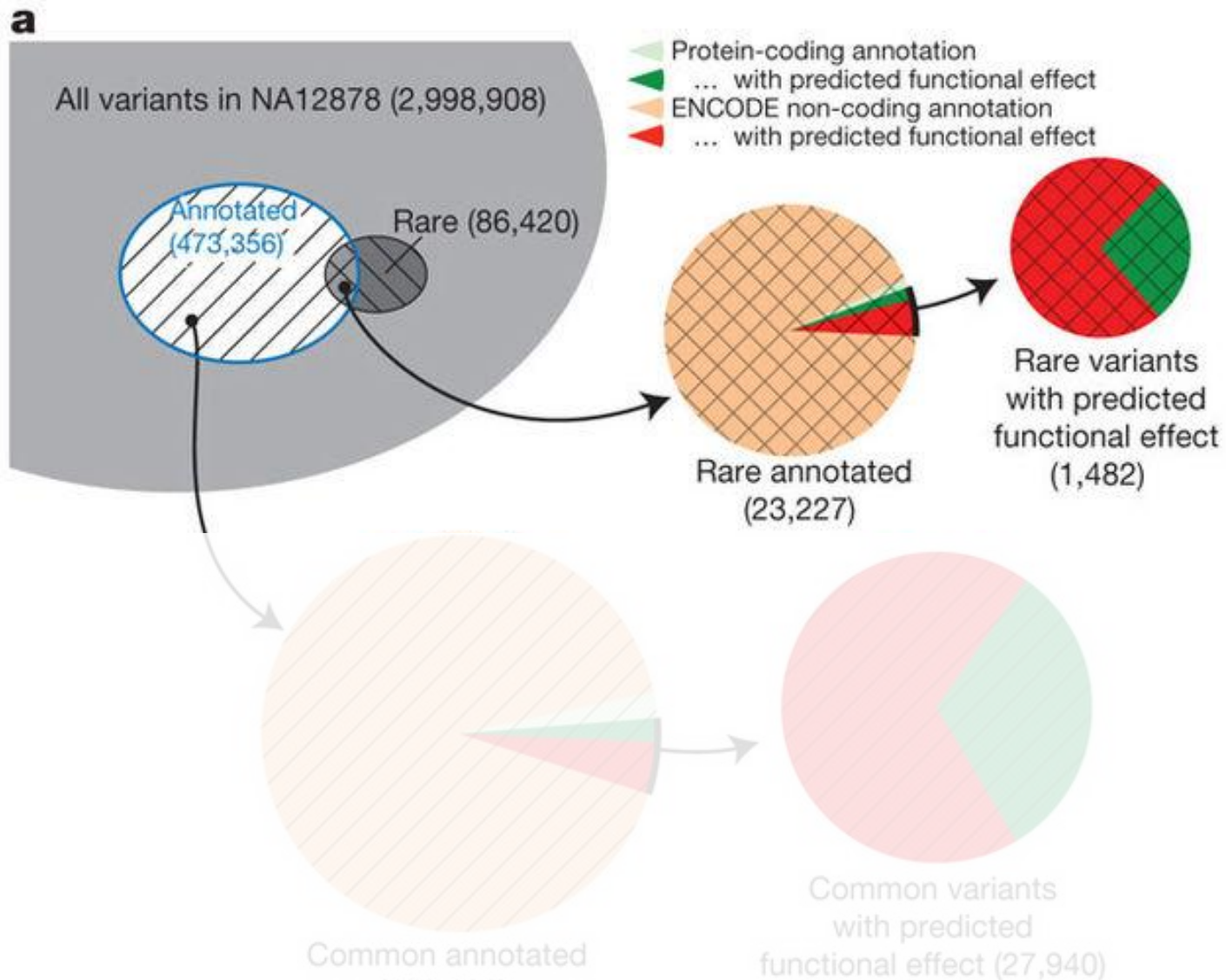


Fendler, W., et al. Diabetologia (2012)

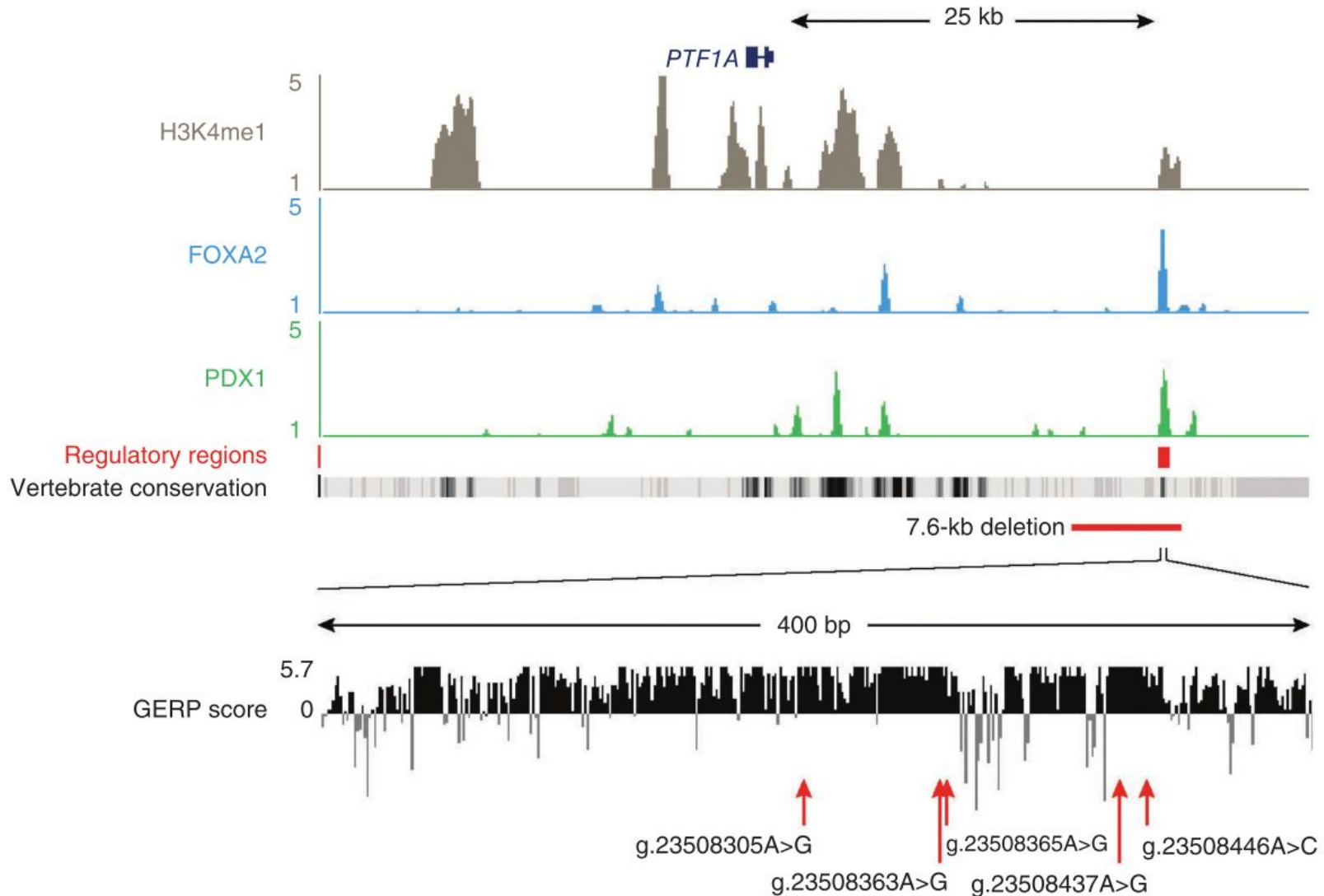
Ellard, S., et al. Diabetologia (2013)

Alkorta-Aranburu, G., et al. Molecular Genetics and Metabolism (2014)

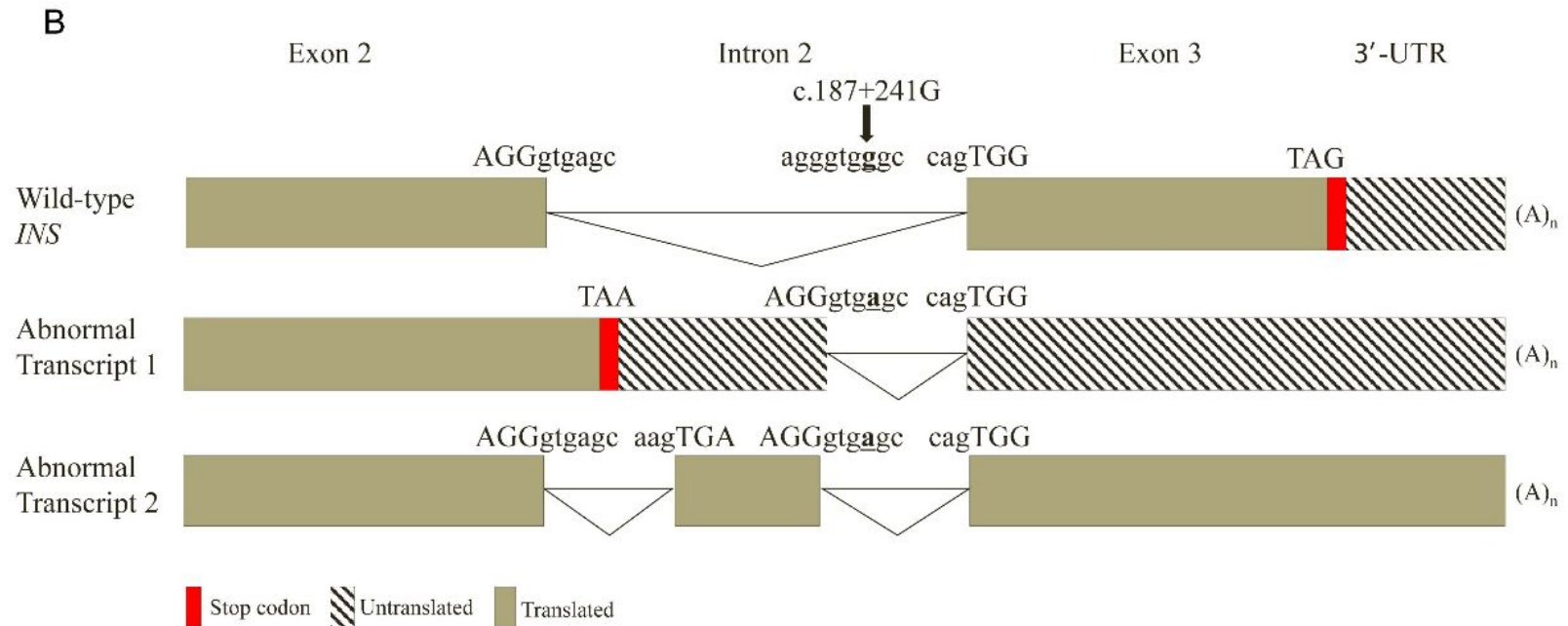
# Warianty niekodujące



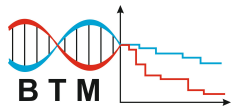
# Mutacje wzmacniacza transkrypcji *PTF1A*



# Mutacja punktowa w intronie *INS*

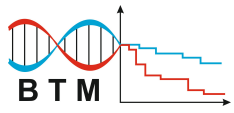


Carmody D, Park S, Ye H, et al. Continued lessons from the *INS* gene: an intronic mutation causing diabetes through a novel mechanism. *Journal of Medical Genetics* (2015).



# 453

przypadki **niekodujących**,  
**regulatorowych** mutacji powodujących  
choroby monogenowe w bazie **OMIM**



## Cel badań

**Poszukiwanie mutacji w regulatorach genów u pacjentów  
z **syndromem wielotorbielowatych nerek i cukrzycy**  
(RCAD) o nieznannej etiologii**

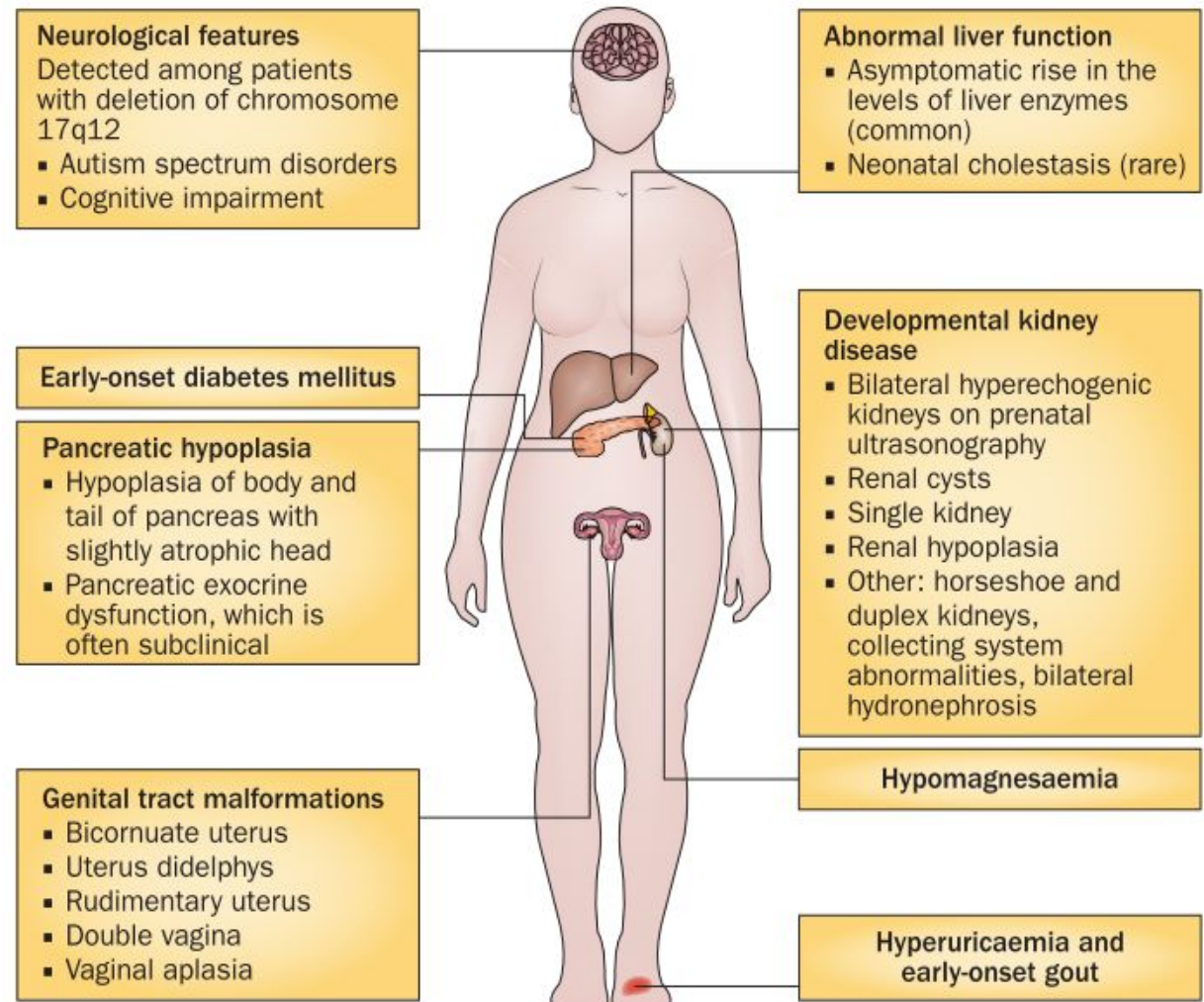


# RCAD ~ HNF1B-MODY

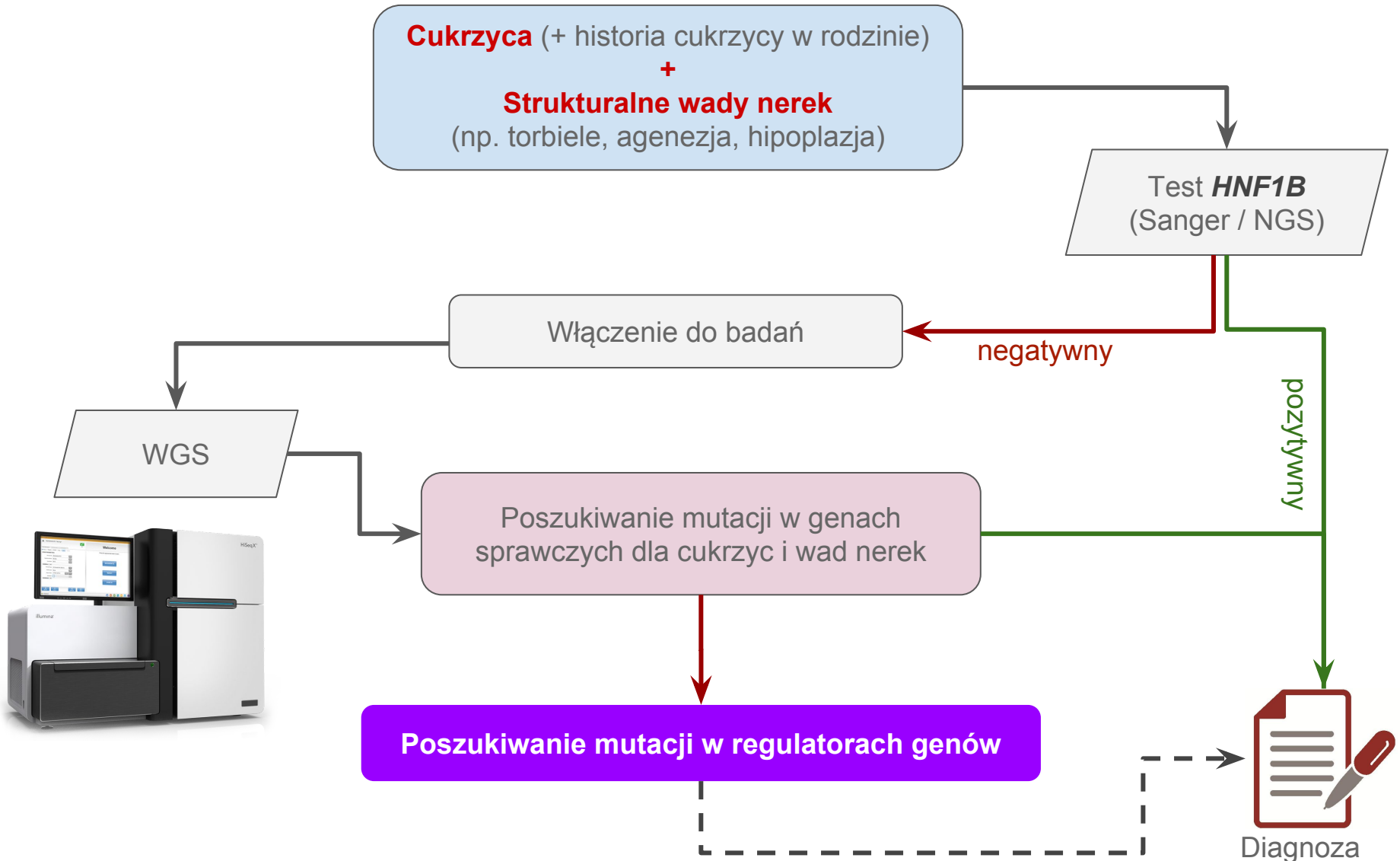
❑ 1-9 / 1 000 000

❑ Autosomalny dominujący

❑ *HNF1B*



# Metodyka badań



# Wstępne wyniki

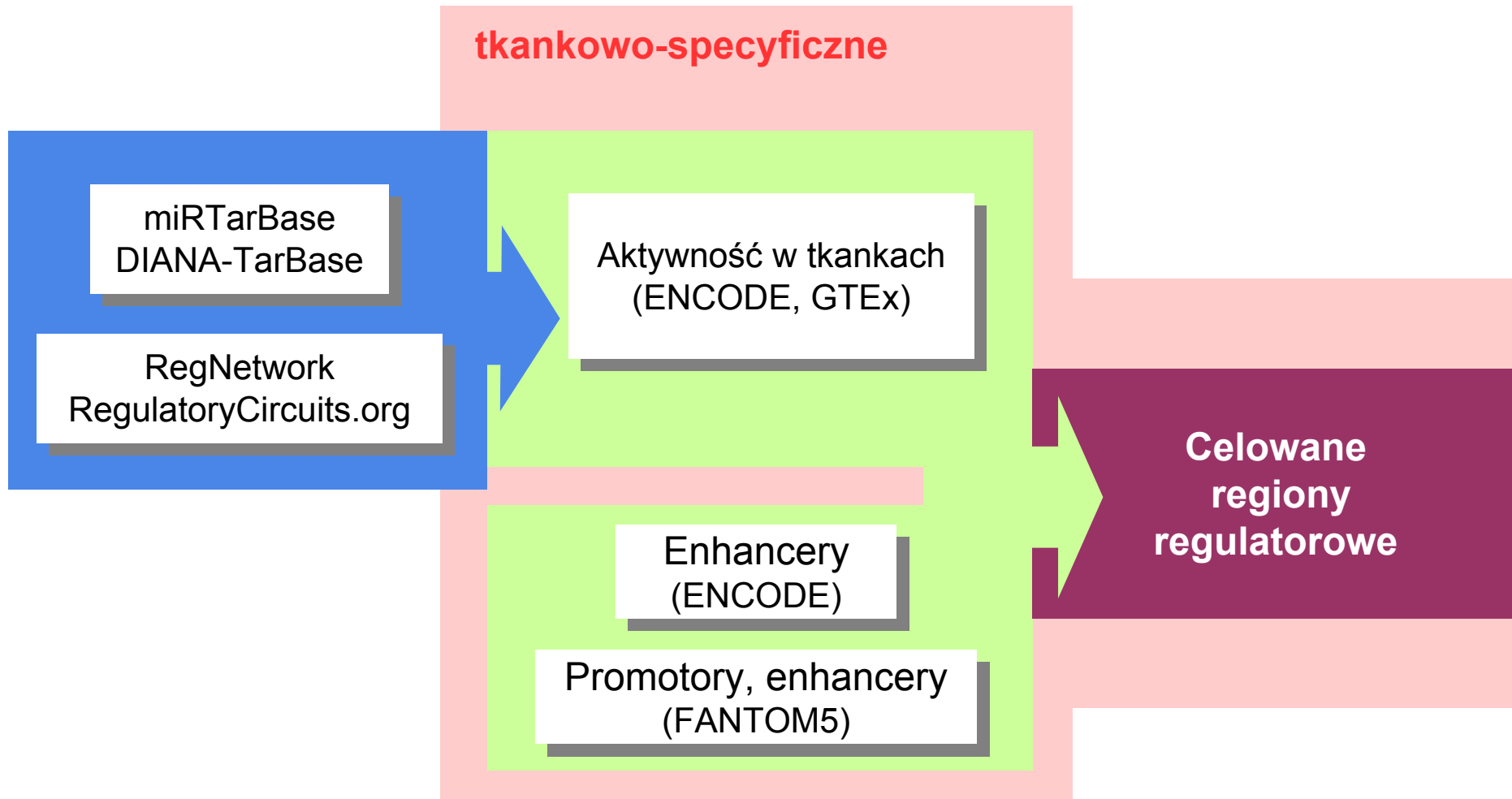
Pacjent	Cukrzyca	Nerki
1	Delecja HNF1B	
2	GCK	PKD1
3	-	PKD1
4	PLAGL1	PKD1
5	KLF11	PKD1
6	2 x AIRE (AR)	-
7	-	-
8	-	-
9	-	-
10	-	-

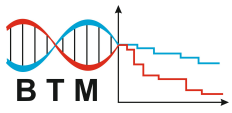
Patogeny

Prawdopodobnie łagodny

Niesklasyfikowany

# Co dalej?





# Kryteria rekrutacji

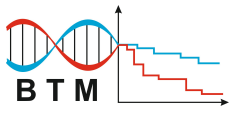
Poszukujemy z całej Polski pacjentów z :

- strukturalnymi wadami nerek (torbiele, agenezja, hipoplazja)
- cukrzycą w wieku dziecięcym/młodzieńczym (+cukrzyca w rodzinie)

Oferujemy:

- Nieodpłatne badanie w kierunku mutacji w *HNF1B* (kryterium rekrutacji do projektu badawczego)
- W przypadku negatywnego wyniku, sekwencjonowanie całego genomu w celu poszukiwania innych przyczyn choroby

Więcej informacji: <https://biostat.umed.pl/polonez.html>  
[pawel.sztromwasser@umed.lodz.pl](mailto:pawel.sztromwasser@umed.lodz.pl)



# Mam takiego pacjenta, co teraz?

Skierować pacjenta do poradni  
genetycznej w CKD w Łodzi:

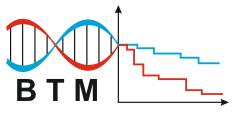
**beata.skoczylas@umed.lodz.pl**  
lub **zaklad.genetyki@umed.lodz.pl**  
tel. **42 272 57 70**

Przygotować:

1. Dane z rozpoznania i aktualne dane kliniczne
2. Wywiad rodzinny, co najmniej pod kątem cukrzycy i nerek
3. Dane kontaktowe do pacjenta i lekarza prowadzącego

Pobrać 5ml krwi lub wymaz z policzka i przesłać na  
adres poradni genetycznej w CKD, razem z  
powyższymi informacjami.

Więcej informacji: <https://biostat.umed.pl/polonez.html>  
[pawel.sztromwasser@umed.lodz.pl](mailto:pawel.sztromwasser@umed.lodz.pl)



# Podziękowania

Arkadiusz Michalak

Maciej Borowiec

Beata Małachowska

Wojciech Młynarski

Agnieszka Zmysłowska

Wojciech Fendler

Więcej informacji: <https://biostat.umed.pl/polonez.html>  
[pawel.sztromwasser@umed.lodz.pl](mailto:pawel.sztromwasser@umed.lodz.pl)

Projekt finansowany przez Narodowe Centrum Nauki poprzez granty:  
OPUS 2014/15/B/NZ5/00144, OPUS 2015/19/B/NZ5/02243, oraz POLONEZ 2016/23/P/NZ2/04251.

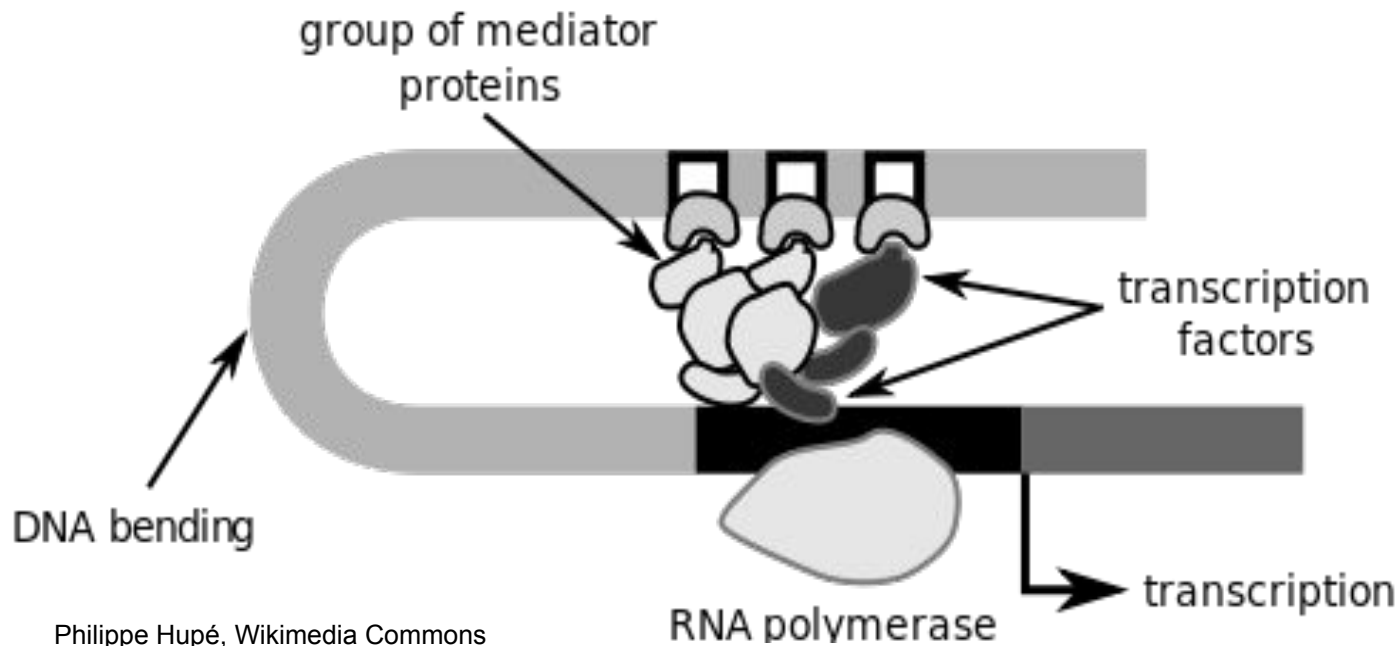
*Projekt finansowany ze środków przeznaczonych na program finansowania badań naukowych i innowacji UE "Horyzont 2020" na podstawie umowy Nr 665778 o dofinansowanie działań "Marie Skłodowska-Curie."*



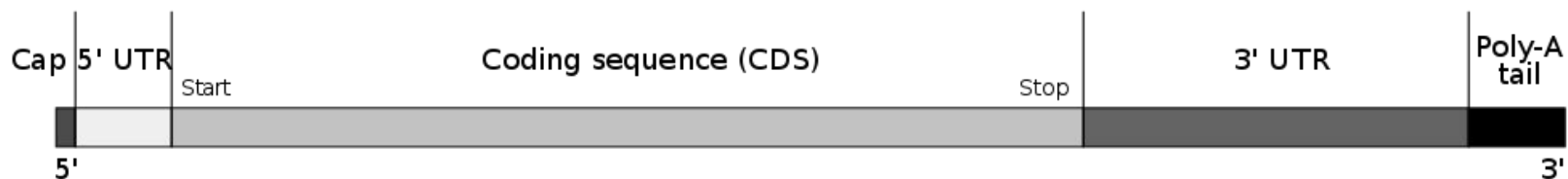
N A R O D O W E   C E N T R U M   N A U K I



# Regiony niekodujące



Philippe Hupé, Wikimedia Commons





## MAKING A GENOME MANUAL

Scientists in the Encyclopedia of DNA Elements Consortium have applied 24 experiment types (across) to more than 150 cell lines (down) to assign functions to as many DNA regions as possible — but the project is still far from complete.

### EXPERIMENTAL TARGETS

**DNA methylation:** regions layered with chemical methyl groups, which regulate gene expression.

**Open chromatin:** areas in which the DNA and proteins that make up chromatin are accessible to regulatory proteins.

**RNA binding:** positions where regulatory proteins attach to RNA.

**RNA sequences:** regions that are transcribed into RNA.

**ChIP-seq:** technique that reveals where proteins bind to DNA.

**Modified histones:** histone proteins, which package DNA into chromosomes, modified by chemical marks.

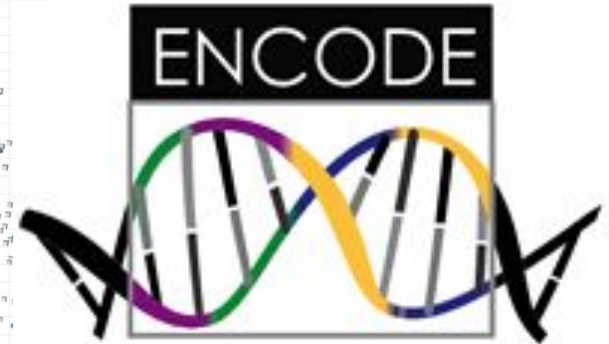
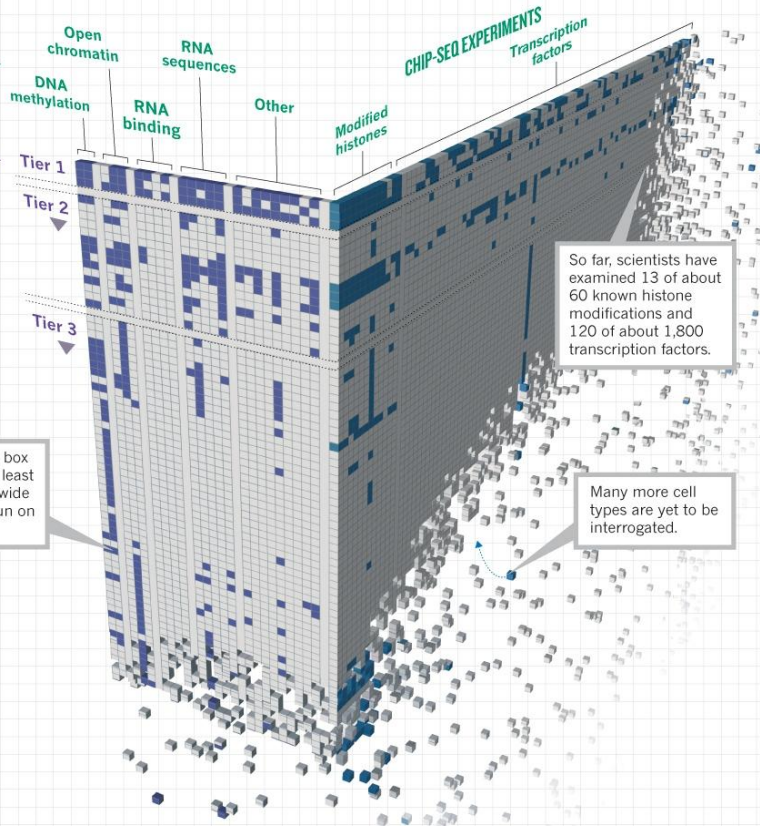
**Transcription factors:** proteins that bind to DNA and regulate transcription.

### CELL LINES

**Tiers 1 and 2:** widely used cell lines that were given priority.

**Tier 3:** all other cell types.

Every shaded box represents at least one genome-wide experiment run on a cell type.



Maher, B. ENCODE: The human encyclopaedia. Nature (2012)