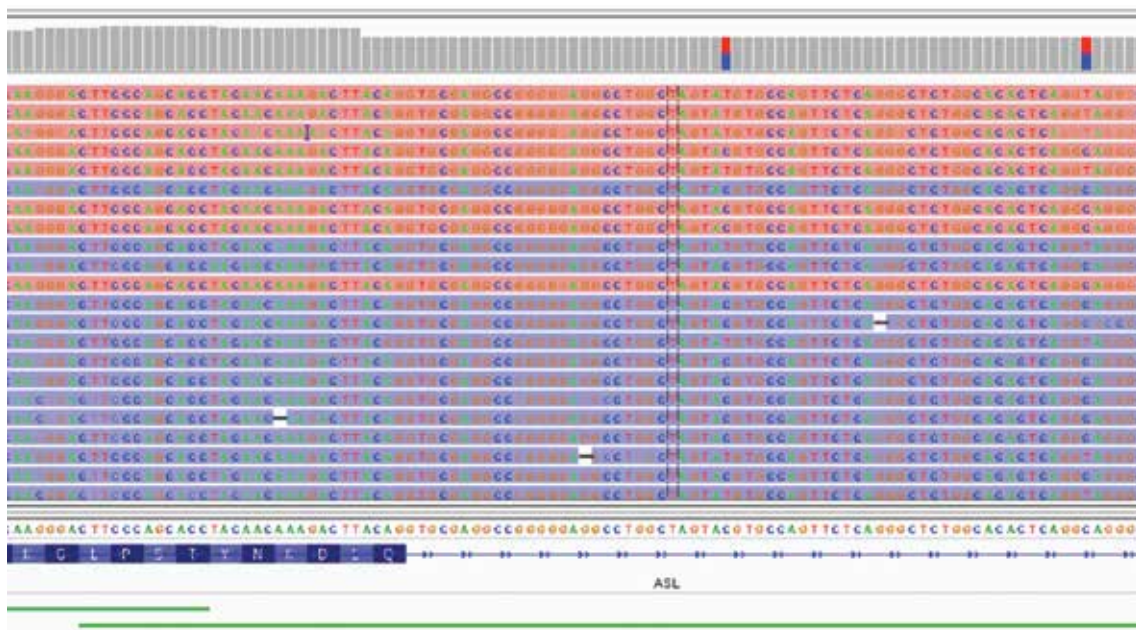


Μεταβολικά Νοσήματα

Βιοχημική
και Γενετική διερεύνηση
Μεταβολικών
Νοσημάτων



Γενετικός έλεγχος
Ανεπάρκειας GLUT1
με αλληλούχιση DNA
επόμενης γενιάς (NGS)


NeoLab

ΙΔΙΩΤΙΚΟ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ

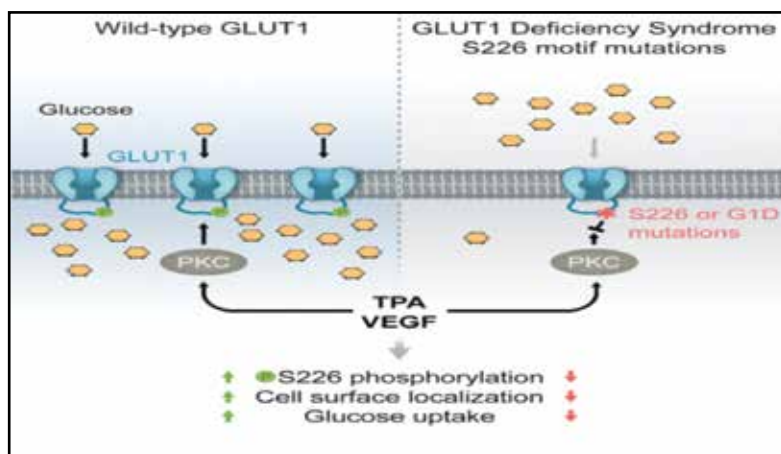
Σεπτέμβριος 2017

Ανεπάρκεια GLUT1 (GLUT1 Deficiency Syndrome η De Vito syndrome)

OMIM: 606777

Το σύνδρομο ανεπάρκειας του μεταφορέα γλυκόζης τύπου 1 (GLUT1) χαρακτηρίζεται από εγκεφαλοπάθεια που εκδηλώνεται με παιδική επιληψία που είναι ανθεκτική στη θεραπεία, επιβράδυνση της κρανιακής ανάπτυξης που οδηγεί σε μικροκεφαλία, ψυχοκινητική επιβράδυνση, σπαστικότητα, αταξία, δυσαρθρία και άλλα παροξυσμικά νευρολογικά φαινόμενα που συχνά εμφανίζονται πριν από τα γεύματα. Τα συμπτώματα εμφανίζονται μεταξύ της ηλικίας 1 και 4 μηνών, μετά από κανονική γέννηση και κύηση. (Orphanet)

Το σύνδρομο προκαλείται από ανεπαρκή ή ελλιπή λειτουργία της πρωτεΐνης-μεταφορέα της γλυκόζης (GLUT1) η οποία αποτελεί την κύρια πηγή ενέργειας ειδικά για την λειτουργία του εγκεφαλικού ιστού.



Η λειτουργία του μεταφορέα της γλυκόζης (από Lee et al. 2015).

Γενετική βάση της ανεπάρκειας GLUT1, Κλινική Εικόνα και Διάγνωση

Η ανεπάρκεια GLUT1 προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο SLC2A1 (OMIM#606777), το οποίο κωδικοποιεί τον μεταφορέα της γλυκόζης (GLUT1). Μέχρι σήμερα έχουν βρεθεί περισσότερες από 100 μεταλλάξεις σε ασθενείς με ανεπάρκεια GLUT1, που κατά κανόνα (80-90%) συμβαίνουν de novo και έχουν επικρατητικό χαρακτήρα (AD). Μικρός αριθμός μεταλλαγών κληρονομούνται με υπολειπόμενο χαρακτήρα.

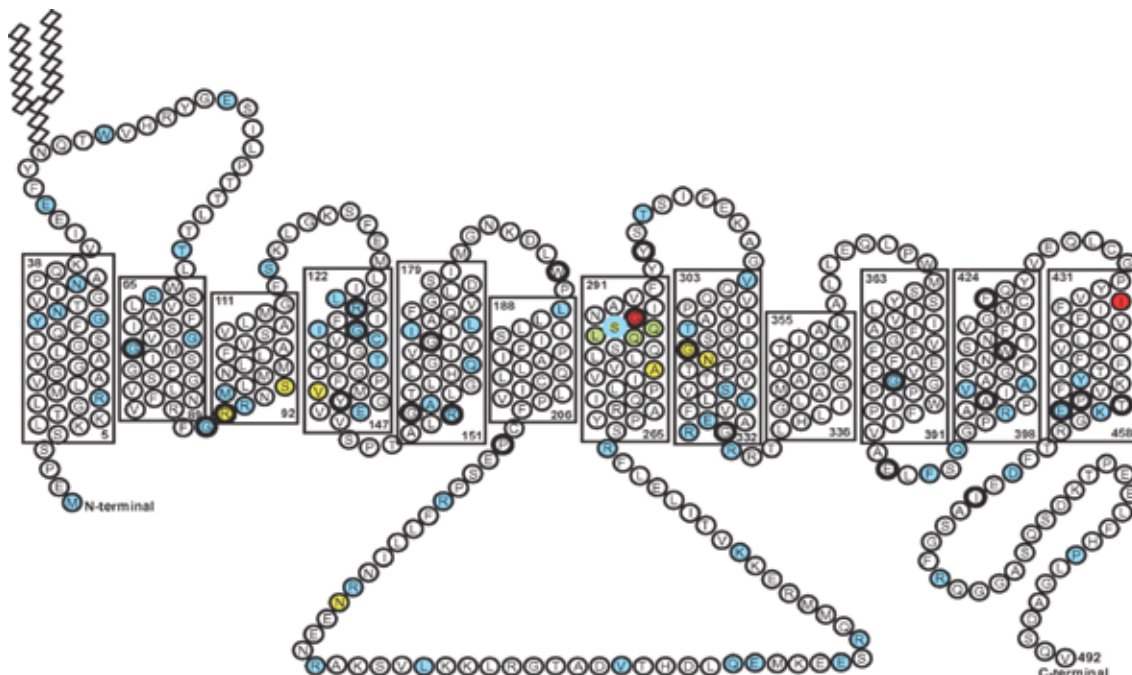
Συσχέτιση των μεταλλαγών με τα κλινικά συμπτώματα των πασχόντων έχει καταγραφεί (2,3,4), ωστόσο εμφανίζεται μεγάλη ετερογένεια στα κλινικά συμπτώματα.

Η έγκαιρη διάγνωση της Ανεπάρκειας GLUT1 κατά την παιδική ηλικία, είναι σημαντική τόσο για την αποφυγή της αντιπηκτικής θεραπείας, όσο και για την έναρξη θεραπείας με κετογόνο δίαιτα. Η διάγνωση γίνεται με σύγκριση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό και με γενετικό έλεγχο του γονιδίου SLC2A1, ο οποίος επιβεβαιώνει την διάγνωση (2,3,4,5).

Γενετικός έλεγχος της Ανεπάρκειας GLUT1 στην Neolab

Ο μοριακός έλεγχος της Ανεπάρκειας GLUT1 γίνεται με την πλέον σύγχρονη μέθοδο ανάλυσης DNA, την αλληλούχιση DNA Επόμενης γενιάς (Next Generation Sequencing, NGS). Ο σχεδιασμός μας αφορά στην ταυτόχρονη ανάλυση περιοχών του γονιδίου SLC2A1 και ειδικότερα:

- α)** τις κωδικοποιούσες περιοχές τους,
- β)** τις περιοχές ματίσματος των εξωνίων (εσωνικές περιοχές),
- γ)** τις 5' και 3' μη μεταφραζόμενες περιοχές τους και
- δ)** τις εσωνικές περιοχές που έχουν καταγραφεί μεταλλάξεις.



Διάγραμμα του μεταφορέα GLUT1.

Οι μεταλλάξεις που σχετίζονται με ανεπάρκεια GLUT1 σημειώνονται με μπλε χρώμα (Από Flatt et al., 2011)

Η γενετική ταυτοποίηση της ανεπάρκειας GLUT1

- α)** θα επιτρέψει την ολοκλήρωση/πιστοποίηση της διαγνωστικής διερεύνησης, (2).
- β)** θα συμβάλει στην καλύτερη πρόγνωση της πορείας του νοσήματος και πιθανά την τροποποίηση/επιλογή εξειδικευμένου θεραπευτικού πρωτοκόλλου.
- γ)** θα προσφέρει τη δυνατότητα του εστιασμένου ελέγχου μελών της οικογένειας στις περιπτώσεις των κληρονομούμενων μορφών ή/και τον προγεννητικό έλεγχο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lee EE, Ma J, Sacharidou A, Mi W, Salato VK, Nguyen N, Jiang Y, Pascual JM, North PE, Shaul PW, Mettlen M, Wang RC. A Protein Kinase C Phosphorylation Motif in GLUT1 Affects Glucose Transport and is Mutated in GLUT1 Deficiency Syndrome. *Mol Cell*. 2015 Jun 4;58(5):845-53.
2. K. Brockmann / *Brain & Development* 31 (2009) 545–552
3. A. Verrotti et al, “Glut1 deficiency: When to suspect and how to diagnose?” *European journal of Paediatric Neurology* 16 (2012) 3-9
4. Valentina De Giorgis, Pierangelo Veggiotti “GLUT1 deficiency syndrome 2013: Current state of the art”, *Seizure* 22 (2013) 803–811.
5. Glut1 Deficiency Foundation: <http://www.g1dfoundation.org/>
6. Joanna F. Flatt, et al, «Stomatin-deficient cryohydrocytosis results from mutations in *SLC2A1*: a novel form of GLUT1 deficiency syndrome», *Blood* 2011 118:5267-5277;

Εικόνα NGS: Οπτικοποίηση της αλληλούχησης DNA σε σύγκριση με το φυσιολογικό γονιδίωμα με χαρακτηριστικό το μέγεθος του πολλαπλασιασμού και αλληλούχησης (γκρίζα οριζόντια ζώνη) όπου περιλαμβάνονται δύο νουκλεοτιδικές αντικαταστάσεις (μπλέ/κόκκινο χρώμα).

Αλληλούχηση DNA Επόμενης γενιάς (Next Generation Sequencing, NGS): Αποτελεί την πλέον σύγχρονη μέθοδο ανάλυσης του γενετικού υλικού, επιτρέποντας τη μαζική, ταυτόχρονη και αξιόπιστη ανάλυση γονιδίων ή/και ολόκληρου του γονιδιώματος σε ελάχιστο χρόνο.

Για την πραγματοποίηση του ελέγχου της, αρκεί δείγμα αίματος 1ml σε EDTA (φιαλίδιο Γενικής Αίματος), ενώ ο χρόνος απάντησης είναι 10-15 ημέρες.
