

## MOLEKULARNA DIJAGNOSTIKA GENETIČKIH BOLESTI - KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR ZAGREB

JADRANKA SERTIĆ\*

*Razumijevanje molekularne osnove bolesti prvi je korak u strategije efikasne prevencije, dijagnostike, prognoze i racionalne terapije. Dok se neki poremećaji karakteriziraju biokemijskim pretragama, mnoge druge rješava molekularna dijagnostika. Rezultati su vidljivi u molekularnoj medicini genetičkih bolesti kao što je cistična fibroza, neplodnost kod muškaraca, deficijencija alfa-1-antitripsina, hemokromatoza, Wilsonova bolest, multipla endokrina neoplazija, mišićna distrofija, spinalna mišićna atrofija, neuropatije, miotonična distrofija, imunodeficijencije, hiperlipidemije i moždani udar. Molekularna dijagnostika genetičkih bolesti započela je prvi puta u Hrvatskoj u Kliničkom bolničkom centru Zagreb 1991. godine. Rezultati su pridruženi Europskim epidemiološkim studijama i laboratorij je implementiran u sheme Europske kontrole kakvoće. Model složenih korelacija genotipa i fenotipa koristi se za nacionalne i međunarodne registre bolesnika.*

Deskriptori: GENETIČKE BOLESTI, MOLEKULARNA DIJAGNOSTIKA, LABORATORIJSKA GENETIKA

### UVOD

Molekularna dijagnostika je ušla u rutinsku kliničku praksu u sklopu laboratorijske medicine, rezultati su vidljivi u dijagnozi genetičkih bolesti, a uključuje simptomatsko, prediktivno, prenatalno testiranje, utvrđivanje nositelja i probir. Genetička i personalizirana medicina, putem molekularne dijagnostike značajno doprinose ranom otkrivanju i liječenju bolesti. Neke mutacije pogađaju gene samo na jednom mjestu mijenjajući formulu za sintezu proteina, druge brišu velike dijelove gena, treće čine DNA šifru nečitljivom, četvrta kategorija su dinamičke mutacije s različitim brojem troslovnih i četveroslovnih zapisa, a peta je različit broj kopija gena. U Kliničkom bolničkom centru Zagreb (KBC), Odjelu

za molekularnu dijagnostiku, molekularna dijagnostika rutinski se provodi za genetičke poremećaje uključujući neurološke, gastroenterološke, metaboličke, kardiološke, psihijatrijske i onkološke bolesti; mišićna distrofija tipa Duchenne/Becker, miotonična distrofija 1 i 2, sindrom fragilnog X kromosoma, spinocerebelarne ataksije 1, 2, 3, 6 i 7, spinalna mišićna atrofija, nasljedne neuropatije, Charcot-Marie-Tooth X-vezana neuropatija, Friedreichova ataksija, Huntingtonova koreja, Wilsonova bolest, Gilbertov sindrom, cistična fibroza, prirodna ageneza ductus deferensa, azospermija i mikrodelecije kromosoma Y, nasljedna hemokromatoza, deficit alfa 1 antitripsina, endokrine neoplazije 1 i 2, X-vezana gamaglobulinemija, neutropenije, Schwachmann-Diamondov sindrom, X-vezani limfoproliferativni sindrom, X-vezani hiper-IgM sindrom, sindrom dugog QT intervala, rizične biljege pretilosti, kardiovaskularnih bolesti i moždani udar (Tablica 1).

Monogenske bolesti imaju visok stupanj nasljeđivanja, dok kod multifaktorskih bolesti postoji genetička heterogenost, kompleksnost, često nejasan fenotip, značajan utjecaj čimbenika okoline, a

modeli složenih korelacija genotipa i fenotipa primjenjuju se prema međunarodnim smjernicama. Međunarodne mreže EMQN (engl. *European Molecular Quality Network*) i RfB (engl. *Reference Institute for Bioanalytics*) harmoniziraju molekularnu dijagnostiku genetičkih bolesti u Europskim zemljama unutar zakonodavnih okvira uključujući licenciranje, certifikaciju i akreditaciju, te provode vanjsku kontrolu kakvoće analitičkih rezultata i tumačenja. Današnji biotehnički i biomedicinski napredak omogućava mjerenja na razini genomskih i mitohondrijskih nukleinskih kiselina DNA, RNA, proteina i metabolita, te omogućava zaključke o zdravstvenim rizicima i kliničkim shodima. Sekvenciranjem gena, eksoma i genoma suočeni smo s naglim razvojem molekularne dijagnostike u svim granama medicine, posebice kod neuroloških, endokrinoloških i gastroenteroloških bolesti. Primjena osobnih genetičkih informacija za predikciju i stratifikaciju rizika te usmjeravanje proaktivne zdravstvene skrbi može preobraziti cijeli zdravstveni sustav. Ključni izazovi u istraživanju i primijenjenoj genomici očekuju se daljnjim otkrivanjem osobnih profila i personalizirane medicine kojom

\*Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,  
Katedra za medicinsku kemiju,  
biokemiju i kliničku biokemiju  
Laboratorij za molekularnu dijagnostiku,  
Klinički bolnički centar Zagreb

Adresa za dopisivanje:  
Prof. dr. sc. Jadranka Sertić,  
spec. medicinske biokemije  
Klinički bolnički centar Zagreb  
10000 Zagreb, Kišpatićeva 12  
E-mail: jadranka.sertic@kbc-zagreb.hr

Tablica 1.  
Molekularna dijagnostika - Odjel za molekularnu dijagnostiku KBC Zagreb

ACE (Angiotenzin konvertirajući enzim)	Multipla endokrina neoplazija - MEN2 (RET / CDKN1B - sekvencioniranje) Multipla endokrina neoplazija - MEN1 (MEN1 sekvencioniranje)
APOB (Apolipoprotein B)	NARP (MT-ATP6)
APOE (Apolipoprotein E)	Nasljedna hemokromatoza (HFE)
Azoospermija (mikrodelecije kromosoma Y - AZF)	Nasljedne neuropatije CMT/HNPP (PMP22)
Charcot-Marie-Tooth tip CMT1B - (MPZ sekvencioniranje)	Neutropenija (ELA2 sekvencioniranje)
Charcot-Marie-Tooth X vezana - CMTX (GJB1 sekvencioniranje)	Neutropenija (HAX1 sekvencioniranje)
Cistična fibroza CF (CFTR)	PPAR (Peroksisom proliferator aktivirani receptor)
Deficit alfa-1-antitripsina (A1AT)	Prirodna ageneza ductus deferensa (CFTR)
eNOS (Endotelna dušik oksid sintetaza)	Shwachmann-Diamondov sindrom (SBD sekvencioniranje)
ESR (Estrogenski receptori alfa/beta)	Sindrom fragilnog X kromosoma, FRAX
Friedreichova ataksija FA (FRAXIN)	Sindrom dugog QT interval
Gilbertov sindrom (UGT1A1)	Spinocerebelarne ataksije tip 1, 2, 3, 6 i 7, SCA
HP (Haptoglobin)	Spinalna mišićna atrofija SMA (SMN, NAIP)
Huntingtonova koreja HD (IT15)	Wilsonova bolest WB ATP7B His1069Gln
IL-6 (Interleukin-6)	Wilsonova bolest WB (ATP7B sekvencioniranje)
LPL (Lipoprotein lipaza)	X-vezana agamaglobulinemija (BTK sekvencioniranje)
MELAS (MT-TL1)	X-vezani hiper-IgM sindrom (CD40LG sekvencioniranje)
MERRF (MT-TK)	X-vezani limfoproliferativni sindrom (SH2D1A sekvencioniranje)
Mišićna distrofija DMD/BMD (distrofin)	
Miotonična distrofija tip 1 MD1(DMPK)	
Miotonična distrofija tip 2 MD2 (CNBP)	
MTHFR (Metilentetrahidrofolat reduktaza)	

će se još više unaprijediti zdravstvena skrb i značajno smanjiti troškovi zdravstvenog sustava (1-7).

MOLEKULARNA DIJAGNOSTIKA I GENETIKA - ODABRANI KLINIČKI ENTITETI

### Miotonična distrofija

*Miotonična distrofija tipa 1 (MD1)* ili Steinertova bolest je multisistem-ska autosomno dominantna bolest koja zahvaća skeletne i glatke mišiće, očne leće, srce, endokrini, gastrointestinalni i centralni živčani sustav. Klinička slika u korelaciji s brojem CTG (citozin-timingvanin) ponavljanja varira od blagih jedva prepoznatljivih i asimptomatskih oblika samo s kataraktom, do teškog kongenitalnog oblika bolesti (Tablica 2).

*Miotonična distrofija tip 2 (PROMM, MD2)* slična je no blaža multisistem-ska bolest od MD1. Češći su katarakta, intolerancija glukoze ili šećerna bolest, te miokardiopatija. Simptomi se uglavnom javljaju u trećem desetljeću života. Za razliku od MD1, MD2 ne pokazu-

je fenomen anticipacije, vrlo rijedak je kongenitalni oblik bolesti, niti uzrokuju teže simptome u dječjoj dobi. MD1 je povezana s povećanjem broja trinukleo-tida CTG u nekodirajućoj regiji gena za miotonin protein kinazu DMPK (engl. *dystrophia myotonica protein kinase*),

Tablica 2.  
Korelacija genotipa (CTG) i fenotipa kod MD1

5-34	Zdravi (normalni alel), nema bolesti
35-49	Premutacija, asimptomatski nosioci Povećan rizik obolijevanja kod potomaka
~50-150	Asimptomatski ili blagi oblici s kataraktom
~100-1500	Klasičan oblik bolesti kod odraslih
~ 230-1800	Početak u dječjoj dobi
~1000-4000	Kongenitalni oblik bolesti

a MD2 s povećanjem broja tetrapleta CCTG u nekodirajućoj regiji gena CNBP (engl. *cellular nucleic acid binding protein*). Neposredne posljedice mutacije zbog toga nisu mutirani proteini, već promjene duljine glasničke mRNA koje na sebe privezuju regulatorne proteine zadužene za procese transkripcije i translacije. Takvi se kompleksi gomilaju u staničnoj jezgri, te dovode do malfunkcije regulatornih proteina i tako ometaju procese alternativnog lijepljenja drugih premRNA molekula i sintezu pridruženih proteina (8-11).

### Huntingtonova bolest

Huntingtonova bolest (HD) nasljeđuje se autosomno dominantno, često s fenomenom anticipacije tj. ranijom i izraženijom kliničkom prezentacijom u potomaka, posebice u slučaju paternalne transmisije uz koju se češće povezuje spontana dinamička mutacija gena. Gen IT15 (engl. *interesting transcript 15*) nalazi se na kromosomu 4, a molekularna podloga mutacije je povećanje broja tripleta nukleotidnih baza citozin-adenin-gvanin (CAG) u njegovom prvom eksonu. Produkt zdravog gena je protein huntingtin, čija funkcija do danas nije sa sigurnošću utvrđena, no pretpostavlja se da bi mogao sudjelovati u unutarstaničnom transportu i regulaciji transkripcije. S povećanjem broja tripleta CAG poliglutaminski protein se produljuje te prisustvo takvog promijenjenog proteina u stanicama ima toksične posljedice. Broj ponavljanja tripleta CAG u normalnim alelima kreće se u rasponu od 9 do 26, dok broj ponavljanja od 27 do 35 čini tzv. intermedijarne alele tj. još uvijek normalan rezultat, no broj ponavljanja može se povećati u potomaka, koji u tom slučaju mogu imati i izraženu bolest (Tablica 3). Molekularna dijagnostika Huntingtonovu bolest ne radi se u djece (12-14). Također postoje i druge neurološke bolesti uzrokovane tripletima ili dinamičkim mutacijama (Tablici 4).

### Mitohondrijske bolesti

Mitohondrijska encefalopatija, laktacidoza i epizode nalik epilepsiji, (MELAS, engl. *mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke*) je mul-

Tablica 3.  
Odnos broja ponavljanja tripleta CAG i ekspresije Huntingtonove bolesti

≤ 26	Zdravi alel (normalni alel)
27-35	Intermedijarni alel, još nije patološki nalaz, međutim broj ponavljanja može se povećati pri prijenosu na potomke te u njih izazvati bolest
36-39	Ekspanzirani alel, bolest se može pojaviti u kasnijoj životnoj dobi ili se neće pojaviti, potomci imaju povećan rizik obolijevanja
≥ 40	Ekspanzirani alel, bolest će se pojaviti s velikom sigurnošću

tisistemska bolest koja se najčešće javlja u dječje doba. Zbog mutacije A3243G u genu za mitohondrijsku tRNA za leucin 1 smanjena je sinteza mitohondrijskih proteina, što rezultira smanjenim stvaranjem energije i varijabilnom kliničkom slikom zbog različite osjetljivosti pojedinih tkiva na poremećaj oksidacijskih procesa.

Mioklona epilepsija i raščupana crvena vlakna u bioptatu mišića (MERRF, engl. *myoclonic epilepsy with ragged red fibers*) je multisistemska bolest koja se javlja zbog mutacije A8344G u genu za mitohondrijsku tRNA, a smanjena je sinteza mitohondrijskog proteina citokrom c-oksidaaza. Neurogena slabost mišića, ataksija i pigmentozni retinitis (NARP, engl. *neuropathy, ataxia and retinitis pigmentosa*) je progresivna neurodegenerativna bolest uzrokovana mutacijama T8993G i T8993C (15).

### Nasljedna polineuropatije Charcot-Marie-Tooth

*Bolest Charcot-Marie-Tooth (CMT)* čini grupa genetičkih polineuropatija koje karakterizira propadanje aksona perifernih živaca koji inerviraju stopala i šake. Proces oštećenja mijelinske ovojnice ili slabije stvaranje mijelina može prethoditi gubitku aksona, mišićnoj sla-

bosti, atrofija i gubitak osjeta. Vremenski odnos ovih čimbenika u većoj su mjeri određeni mutacijom, no ukupni fenotip, njegova težina i tijek najvjerojatnije su rezultat utjecaja epigenetskih čimbenika. Manje od polovice svih CMT bolesnika, čini primarno demijelinizirajuća polineuropatija s autosomno dominantnim nasljeđivanjem - CMT tip1, od kojih najveći postotak pripada tipu 1A (CMT1A), povezanom s duplikacijom gena perifernog mijelinskog proteina 22 (PMP22), a manji tipu CMT1B povezanom s točkastim mutacijama gena bazičnog mijelinskog proteina P0 (MPZ). Sa sličnom pojavnošću u populaciji kao CMT1A, prisutna je nasljedna neuropatija s kljenuti zbog pritiska (HNPP), koja se javlja kod delecije istog gena. Drugu grupu čine spolno vezani oblici CMT-X s mutacijama GJB1 (engl. *gap junction protein beta 1*) ili po starijoj nomenklaturi koneksin 32 (CONN32) i kliničkim znakovima miješane, demijelinizirajuće i aksonalne polineuropatije. Najčešće nasljedne polineuropatije CMT1A i HNPP, uključuje duplicirani gen za periferni mijelinski protein PMP22. Slično bazičnom mijelinskom proteinu P0 (MPZ) i PMP22 pomaže održavanju integriteta mijelinske ovojnice, dok GJB1 (CONN32) osigurava transport metabolita kroz mijelinske slojeve. Nakon kliničkog i EMNG nalaza sukladnog nasljednoj polineuropatiji,

Tablica 4.  
Različiti tripleti nukleotidnih baza u neuroloških bolestima

Miotonična distrofija tip1	MD1	CTG
Miotonična distrofija tip2	MD2	CTG
Friedreichova ataksija	FRDA	GAA
Spinocerebelarne ataksije	SCA 1,2,3,6,7,12,17	CAG
Sindrom fragilni X	FRAXA	CGG
Huntingtonova bolest	HB	CAG

konačna potvrda dijagnoze postavlja se na osnovu molekularne dijagnostike koja uključuje utvrđivanje delecija, duplikacija i sekvenciranja gena (16-19).

#### Gilbertov sindrom

Gilbertov sindrom posljedica je promjena u genu za uridin difosfat glukuronoziltransferazu (UGT). Ovaj enzim katalizira reakcije glukuronidacije, tijekom koje prenosi glukuronsku kiselinu na nekonjugirani bilirubin time prelazi u konjugirani oblik. Glukuronidacijom bilirubin (a i lijekovi koji se metaboliziraju glukuronidacijom) postaje topljiv u vodi i može se sa žuči izlučiti iz organizma. Geni UGT su podijeljeni u dvije obitelji - UGT1 i UGT2, a varijante gena imaju za posljedicu smanjenu enzimsku aktivnost ili uopće nema enzimске aktivnosti. Kada je glukuronidacijska aktivnost enzima UGT1A1 smanjena 25-50% javit će se simptomi Gilbertova sindroma. Kod takvih pacijenata će se javiti smanjen jetreni metabolizam lijekova kao irinotekan. U većine osoba s Gilbertovim sindromom otkriven je polimorfizam tj. insercija dinukleotida timin-adenin (TA) u regiji gena UGT1A1. Za razliku od zdravih osoba s 6 TA ponavljanja, ovi bolesnici imaju 7 TA ponavljanja u genu. Nalaz genotipa TA7 u oba alela gena UGT1A1 potvrditi će sumnju na Gilbertov sindrom. Nalaz heterozigotnog genotipa (TA6/TA7) u većini slučajeva neće značiti razvoj hiperbilirubinemije, jer se bolest nasljeđuje autosomno recesivno. U slučaju nalaza homozigota za TA6 alel govorimo o zdravoj osobi (20-22).

#### Multipla endokrina neoplazija

Multipla endokrina neoplazija tipa 1 (MEN1) je genetički poremećaj karakteriziran tumorima endokrinog sustava hipofize, paratiroidnih žlijezda i gušterače, uzrokovan mutacijama gena MEN1. Sekvencioniranjem DNA utvrđuju se mutacije odgovorne za promijenjenu proteina menin. Multipla endokrina neoplazija tipa 2 (MEN2) je genetički sindrom uzrokovan mutacijama u protoonkogenu RET. Podtipovi MEN2A, FMTC (engl. *familial medullary thyroid carcinoma*) i MEN2B uključuju rizik za razvoj medularnog karcinoma štitnjače. MEN2A i

MEN2B imaju povećan rizik i za razvoj feokromocita, dok MEN2A ima povećan rizik za razvoj paratiroidnog adenoma ili hiperplazije. Mutacija u genu RET također uzrokuju promjenu proteina, a najčešća mutacija kod MEN2A je p.Cys634Arg, MEN2B karakterizira mutacija p.Met918Thr. Navedene mutacije rezultiraju povećanom aktivnošću proteina RET koji izaziva proliferaciju malignih stanica u endokrinom sustavu. Utvrđivanje mutacija ima dijagnostičko i terapijsko značenje uključujući i operativni zahvat u sklopu preventivne i personalizirane medicine (23-25).

#### ZAKLJUČAK

Razumijevanje etiopatogeneze genetičkih bolesti ubrzano se povećalo tijekom proteklih nekoliko desetljeća, što je pospješilo i projekt o ljudskom genomu. Genomska istraživanja postaju primjenjiva i putem molekularne dijagnostike nude novu mogućnost za razumijevanje DNA osnove i temeljnih bioloških abnormalnosti mnogih rijetkih monogeničkih i poligeničkih čestih bolesti. Definicija genetičke bolesti i molekularna dijagnostika znače napredak u laboratorijskoj genetici i logične korake u medicine prema povezivanju dijagnostike i terapije, diferenciranijoj dijagnozi usmjerenoj personaliziranoj zdravstvenoj skrbi koja vodi od intervencije prema prevenciji. Analiza nukleinskih kiselina namijenjena je učenju molekularne medicine i laboratorijske dijagnostike, te postavljanju dijagnoze i praćenju terapije. Podaci Svjetske zdravstvene organizacije pokazuju da se oko 80% dijagnoza donosi na temelju laboratorijskih pretraga.

#### NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

#### ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

#### SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na [www.icmje.org/coi\\_disclosure.pdf](http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf) (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./ *All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi\_disclosure.pdf (available on request from the corresponding*

*author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

#### LITERATURA

1. Sertić J. Klinička kemija i molekularna dijagnostika u kliničkoj praksi. Zagreb: Medicinska naklada; 2015.
2. Sertić J, Barišić N, Babić T, Begović D. Molecular diagnosis of the most common monogenic diseases: genetic and medical practice. *Periodicum biologorum* 2004; 106: 251-4.
3. Sertić J. Molecular diagnostics: Quality assurance program in genotyping: A Croatian experience. *Biochemia medica* 2004; 14: 95-100.
4. Sertić J, Juričić L, Ljubić H, Božina T, Lovrić J, Markeljević J, Jelaković B, Merkler M, Reiner Ž. Variants of ESR1, APOE, LPL and IL-6 loci in young healthy subjects: association with lipid status and obesity. *BMC Res Notes* 2009; 2: 203-6.
5. Bazina A, Sertić J, Mišmaš A, Lovrić T, Poljaković Z, Miličić D. PPAR $\gamma$  and IL-6 - 174G>C gene variants in Croatian patients with ischemic stroke. *Gene*. 2015; 560 (2): 200-4.
6. Batinić D, Sertić J, Čorić M, Konjevoda P, Batinić D, Milošević D. Angiotensin-converting enzyme genotype is not a significant genetic risk factor for idiopathic nephrotic syndrome in Croatian children. *Nephron*. 2015; 130 (1): 29-34.
7. Zumhagen S, Stallmeyer B, Friedrich C, Eckardt L, Seebohm G, Schulze-Bahr E. Inherited long QT syndrome: clinical manifestation, genetic diagnostics, and therapy. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. 2012; 211-9.
8. Liquori CL, Ricker K, Moseley M. Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of ZNF9. *Science* 2001; 293: 864-7.
9. Kamsteeg EJ, Kress W, Catalli C. Best practice guidelines and recommendations on the molecular diagnosis of myotonic dystrophy types 1 and 2. *Eur J Hum Genet* 2012; 20 (12): 1203-8.
10. Udd B, Krahe R. The myotonic dystrophies: molecular, clinical, and therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2012; 11 (10): 891-5.
11. Meola G, Jones K, Wei C, Timchenko LT. Dysfunction of protein homeostasis in myotonic dystrophies. *Histol Histopathol* 2013; 28 (9): 1089-98.
12. Losekoot M, van Belzen MJ, Seneca S, Bauer P, Stenhouse SA, Barton DE. MQN/CMGS best practice guidelines for the molecular genetic testing of Huntington disease. *Eur J Hum Genet* 2013; 21 (5): 480-6.

13. Margolis RL, Stine OC, Callahan C. Two novel single-base-pair substitutions adjacent to the CAG repeat in the Huntington disease gene (IT15): implications for diagnostic testing. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 323-6.
14. Patel SS, Jankovic J, Hood AJ, Jeter CB, Sereno AB. Reflexive and volitional saccades: Biomarkers of Huntington's disease severity and progression. *J Neurol Sci* 2012; 313 (1-2): 35-41.
15. Cohen BH. Neuromuscular and systemic presentations in adults: diagnoses beyond MERRF and MELAS. *Neurotherapeutics*. 2013; 10 (2): 227-42.
16. Dubourg O, Azzedine H, Verny C. Autosomal recessive forms of demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuromolecular Med* 2006; 8: 75-86.
17. Dierick I, Baets J, Irobi J, Jacobs A, De Vriendt E, Deconinck T, Merlini L et al. Mutation distribution of six known genes for autosomal dominant distal hereditary motor neuropathies: a genotype - phenotype correlation. *Brain* 2008; 131 (5): 1217-27.
18. Mitrović Z, Juričić Lj, Merkler A, Sertić J. Nasljedne polineuropatije Charcot-Charcot-Marie-Tooth. U: Sertić, urednik Klinička kemija i molekularna dijagnostika u kliničkoj praksi. Medicinska naklada 2015; 165-71.
19. Jerath NU, Shy ME. Hereditary motor and sensory neuropathies: Understanding molecular pathogenesis could lead to future treatment strategies. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1852 (4): 667-78.
20. Burchell B, Hume R. Molecular genetic basis of Gilbert's syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 960-6.
21. Milne AM, Burchell B, Coughtrie MW. A Novel Method for the Immunoquantification of UDP-Glucuronosyltransferases in Human Tissue. *Drug Metab Dispos* 2011; 39 (12): 2258-63.
22. Sertić J i sur. Katalog dijagnostičkih laboratorijskih pretraga s primjerima iz kliničke prakse. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1538> - Giusti F, Marini F, Brandi ML. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1.
24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1257> - Marquard J, Eng C. Multiple Endocrine Neoplasia Type 2.
25. Alvelos MI, Vinagre J, Fonseca E, Barbosa E, Teixeira-Gomes J, Sobrinho-Simões et al. MEN1 intragenic deletions may represent the most prevalent somatic event in sporadic primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2013; 168 (2): 119-28.

### Summary

#### MOLECULAR DIAGNOSIS OF GENETIC DISEASES - UNIVERSITY HOSPITAL CENTRE ZAGREB

J. Sertić

*Understanding the molecular basis of the disease is the first step in the strategy of effective prevention, diagnosis prognosis and rational therapy. While some disorders are characterized by biochemical tests, molecular diagnostics solves many others. We have molecular diagnostics of genetic diseases such as cystic fibrosis, male infertility, alpha-1-antitrypsin deficiency, hemochromatosis, Wilson's disease, multiple endocrine neoplasia, muscular dystrophy, spinal muscular atrophy, neuropathy, myotonic dystrophy, immunodeficiency, hyperlipidemia and stroke. Molecular diagnosis of genetic diseases started for the first time in Croatia in Zagreb University Hospital Center in 1991. Results are associated with the European epidemiological studies and laboratory has been implemented in the scheme of European quality control. Model complex correlation of genotype and phenotype is used for national and international register of patients.*

Descriptors: GENETIC DISEASES, MOLECULAR DIAGNOSTICS, LABORATORY GENETICS

Primljeno/Received: 25. 2. 2016.

Prihvaćeno/Accepted: 18. 3. 2016.