

DIZERTAČNÍ PRÁCE
**Genetické příčiny MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young) –
sledování prevalence mutací „MODY“ genů v české populaci
diabetiků a kontrol**

Mgr. Petra Lukášová, roz. Šamalíková

Katedra antropologie a genetiky člověka,
Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova v Praze

POSUDEK ŠKOLITELE

Předkladatelku Mgr. Petru Lukášovou, roz. Šamalíkovou, znám již řadu let. V Endokrinologickém ústavu vypracovávala nejdříve svou diplomovou práci, později navázala svou dizertační prací a pracuje na Oddělení molekulární endokrinologie jako odborný pracovník. Zapojuje se do výzkumu a je platným členem řešitelských týmů několika grantových projektů, včetně mezinárodních, které jsou zaměřeny na výzkum genetických příčin diabetes mellitus 2. typu (DM2), gestačního diabetu a poměrně vzácné formy diabetu – MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young), ale i obezity a syndromu polycystických ovárií. O její výzkumné aktivitě svědčí řada prezentací na našich i zahraničních symposiích a mnoho společných publikací.

Ve své dizertační práci se Mgr. Lukášová zaměřila na studium prevalence mutací tzv. MODY genů v české diabetické a nediabetické populaci. Téma dizertační práce bylo formulováno v době, kdy poznatky o tomto poměrně vzácném monogenně determinovaném typu diabetu s autozomálně dominantní dědičností byly velmi skoupé. Výzkum MODY je velmi dynamický. Poznávání genetických příčin jednotlivých subtypů MODY a možnost jejich kauzální léčby patří k největším objevům na poli diabetu během posledních let, které navíc mají přímý výstup do klinické praxe. Hlavním téžiskem práce Mgr. Lukášové bylo studium prevalence mutací v genu pro glukokinázu (*GCK*), které jsou příčinou subtypu MODY2, v české diabetické a nediabetické populaci. Zajímalo nás, do jaké míry se mutace typické pro MODY2, který je nejčastějším subtypem MODY s typicky mírným průběhem onemocnění bez rozvoje komplikací, vyskytují u „chybně klasifikovaných“ diabetiků 2. typu a gestačních diabetiček a jaká je variabilita tohoto genu v diabetické a ve zdravé kontrolní populaci. Dalším cílem bylo zjištění frekvence polymorfismu -30G/A v B-promotoru *GCK* genu a polymorfismu A98V v genu pro hepatocytární nukleární faktor 1alfa (*HNF-1a* – MODY3) a studium jejich fenotypických dopadů a případně asociace s DM2.

Ke genotypizaci bylo použito dobře charakterizovaných souborů pacientů s DM2, gestačních diabetiček, potomků diabetiků a zdravých kontrol, které shromáždíme již řadu let a na jejichž kompletizaci se Mgr. Lukášová podílí významnou měrou. Do studie se podařilo shromáždit i 12 MODY rodin s blíže neurčeným typem MODY. Chtěla bych vyzvednout nejen práci organizační, ale i desítky hodin v ordinacích, které doktorandka tráví při antropometrických měřeních a asistenci při klinických testech. Mgr. Lukášová se mimo jiné podílela na tvorbě databáze Access, do které ukládá spolu se svými kolegy všechna anamnestická, klinicko-biochemická a genetická data.

Mgr. Lukášová zavedla screening mutací a polymorfismů ve všech exonech *GCK*, a to za využití dvou metod - teplotní gradientové gelové elektroforézy (TGGE) a polymorfismu

jednořetězcových fragmentů (SSCP). Nejprve doktorandka zavedla, optimalizovala a validovala obě metody. Celkem bylo screenováno téměř tisíc osob, takže objem laboratorní práce byl enormní. Vzorky s abnormální mobilitou byly obousměrně sekvenovány. U dvou MODY rodin byly zachyceny mutace v *GCK*, jedna z nich je nově popsána. V ostatních souborech byly nalezeny polymorfismy, jejichž frekvence byla obdobná u diabetické i u nediatetické populace. Mgr. Lukášová studovala i roli promotorového polymorfismu -30G/A v *GCK* genu a polymorfismu A98V v genu pro *HNF-1a*, které detekovala pomocí metody PCR-RFLP. Výsledky byly prezentovány na několika symposiích a jsou předmětem přijaté publikace.

U Mgr. Petry Lukášové bych ráda ocenila její nesmírnou píli, organizační schopnosti, laboratorní zručnost, pečlivost a vytrvalost. Ovládá práci s počítačovými databázemi, sleduje odbornou literaturu týkající se nejen molekulárně genetických metodik, ale i výzkumného tématu. Umí zpracovávat data pomocí statistických metod. Zvládá metody samostatné vědecké práce, včetně vyhodnocení a interpretace výsledků a jejich prezentace, ať už formou publikací, či přednášek a posterů na našich i zahraničních konferencích. K vědeckému růstu doktorandky jistě přispěly i její stáže a spolupráce s drážďanským univerzitním pracovištěm (Abt. für Innermedizin III, Medizinische Fakultät, Carl Gustav Carus Technische Universität, Dresden – Prof. Graessler, Dr. Schwarz a kol.).

Věřím, že dizertační práce Mgr. Petry Lukášové splňuje všechny podmínky a že bude přijata a hodnocena kladně.

Běla Bendlová

Posudek vypracovala: RNDr. Běla Bendlová, CSc.
Endokrinologický ústav
Národní 8, 116 94 Praha 1
Tel.: 24 905 287, Fax: 24 905 325
bbendlova@endo.cz

V Praze dne 25.9. 2007