

Nejčastější formou monogenního diabetu je MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young). Řadí se mezi genetické defekty β buňky. Jedná se o klinicky heterogenní skupinu onemocnění, které se zpravidla projevují jako noninzulín-dependentní diabetes mellitus s autozomálně dominantním typem dědičnosti a s věkem v době diagnózy do 40 let. Pomocí molekulárně-genetických metod jsme stanovili diagnózu MODY u více než 240 českých rodin. Nejčastěji zastoupeným subtypem diabetu je GCK-MODY, který jsme prokázali u 376 osob ze 175 rodin. V porovnání se zdravými rodinnými příslušníky, kteří nenesou mutaci v genu GCK, jsme u pacientů s GCK-MODY neprokázali zvýšené riziko vzniku makrovaskulárních komplikací. Jelikož více než jedna třetina rodin s GCK-MODY nese jednu ze 4 mutací v GCK, testovali jsme pomocí genetických a statistických metod, zda se jedná o ancestrální mutace. Výsledky ukázaly, že tři nečastěji se vyskytující mutace v genu GCK (p.Glu40Lys, p.Leu315His, p.Gly318Arg) se rozšířily před přibližně 82-110 generacemi díky efektu zakladatele. Zabývali jsme se i vlivem polymorfizmu rs560887 v genu G6PC2 na fenotyp pacientů s GCK-MODY: genotyp GG byl asociován s vyšší hladinou glykovaného hemoglobinu. Při analýze pacientů suspektních pro HNF1A- nebo HNF4A-MODY jsme ukázali pravděpodobně první případ asociace makrosomie a ketotické hypoglykémie s HNF1A-MODY. Skupinu pacientů, kteří byli negativní na nejběžnější MODY geny a současně splňovali klinická kritéria pro MODY diabetes jsme vyšetřovali na vzácné geny asociované s MODY: nenalezli jsme žádnou českou rodinu trpící PAX4-MODY, ovšem prezentovali jsme nález rodiny s ABCC8-MODY.

Tato dizertační práce je součástí projektu zabývajících se komplexním studiem MODY v České republice, který zahrnuje vyhledávání českých rodin s MODY, genetickou diagnostiku, hodnocení klinických aspektů onemocnění, hlubší genetickou analýzu, vyšetřování a charakterizaci raritních forem a podílí se na odhalení nových genů zodpovědných za MODY.