

V předkládané disertační práci, kterou jsem zpracovala v Ústavu biologie a lékařské genetiky ve spolupráci s Klinikou nefrologie VFN a 1. LF UK, jsem se zaměřila na možný vliv genových polymorfismů na progresi renální insuficience u IgAN a PCHLAD. Vyšetření genových polymorfismů Endotelinu a Megsinu jsem zpracovala zcela samostatně, na vyšetření ostatních polymorfismů jsem se spolupodílela.

V naší studii jsme se zabývali jednak **genovými polymorfismy G198T, T-1370G a 3A/4A ET-1**, kde jsme **nenalezli rozdíly při srovnání genotypových frekvencí** mezi skupinami jedinců s IgAN s normální renální funkcí a s renálním selháním. Při haplotypové analýze jsme prokázali **negativní účinek GG4A haplotypu** (definovaný jako G-198, G-1370 a 4A alely). Zdá se tedy, že teprve až spojený účinek více alel se může projevit na progresi onemocnění.

Dále jsme se zaměřili na výzkum **C2093T, C2180T genových polymorfismů Megsinu** na progresi IgAN u českých pacientů. Zřetelný **efekt těchto polymorfismů nebyl potvrzen ani v jedno-genové či haplotypové analýze**. Haplotypová rekonstrukce však odhalila, že **TT haplotyp (definovaný jako T-2093, T-2180)** se signifikantně častěji vyskytoval u **stabilní skupiny pacientů s IgAN** než u progresivní skupiny. TT haplotyp tedy zřejmě hraje **protektivní úlohu v progresi pacientů s IgAN**. Ve srovnání s výsledky asijských autorů jsme si vědomi, že naše výsledky jsou limitované menším počtem pacientů (byť značným na domácí poměry). V budoucnu plánujeme rozšířit soubor, dále se zaměřit na intrarenální expresi genů, analýzu histologických nálezů renálních biopsií, detekci sérových proteinů či abnormálně glykosylovaných cirkulujících imunokomplexů v moči.

Dále jsme **vyloučili předpokládaný vliv C1363T genového polymorfismu v exonu 8 EDNRA na progresi IgAN a PCHLAD u mužů**. U CC homozygotních žen s PCHLAD jsme prokázali o čtyři roky pozdější nástup renálního selhání než u CT heterozygotek. **CC genotyp se tak zdá být prediktorem příznivého klinického průběhu u žen s PCHLAD**.

Následně jsme **vyloučili vliv genového polymorfismu C-338A ECE-1b na progresi PCHLAD k renálnímu selhání**. AA homozygotní jedinci se vyskytovali méně u pomalých progresorů ve srovnání s ostatními skupinami s PCHLAD. Současně měli AA homozygoti i mírný sklon k nižšímu věku, kdy dosáhli renálního selhání ve srovnání s dalšími genotypy. U **AA homozygotních jedinců jsme tak potvrdili mírnou tendenci k rychlejšímu poklesu renální funkce**.

Dále jsme se zaměřili na studium **Glu298Asp polymorfismu eNOS** a zjistili jsme významně častější výskyt Glu298Asp a Asp298Asp genotypů u rychlých progresorů a u PCHLAD skupiny s renálním selháním mezi 40-63 lety ve srovnání s pomalými progresory a kontrolní skupinou. **Potvrdili jsme tedy negativní prognostický vliv u nosičů Asp varianty polymorfismu eNOS na progresi PCHLAD k renálnímu selhání**. U Asp homozygotních žen jsme prokázali o pět let nižší průměrný věk renálního selhání v porovnání s Glu homozygotními ženami.

Při vyšetření polymorfismů genů pro **ACE a  $\alpha$ -adducin** jsme neprokázali jejich úlohu v progresi PCHLAD k renálnímu selhání, ale zjistili jsme **signifikantně významný sklon k lepší prognóze u nosičů s Trp alelou a I/I genotypem** v porovnání s Gly/Gly homozygotními jedinci.

Pomocí genové vazebné analýzy čtyř rodin s **familiální IgAN** jsme zjistili novou vazbu onemocnění na **chromosom 13q 32.3** při autozomálně dominantním přenosu s předpokládanou penetrancí 75 % s LOD skóre 2,28. Tento gen doposud v literatuře nebyl popsán. Naše výsledky tak potvrzují značnou genetickou heterogenitu u pacientů s IgAN.

Naše práce je součástí systematické analýzy genových polymorfismů u vybraných chorob ledvin. Dospěli jsme k některým zajímavým výsledkům, které mohou mít dopad i pro

klinickou praxi. I když přesná etiologie či patogeneze obou studovaných onemocnění dosud není známa, genetické faktory se při jejich vzniku nepochybně uplatňují. Nými studované genové polymorfismy tak mohou přispět ke stanovení prognózy onemocnění. Pokud hodnotíme práci v kontextu jiných studií zabývajících se genovými polymorfismy, nelze vyloučit, že některé výsledky námi vyšetřovaných genových polymorfismů mohly být limitované menším počtem pacientů. V současné době došlo k mimořádnému vývoji v oblasti technologie zpracování genových polymorfismů. V budoucnu bude třeba rozšířit soubory, vytvořit multicentrické studie, propojit tyto výsledky s intrarenální expresí genů (v případě IgAN) a stanovením sérových proteinů tedy genových produktů. Z těchto důvodů jsme zahájili další práce na intrarenální exprese genů v rámci grantových projektů (IgA MZČR NR/9523-3, NR/8913-4 a VZ 0021620806).

Naším cílem bylo stanovit možné ovlivňující faktory progresu onemocnění, IgAN a PCHLAD, a napomoci tak efektivní léčbě, která by vedla nejen ke zlepšení kvality života nemocných, ale samozřejmě i ke snížení ekonomických nákladů spojených s dialyzační léčbou, ke které dospěje 20 až 40 % nemocných s IgAN a 7 % nemocných s PCHLAD.