

Familiární juvenilní hyperurikemická nefropatie (FJHN) a medulární cystické onemocnění ledvin typu 1 (MCKD1) a typu 2 (MCKD2) představují soubor autosomálně-dominantních tubulointersticiálních nefropatií charakterizovaných kombinací hyperurikémie, dnové artritidy, progresivní renální insuficience a v některých rodinách také medulárních cyst. Fenotypové projevy těchto onemocnění nejsou konsistentní, vzájemně se překrývají a naznačují širší genetickou a alelickou heterogenitu. Jejich patofysiologie byla převážně neznámá. Předchozí studie lokalizovaly geny, podminující FJHN/MCKD, na chromosomy 16p11 a 1q21. Tato disertační práce byla primárně zaměřena na objasnění molekulární podstaty a mechanismu FJHN/MCKD. Za účelem naplnění tohoto cíle jsme se zaměřili na shromažďování a charakterizaci pacientů a rodin s FJHN/MCKD, identifikaci onemocnění podminujících genů, charakterizaci identifikovaných proteinů a jejich mutantů a izolaci a charakterizaci interagujících partnerů nově identifikovaných proteinů. K tomu jsme použili a zavedli řadu molekulárně genetických, molekulárně biologických a biochemických metod. Shromáždili jsme jeden z největších souborů rodin postižených FJHN/MCKD na světě. Ve zhruba 26% těchto rodin jsme našli mutace v genu *UMOD* (kódující uromodulin) a různými přístupy charakterizovali 6 mutantů uromodulinu. V jedné rodině jsme definovali nový genetický lokus na chromosomu 1q41, identifikovaly mutace v genu *REN* (kódující renin) a různými přístupy charakterizovali mutantní renin. Ve zbylých rodinách jsme nebyli schopni prokázat genetickou vazbu k žádnému známému lokusu FJHN/MCKD. Na druhé straně jsme poskytli důkazy, že porušená biologie uromodulinu je společná pro geneticky heterogenní FJHN/MCKD a navrhli jsme několik patogenetických mechanismů, které by mohli vysvětlit vznik tohoto onemocnění. Nebyli jsme dále schopni identifikovat žádné interakční partnery uromodulinu za použití dvou různých přístupů. Praktickým výstupem této práce je rutinní selektivní prooverování stavu s hyperurikémií a unikátní, komplexní diagnostický servis pro tuto skupinu onemocnění prováděný na našem pracovišti.