

Souhrn (Česky)

Identifikace genů kódujících hepatocelulární přenašeče a funkční charakterizace jednotlivých proteinů v posledním desetiletí umožnily vedle zrychlení a zpřesnění diagnostického procesu cholestázy i bližší studium regulace genové exprese a tím potenciální možnosti jejího ovlivnění.

Tato práce ilustruje současný pokrok na poli geneticky podmíněných cholestáz a zaměřuje se na cholestázy s nízkou hladinou gammaglutamyltransferázy (γ GT) a dědičně podmíněné žloutenky. Studie popisuje různé poruchy transportního systému hepatocytů, charakterizuje mutace a jejich fenotypické následky a rozšiřuje tyto analýzy o podrobnou charakterizaci regulačních oblastí genu *ATP8B1*.

Oddíly týkající se cholestáz s nízkou hladinou gammaglutamyltransferázy

- popisují vzácný nalezený typ inserčně-deleční mutace asociované s benigním průběhem progresivní familiární intrahepatální cholestázy 1. typu a diskutují možný mechanismus vzniku mutace a její pravděpodobný vliv na funkci proteinu FIC1.

- shrnují rozsáhlou genetickou analýzu pacientů se závažnou formou progresivní intrahepatální cholestázy 2. typu, podmíněnou mutacemi v BSEP (Bile Salt Export Pump). Studie se zabývá korelací genotypu a fenotypu u 109 postižených rodin, diskutuje vliv jednotlivých mutací, zejména typ, lokalizaci a stupeň konzervace, na imunohistologickou detekci proteinu a tíži klinických projevů, včetně rizika maligního zvratu.

- se zabývají identifikací a charakterizací dosud nepopsaných regulačních oblastí genu *ATP8B1* mutovaného u progresivní familiární intrahepatální cholestázy 1. typu (PFIC1) a představují první funkční studii demonstrující nezávislost mezi transkripční regulací genu a stimulací žlučovými kyselinami.

Oddíly týkající se dědičně podmíněných žloutenek

- definují nový typ smíšené převážně nekonjugované žloutenky, u níž byl na základě molekulárního vyšetření potvrzen digenní původ podmíněný mutacemi v genech *ABCC2* a *UGT1A1*. Gen *ABCC2* kóduje protein ABCC2/MRP2 (Multidrug resistance-associated protein 2), který v kanalikulární membráně hepatocytů funguje jako přenašeč organických aniontů včetně konjugovaného bilirubinu. Gen *UGT1A1* kóduje UDP-glukuronosyltransferázu zodpovědnou za konjugaci bilirubinu v játrech. Mutace v těchto genech podmiňují Dubin-Johnsonův respektive Gilbertův syndrom. U studovaného probanda, nositele mutací v obou těchto genech, došlo k překryvu fenotypu obou onemocnění a tím k zavádějícímu obrazu smíšené žloutenky. Až genetické vyšetření odhalilo podstatu choroby a pomohlo objasnit atypický klinický obraz. 6

- diskutují možnou roli genu *ABCC2* u pacientů s Rotorovým syndromem (RS), který se od Dubin-Johnsonova syndromu (DJS) liší i přes podobný klinický obraz v některých laboratorních a histologických nálezech.