

## Abstrakt

Autozomálně recesivní polycystická choroba ledvin (ARPKD) je poměrně vzácné závažné dědičné onemocnění, které se projevuje cystickým postižením ledvin, dědičnou jaterní fibrózou a dilatací žlučových cest. Spektrum klinických projevů tohoto onemocnění je velmi variabilní a závisí na věku, ve kterém se onemocnění projevilo. Při těžkých formách onemocnění je možné detekovat první příznaky prenatalně okolo 20. týdne těhotenství díky zvětšeným echogenickým ledvinám a přítomnosti oligohydramnia. Kauzálním genem tohoto onemocnění je gen *PKHD1*, jehož proteinový produkt fibrocystin se pravděpodobně podílí na udržování intracelulární koncentrace  $\text{Ca}^{2+}$  kationtů. Přesný mechanismus ARPKD patofyziologie není známý. Fenotypové projevy tohoto onemocnění se mohou překrývat s mutacemi asociovanými s jinými geny. Jedním z genů napodobujících fenotyp ARPKD je gen *HNF1B*. Mutace v genu *HNF1B* jsou nejčastější monogenní příčinou vývojových abnormalit ledvin. *HNF1B* je tkáňově specifický transkripční faktor, který reguluje expresi *PKHD1*.

V praktické části jsem se zabývala genetickou analýzou *HNF1B* genu u 28 pacientů, u kterých nebyla potvrzena ARPKD diagnóza detekováním dvou *PKHD1* mutací. Pro účely mutačního skríníngu jsem používala přímého sekvenování, NGS techniky pyrosekvenování a MLPA metodu k detekci rozsáhlých delecí či duplikací. V souboru pacientů jsem identifikovala pět nonsense/missense mutací, jednu alelickou delecí celého genu a jeden známý polymorfismus. Identifikovala jsem tři doposud nepopsané potenciálně patogenní mutace.

Tato práce sloužila k zavedení a optimalizaci genetické analýzy *HNF1B*: Na základě pozorování genotypově-fenotypové korelace je možné uvažovat o zavedení skríníngu *HNF1B* v případě prenatalně diagnostikovaných hyperechogenních cystických ledvin.

### **Klíčova slova:**

autozomálně recesivní polycystická choroba ledvin, *HNF1B*, *PKHD1*, transkripční komplexita u ARPKD, genotyp-fenotyp korelace, mutační screening, sekvenování nové generace, technika MLPA