

Abstrakt

Úvod: Současné poznatky o patogenezi glaukomu již prokázaly přítomnost autoimunitních mechanismů. Typickým rysem autoimunitních onemocnění je jejich častá vzájemná koincidence, např. celiakie a diabetes mellitus 1. typu či psoriáza. Tato souvislost může být vysvětlena například sdílením některých rizikových variant HLA molekul II. třídy. Budeme-li glaukom považovat za autoimunitní nemoc, vyvstává otázka, jaký vliv mohou mít kandidátní geny pro glaukom na fenotyp jiného autoimunitního onemocnění, či naopak, zdali rizikové genetické varianty asociované s celiakií mohou ovlivňovat fenotyp glaukomu.

Cíle: Cílem práce bylo i) na základě dostupné literatury vytipovat genetické rizikové markery pro vznik glaukomu a zmapovat jejich výskyt mezi členy třígenerační rodiny s glaukomem a vícečetnými autoimunitními chorobami, ii) u téže rodiny najít nositele HLA-DQ2/DQ8, iii) ověřit, zda genotyp jedince koreluje s jeho fenotypem, a iv) stanovit případný vliv alel HLA na fenotyp glaukomu.

Materiál a metody: Do studie byla zavzata třígenerační rodina (34 jejích členů), ve které se vyskytuje glaukom a zároveň autoimunitní onemocnění celiakie, diabetes mellitus 1. typu a psoriáza. Bylo vybráno 8 rizikových markerů (jednonukleotidových polymorfismů (SNP)) doposud spojovaných s glaukomem: rs74315329, rs74315329 (*MYOC*); rs28939688, rs11258194, rs75654767 (*OPTN*); rs1057517785 (*PAX6*); rs4986790 (*TLR4*); rs34595252 (*WDR36*). Genotypizace byla provedena metodami PCR-RFLP a analýzou HRM a výsledky následně ověřovány sekvenováním. Zároveň byla provedena typizace HLA na přítomnost pro celiakii rizikových molekul HLA II. třídy: HLA DQA1*0501-DQB1*0201 (DQ2 antigen) a DQA1*0301-DQB1*0302 (DQ8 antigen).

Výsledky: Všichni probandi jsou ve všech zkoumaných SNP asociovaných s glaukomem nositeli majoritní alely v homozygotní formě. HLA typizace na přítomnost DQ2 a DQ8 antigenu prokázala silnou korelaci mezi výskytem celiakie a antigenu DQ2 ($P_k=0,001$, $OR=62,33$, $CI=2,91-1335$), stejně tak pro jednotlivé rizikové alely DQA1*0501 ($P_k=0,004$, $OR=49$, $CI=2,34-1024$) a DQB1*0201 ($P_k=0,004$, $OR=49$, $CI=2,34-1024$). Závislost mezi výskytem autoimunitních onemocnění a glaukomu ($P_k=1,548$) či mezi některým z rizikových antigenů pro celiakii (DQ2 nebo DQ8) a glaukomem nebyla pozorována ($P_k=1,630$).

Závěr: V třígenerační rodině s mnohonásobným výskytem autoimunitních onemocnění a glaukomu byla zjištěna silná genetická predispozice pro celiakii, a to konkrétně ve vztahu

k antigenu HLA-DQ2. U členů zkoumané rodiny nebyla prokázána žádná korelace mezi výskytem glaukomu a vytipovaných jednonukleotidových polymorfismů rizikových pro glaukom, ani mezi glaukomem a výskytem autoimunitních onemocnění.

Klíčová slova: glaukom, autoimunitní, celiakie, T1D, HLA II. třídy, polymorfismus, asociace