

Univerzita Karlova v Praze

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Doktorský studijní program v biomedicině

Studijní obor: Imunologie



Mgr. Libor Kolesár

Klinický význam polymorfismu cytokinových genů

Clinical significance of cytokine gene polymorphism

Disertační práce

Vedoucí závěrečné práce/Školitel: Prof. MUDr. Ilja Stříž, CSc

Praha 2012

Abstrakt

Lidský genom je plný různých sekvenčních variant. Liší se hlavně velikostí ale také svým vlivem na fenotyp. Nejmenší jednotkou genetického polymorfismu je tzv. jednonukleotidový polymorfismus (SNP z angl. single nucleotide polymorphism). SNP jsou tvořeny záměnami jednotlivých bazí mezi dvěma alelami a mohou ovlivnit genovou expresi. Genetické polymorfismy jsme studovali ve třech oblastech: (1) jako marker rizikových pacientů po orgánové transplantaci, (2) diagnostický marker u pacientů s intersticiálními plicními chorobami nebo (3) s myomy. Dospěli jsme k následujícím závěrům.

Etnikum nebo národnost hrají svou roli v distribuci genetických polymorfismů. Toto musíme brát do úvahy, když se snažíme porovnat s naší populací výsledky z jiných populací. Naše první klinická studie s asociací genů dospěla k nálezům, že dokonce genový polymorfismus cytokinu IL-18 může přispět k opoždění nástupu funkce štěpu po transplantaci ledviny a podporuje roli tohoto prozánětlivého cytokinu v časné imunitní odpovědi proti ledvinnému aloštěpu. Při studiu intersticiálních plicních chorob (IPCH) jsme dospěli k závěru, že genový polymorfismus cytokinů přispívá k patogenezi a hraje roli v etiologii IPCH s důrazem na promotorové oblasti v IL-4, IL-4RA, IL-1RA a IL-12. Našli jsme asociace mezi polymorfismy a funkčními parametry idiopatické plicní fibrózy (IPF) a mezi hladinami ostatních cytokinů. A konečně, jak se cytokiny podílejí na rozvoji děložního myomu, tak se zdá, že jejich genové polymorfismy rovněž hrají určitou roli, což jsme demonstrovali na polymorfismu v genech pro IL-4 a tumor nekrotizující faktor (TNF)- α .

Naše data podporují hypotézu, že genové polymorfismy mohou ovlivnit imunitní reakce. Ovšem míra tohoto ovlivnění není dosud známa. Procesy při orgánové transplantaci nebo patogeneze choroby jsou ovlivněny mnoha geny a jsou tak komplexní, že si těžko dovedeme představit, že by jediná bodová záměna v konkrétním genu mohla ovlivnit tolik biochemických a signalizačních drah. Musíme vzít také do úvahy roli epigenetiky, která se zdá, že hraje určitou významnou roli.