

Mgr. Pavlína Čejková

MOLEKULÁRNĚ GENETICKÁ STUDIE POLYGENNÍCH ONEMOCNĚNÍ SE ZVLÁŠTNÍM ZAMĚŘENÍM NA DIABETES MELLITUS

Abstrakt

Polygenní onemocnění s komplexní dědičností představují vzrůstající zdravotnický problém a zátěž. Cílem této práce bylo přispět ke stávajícím znalostem genetického pozadí některých komplexních chorob, konkrétně T-buněčného lymfomu střeva (ETL), typu 1 a 2 diabetes mellitus (T1D a T2D), systémového lupus erythematosus, revmatoidní artritidy a psoriatické artritidy, díky čemuž by bylo možné lépe porozumět patogenezi těchto onemocnění a zlepšit jejich diagnózu, prognózu i léčbu.

U ETL byla doposud známá amplifikace na chromosomu 9q zpřesněna mikrosatelitní analýzou a zúžena na oblast 9q34, kde byla pomocí kvantifikace genomické DNA metodou kvantitativní PCR potvrzena amplifikace obou kandidátních genů, *ABLI* a *NOTCH1*.

HLA typizace T1D pacientů manifestujících své onemocnění v dětském a v dospělém věku a pacientů LADA odhalila částečně rozdílné genetické predispozice, což zřejmě svědčí o odlišném působení environmentálních faktorů, jež s věkem narůstá, a alespoň částečně rozdílné imunogenetické etiologii u autoimunitního diabetes mellitus manifestovaného v dětství vs. v dospělosti.

Dále, odlišné frekvence genových polymorfismů *HLA* a *NFKBIA* genů naznačují, že existují rozdíly ve vnímavosti ke dvěma typům autoimunitního diabetes, T1D a LADA, což napovídá o jisté míře heterogenity v rámci případů autoimunitního diabetes s nástupem v dospělosti.

Analýza INS-VNTR (pomocí *INS* -23HphI A/T SNP) poukázala na přítomnost asociace s konkrétním znakem nemoci spíše než s onemocněním jako takovým, neboť alela A představuje rizikový faktor produkce C peptidu (~ insulinu) v β -buňkách pankreatu. IDDM1 a IDDM2 diabetické genetické lokusy se ukázaly jako nezávislé rizikové faktory.

Lze tedy shrnout, že progresse tří typů autoimunitního diabetes (T1D u dětí, T1D u dospělých a LADA) je silně ovlivněna rozdílným genetickým pozadím a vlivy environmentálních faktorů modifikujících etiopatogenezi diabetu.

Polymorfismus -1149 G/T *PRL* genu je asociován s postižením kloubů u pacientů se systémovým lupus erythematosus a pravděpodobně také hraje roli v patogenezi revmatoidní artritidy, jak naznačuje signifikantně vyšší frekvence heterozygotů mezi těmito pacienty.