

**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 časně 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)- $\alpha$ .

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.