

## Abstrakt (CZ)

Diabetes mellitus 1. typu (T1D) patří mezi polygenní multifaktoriální autoimunitní onemocnění. S rozvojem diabetu je z genetického hlediska nejvíce asociována oblast HLA genů II. třídy, včetně genu *HLA-DQA1*, který je jeho součástí. Cílem této práce bylo identifikovat methylační profil promotorové části *HLA-DQA1* a methylační profil korelovat s expresí jednotlivých alel *HLA-DQA1*. DNA methylace patří mezi epigenetickou modifikaci, která reguluje expresi genů a je o ní známo, že se mění v závislosti na působení vnějšího prostředí.

Do této studie bylo celkem zahrnuto 61 diabetických pacientů a 39 zdravých kontrol. Od pacientů byla získána DNA, vystavena působení bisulfitu sodného a pomocí metody nested PCR byl amplifikován promotorový úsek *HLA-DQA1*. Amplifikovaný úsek byl sekvenován a poté byl analyzován methylační profil promotoru. Relativní exprese jednotlivých *HLA-DQA1* alel byla změřena za využití kvantitativního PCR a porovnána oproti dvěma endogenním kontrolám (*PPIA*, *HLA-DRA*).

Alela *DQA1\*02:01* měla u zdravých kontrol signifikantně vyšší expresi než u T1D pacientů (normalizace oproti *PPIA*,  $P_{kor.}=0,041$ ; normalizace oproti *DRA*,  $P_{kor.}=0,052$ ). Methylační profil mezi oběma skupinami byl velice podobný jak na úrovni celkové methylace, tak i na úrovni jednotlivých CpG dinukleotidů. Mezi nejvíce methylované alely patřila alela *DQA1\*02:01* a mezi nejméně methylované pak alela *DQA1\*05:01*. Přestože jsme neprokázali statisticky významné rozdíly v methylaci mezi oběma skupinami, je to vůbec poprvé, kdy byl podrobně analyzován methylační profil *HLA-DQA1* genu a dán do souvislosti s expresí jednotlivých alel *HLA-DQA1*.

Klíčová slova: autoimunita, HLA geny II. třídy, *HLA-DQA1*, epigenetika, methylace DNA