

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Nefrologická klinika 1.LF UK a VFN

Přednáška: Dědičná onemocnění ledvin

Přednáška Dědičná onemocnění ledvin bude zaměřena na cystická onemocnění ledvin a na genetickou formu minimálních změn glomerulů (MCD) a fokálně segmentální glomerulosklerózy (FSGS). Nejčastější dědičné onemocnění ledvin je autozomálně dominantní polycystická choroba ledvin (ADPKD). Po zavedení mutační analýzy celého *PKDI* genu, který je příčinou onemocnění až v 80% případů, byla provedena mutační analýza u 56 českých rodin s ADPKD. Mutace *PKDI* genu byly nalezeny u 71% pacientů. U 60% pacientů byly zjištěny trunkační mutace, vedoucí ke kratšímu genovému produktu polycystinu 1, u 26% rodin byly nalezeny záměnné mutace, zbytek tvořily mutace hlavně v oblasti intronů, které mohou měnit střihová místa. Průměrný věk selhání ledvin u pacientů s trunkačními mutacemi byl 50,9±11,1 let, u pacientů s netrunkačními mutacemi byl věk selhání ledvin vyšší 54,6±14,4 let. U ADPKD pozorujeme velkou interfamiliární i intrafamiliární variabilitu klinického průběhu. Bude prezentována kazuistika s přítomností mozaiky *PKDI* genu a hypomorfní alely. U pacientů s těžkou formou polycystózy ledvin byla zavedena mutační analýza *PKHDI* genu, zodpovědného za autozomálně recesivní polycystickou chorobu ledvin (ARPKD). U 48% pacientů byly nalezeny trunkační mutace, u 48% záměnné mutace. U 21% pacientů byla nalezena záměnná mutace T36M, která je spojena s těžkým průběhem onemocnění. Dále u pacientů s nejednoznačnou klinickou diagnózou a cystickým postižením ledvin byla provedena mutační analýza 118 panelu genů, jejichž genové produkty se mohou účastnit v cystogenezi ledvin. U 16% pacientů došlo ke změně původní suspektní klinické diagnózy. Nejčastěji to bylo v případě mutace genu *TMEM67*, který vede k nefronoftíze 11, kdy se fenotyp překrývá s ARPKD.

U dospělých pacientů s MCD nebo FSGS byl u 10% české populace zjištěn funkční polymorfismus R229Q, který ve spojení s mutací na druhé alele *NPHS2* genu pro podocin způsobuje MCD/FSGS s nástupem v dospělosti. Dále byly analyzovány další geny kódující proteiny cystoskeletu podocytů (*ACTN4* a *INF2*) u 109 pacientů s FSGS/MCD a/nebo nejasným selháním ledvin v dospělosti a pozitivní rodinnou anamnézou stran onemocnění ledvin. Mutace *ACTN4* genu (N784D) byla zjištěna u jednoho pacienta. *INF2* mutace byla nalezena u jedné pacientky s FSGS (R214H) a dále u 4 členů rodiny s nejasným selháním ledvin ve více generacích (R218H). Mutace v invertovaném formínu *INF2* genu jsou z podocytárních genů

nejčastější příčinou FSGS u dospělých. Pacienti s genetickými formami FSGS neodpovídají na imunosupresivní terapii, ale onemocnění se u nich nevrací po transplantaci ledviny.

1. **Reiterová J**, Tesař V. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: From Pathophysiology to Cystogenesis to Advances in the Treatment. *International Journal of Molecular Sciences* 2022;23(6): 3317-3034. IF 6,2, Q1
2. Obeidova L, Seeman T, Fencel F, Blahova K, Hojny J, Elisakova V, **Reiterova J**, Stekrova J. Results of targeted next-generation sequencing in children with cystic kidney diseases often change the clinical diagnosis. *PloS One* 2020;15(6): e0235071. IF 3,24, Q1
3. **Reiterová J**, Štekrová J, Merta M, Kotlas J, Elišáková V, Lněnička P, Korabečná M, Kohoutová M, Tesař V. Autosomal dominant polycystic kidney disease in a family with mosaicism and hypomorphic allele. *BMC Nephrol* 2013;14: 59. IF 1,819, Q2
4. Šafarikova M, Stekrova J, Honsova E, Horinova V, Tesar V, **Reiterova J**. Mutational screening of inverted formin 2 in adult-onset focal segmental glomerulosclerosis or minimal change patients from Czech Republic. *BMC Med Genet* 2018;19(1): 147. IF 1,837, Q3