

Abstrakt

Úvod: Selhání ledvin (ESKD) je spojeno s vysokou morbiditou a mortalitou. Příčina ESKD je často neznámá. Asi 10 % případů ESKD je podmíněna geneticky. Autosomálně dominantní tubulointersticiální onemocnění ledvin (ADTKD) je charakterizováno chronickým onemocněním ledvin (CKD) vedoucím k ESKD ve věku okolo 45 let bez proteinurie a hematurie. Nejčastější genetickou příčinou ADTKD jsou patogenní varianty *UMOD*, *MUC1* a *REN*, asi 15% případů má neznámou genetickou příčinu. **Cíle:** (1) Zvýšení povědomí o ADTKD mezi klinickými nefrology. (2) Správná genetická klasifikace ADTKD a identifikace nových genů a jejich variant podmiňujících ADTKD. (3) Rozšíření znalostí patogenetických mechanismů ADTKD. (4) Prohloubení znalostí klinické charakterizace ADTKD a identifikace faktorů ovlivňujících progresi ADTKD. (5) Identifikace nových patogenních variant *MUC1* v rodinách s ADTKD a vyloučenou prevalentní variantou duplikace cytosinu ve VNTR *MUC1*. **Metody:** V rámci práce studentka vyvinula interaktivní databázi umožňující přímý kontakt s pacienty, lékaři a výzkumníky. Studentka zavedla laboratorní protokoly pro izolaci DNA a odběr a odesílání vzorků na příslušné genetické testování. Významně se podílela na interpretaci identifikovaných genetických variant. Dále vytvořila patientské dotazníky pro zlepšení znalosti klinických charakteristik ADTKD. **Výsledky:** Od roku 2018 jsme rozšířili náš ADTKD registr o 238 nových rodin na celkový počet 1100. Patogenní varianty *UMOD*, *MUC1* a *REN* jsme identifikovali u 126, 297 resp. 115 případů. Nalezli jsme patogenní varianty *APOA4* jako nové genetické příčiny ADTKD. Identifikovali jsme faktory spojené s progresí ADTKD, což jsou typ patogenní varianty, dna, věk ESKD u rodičů a pohlaví. Definovali jsme odlišné klinické podtypy ADTKD-*REN*. **Závěr:** Zvýšili jsem schopnost nefrologů rozpoznat ADTKD a tím zlepšili správnost určení diagnózy ve skupině CKD. Dále jsme rozšířili spektrum genetických příčin ADTKD a identifikovali faktory ovlivňující progresi ADTKD.