

Received: 2009.11.10
Accepted: 2010.01.12
Published: 2010.02.17

Genetyczne czynniki ryzyka rozwoju i progresji przewlekłej choroby nerek

Genetic factors in the development and progression of chronic kidney disease

Katarzyna Kiliś-Pstrusińska

Katedra i Klinika Nefrologii Pediatricznej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Streszczenie

Wśród czynników, prowadzących do wystąpienia i progresji przewlekłej choroby nerek (PChN), istotną rolę mogą odgrywać uwarunkowania genetyczne. W pracy przedstawiono wyniki badań populacyjnych, rodzin i badań na zwierzętach wskazujących na udział czynników genetycznych w rozwoju PChN. Opisano główne strategie identyfikacji genów zaangażowanych w rozwój PChN, tj. przeszukiwania genomu i badanie genów kandydatów. Przedstawiono polimorfizmy genów, które najprawdopodobniej odpowiadają za PChN. Szczególną uwagę zwrócono na badania dotyczące genów układu renina-angiotensyna-aldosteron (gen konwertazy angiotensyny i receptora typu 1 angiotensyny II), genów cytokin: IL-10, IL-4, IL-6, IL-1beta, TNF-alfa, TGF-beta1, MCP-1 i RANTES oraz genu reduktazy metyloctetrahydrofolanu. Omówiono wyniki prac nad rolą polimorfizmu genu *TGFBI* w chorobach nerek. Przedstawiono genetyczne uwarunkowania rozwoju nefropatii IgA i szybkości postępu niewydolności nerek w jej przebiegu. Zwrócono uwagę na rozbieżność wyników badań genetycznych w PChN i możliwe jej przyczyny. Podkreślono znaczenie identyfikacji podłoża genetycznego PChN dla indywidualizacji terapii pacjentów.

Słowa kluczowe: przewlekła choroba nerek • czynniki genetyczne

Summary

The factors influencing the onset and progression of chronic kidney disease (CKD) are not completely known. It is believed that genetic factors may play a significant role. The article presents the results of population, family, and animal studies which indicate the participation of genetic factors in CKD development. The main strategies for identifying genes involved in CKD development (genome scan studies and candidate gene studies) are described. Polymorphisms of selected candidate genes for CKD are reviewed. Special attention is paid to studies concerning the genes of the renin-angiotensin-aldosterone system (angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor genes), cytokine genes (IL-10, IL-4, IL-6, IL-1beta, TNF-alpha, TGF-beta1, MCP, RANTES), and the gene encoding methylenetetrahydrofolate reductase. The results of studies on the role of *TGFBI* gene in kidney diseases are analyzed. The genetic basis of IgA nephropathy and kidney insufficiency progression in the course of the disease is shown. The results of genetic studies of CKD are inconclusive. The article underlines the importance of identifying the genetic background of CKD to individualize patient therapy.

Key words: chronic kidney disease • genetic factors

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=905099>**Word count:** 3153**Tables:** 1**Figures:** –**References:** 85**Adres autorki:** dr hab. n. med. Katarzyna Kiliś-Pstrusińska, Katedra i Klinika Nefrologii Pediatrycznej AM we Wrocławiu, ul. M.Składowskiej-Curie 50/52, 50-369 Wrocław; e-mail: kilis@nefped.am.wroc.pl**Wykaz skrótów:** **ACE** – konwertaza angiotensyny (angiotensin converting enzyme); **ESRD** – schyłkowa niewydolność nerek (end stage renal disease); **FSGS** – ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych (focal segmental glomerulosclerosis); **GFR** – wielkość filtracji kłębuszkowej (glomerular filtration rate); **IL** – interleukina; **PChN** – przewlekła choroba nerek; **KZN** – kłębuszkowe zapalenie nerek; **RAA** – układ renina-angiotensyna-aldosteron.

WPROWADZENIE

Przewlekła choroba nerek (PChN), zgodnie z powszechnie zaakceptowaną definicją, jest zespołem chorobowym, rozwijającym się w następstwie wrodzonych lub nabytych schorzeń układu moczowego, które prowadzą do zmniejszenia liczby czynnych nefronów aż do stopnia uniemożliwiającego utrzymanie homeostazy [36]. Z badań epidemiologicznych przeprowadzonych w ostatnich latach wynika, że PChN jest rozpowszechniona na całym świecie i dotyczy 6–16% populacji różnych krajów, np: Australia – 11% (badanie AUSDIAB), Holandia – 7% (badanie PREVEND), Japonia – 13,7% (badanie Okinawa), USA – 11% (badanie NHANES III), Norwegia – 4,98% (badanie HUNT) [2,17,21,28,32,71].

W Polsce, w badaniu PolNef, obejmującym 2,5 tysiąca osób dorosłych, cechy uszkodzenia nerek w postaci zwiększonego stężenia albumin w moczu stwierdzono u 16% badanych [42]. Szacuje się, że na świecie z powodu PChN cierpi 382-873 mln chorych (średnio 600), a w Polsce 2,7–6,2 mln (średnio 4,24) [74].

Wiele czynników może prowadzić do rozwoju i progresji PChN. Wśród nich można wyróżnić czynniki genetyczne, środowiskowe (obejmujące m.in. uwarunkowania socjoekonomiczne, nawyki żywieniowe) oraz modyfikowalne (takie jak nadciśnienie tętnicze, białkomocz) [11,16,20,35,39,76].

UDZIAŁ CZYNNIKÓW GENETYCZNYCH W ROZWOJU PChN

Na udział czynników genetycznych w rozwoju PChN wskazują wyniki badań populacyjnych, badań rodzinnych oraz obserwacje na zwierzętach.

W badaniach populacyjnych wykazano częstsze występowanie (4–25 razy) schyłkowej niewydolności nerek (end stage renal disease – ESRD) u osób rasy czarnej aniżeli rasy kaukaskiej [45,53,72,78]. U Afroamerykanów odnotowano również znacząco częściej, w porównaniu z badanymi rasami białej, obecność nadciśnienia tętniczego i cukrzycy typu 2, a więc fenotypów związanych z progresją chorób nerek [64,67,70,79].

Liczne raporty amerykańskie ujawniły, że ryzyko rozwoju schyłkowej niewydolności nerek jest 3-9 razy wyższe

w przypadku rodzinnego jej występowania [53,75,77]. Friedman i wsp., analizując wywiady rodzinne 4289 dializowanych pacjentów, wykazali występowanie schyłkowej niewydolności nerek u 856 (20%) członków rodzin, w tym w 77% u krewnych pierwszego stopnia [19]. Stwierdzili ponadto, że ryzyko rozwoju przewlekłej niewydolności nerek jest związane z wiekiem: jeżeli u krewnych chorych z niewydolnością nerek w wieku poniżej 45 lat wynosi 1, to u osób w wieku 45–64 lat stanowi 0,9, natomiast powyżej 64 r. życia tylko 0,7. Podobne wyniki uzyskali Gumprecht i wsp. [26]. Autorzy ci wykazali ponadto, że ryzyko rozwoju przewlekłej niewydolności nerek zależy od jej pierwotnej przyczyny u probantów, przy średnim ryzyku wynoszącym 15%. W sytuacji, gdy u probanta przyczyną była nefropatia cukrzycowa, ryzyko rozwoju niewydolności nerek u krewnych sięgało 20%, natomiast przy innej etiologii spadało do 13% [26].

Badania Indian Pima dostarczyły znaczących dowodów na rodzinną predyspozycję do chorób nerek w cukrzycy typu 2. Obecność białkomoczu wykazano aż u 45,9% potomstwa, jeżeli u obojga rodziców występowała nefropatia cukrzycowa. Odsetek ten obniżał się do 22,9%, gdy tylko u jednego z rodziców stwierdzano białkomocz, natomiast u dzieci rodziców bez nefropatii wynosił 14,3% [63]. Wykazano ponadto, że u 11,7% mężczyzn z cukrzycą typu 2, których rodzice chorowali na przewlekłą niewydolność nerek, rozwinęła się jej schyłkowa postać, w porównaniu z 1,5% chorych, jeśli rodzice mieli prawidłowo funkcjonujące nerki.

Podobnie Quinn i wsp., badając rodziców i rodzeństwo chorych na cukrzycę typu 1, ocenili ryzyko wystąpienia nefropatii cukrzycowej u rodzeństwa (po 25 latach trwania choroby) na 71,5% w przypadku, gdy przynajmniej jedno z rodziców miało utrwalony białkomocz i na 25,4% przy braku jego obecności [68]. W populacji fińskiej stwierdzono, że rodzeństwo probantów z nefropatią w przebiegu cukrzycy typu 1 było zagrożone rozwojem powikłań nerkowych 2,3 razy częściej, aniżeli rodzeństwo chorych bez nefropatii cukrzycowej [27].

Opisano także rodzinne występowanie kłębuszkowych zapaleń nerek (KZN), a zwłaszcza nefropatii IgA i ogniskowego segmentalnego stwardnienia kłębuszków nerkowych (focal segmental glomerulosclerosis – FSGS) [5,23,58].

Genetyczne uwarunkowania nefropatii IgA dobrze obrazuje jej częste występowanie w Japonii i Singapurze, gdzie stanowi 30–50% wszystkich przewlekłych KZN oraz rzadkie występowanie (około 2%) u ciemnoskórych, mieszkających zarówno w USA, jak i Afryce [14]. Obecnie wiadomo, że za rozwój rodzinnie występującego FSGS odpowiedzialne są mutacje genów, m.in. *ACTN4* (locus 19q13), *NPHS2* (1q25,31), *TRPC6* (11q21.22) [83]. Również nefropatie związane z nadciśnieniem tętniczym wykazują tendencję do występowania w rodzinach [45,79,85].

Wyniki obserwacji modeli zwierzęcych dodatkowo wskazują na udział czynników genetycznych w patogenezie progresji chorób nerek. W badaniach, opartych na analizie sprzężeń, szczepu HIV-transgenicznych myszy, Gharavi i wsp. zidentyfikowali miejsce na chromosomie 3 (3A1-3), silnie związane z uszkodzeniem nerek w przebiegu nefropatii wywołanej wirusem HIV-1 [22]. Odpowiada ono regionowi na ludzkim chromosomie 3q25-27, łączącemu się z progresją nefropatii cukrzycowej i nadciśnieniowej [13,31]. Opiszano 15 regionów w genomie szczurów, związanych z chorobami nerek [9,41,65]. Jedno *locus* cechy ilościowej (quantitative trait locus – QTL), tzw. Rf-2, na chromosomie 1 szczurów, związane ze zmianami stężenia albumin i kreatyniny w surowicy oraz uszkodzeniem nerek u tych zwierząt, jest zgodne z regionem chromosomu ludzkiego 19q13, który zawiera gen *ACTN4*, kodujący alfa-aktyninę 4, odpowiedzialny za wystąpienie monogenicznych postaci FSGS [9,52]. Imperatore i wsp. wykazali, że QTL albuminurii na 2 i 3 chromosomie u szczurów są zgodne z miejscami determinującymi choroby nerek u Indian Pima [31]. DeWan i wsp. stwierdzili z kolei, że QTL albuminurii na 11 chromosomie szczurów, odpowiada dwóm miejscom na chromosomie 3q27 u Amerykanów rasy kaukaskiej i afrykańskiej, związanym z klirensiem kreatyniny [13]. W badaniach eksperymentalnych wykazano również znaczące sprzężenia albuminurii z miejscami na chromosomach 1, 6, 8, 9 i 13 [41]. Powyższe przykłady obrazują udział czynników genetycznych w patomechanizmie występowania i progresji chorób nerek. Zidentyfikowane w genomie szczurów miejsca, związane ze schorzeniami nerek, mogą pomóc w lokalizacji genów chorób nerek u człowieka.

STRATEGIE IDENTYFIKACJI GENÓW ZAANGAŻOWANYCH W ROZWÓJ PChN

PChN jest złożonym fenotypem, będącym następstwem współdziałania wielu genów, zarówno między sobą, jak i z elementami środowiska. Nosicielstwo poszczególnych kombinacji nie determinuje rozwoju choroby, lecz stwarza względne ryzyko jej wystąpienia. W poszukiwaniu czynników genetycznych biorących udział w patogenezie rozwoju i progresji przewlekłej choroby nerek najczęściej stosowane są: przeszukiwania genomu oraz badanie genów kandydatów.

Przeszukiwanie genomu polega na badaniu sprzężeń w rodzinach. Analiza dziedziczenia markerów o znany umiejscowieniu w genomie, prowadzona w grupie osób spokrewnionych, pozwala na wykrycie zwiększonego prawdopodobieństwa segregacji choroby z pewnymi markerami [47,56]. Badania rodzin Indian Pima wykazały obecność czterech *loci* na chromosomach: 3q, 7q,

9q i 20p sprzężonych z nefropatią w cukrzycy typu 2 [31]. Z kolei przeszukiwanie genomu 18 dużych rodzin tureckich doprowadziło do ustalenia miejsca na chromosomie 18, odpowiedzialnego za progresję nefropatii cukrzycowej [80]. Iyengar i wsp. analizowali region 10p, 10q, region genów nefryny (*NPHS1*) i alfa-aktyniny 4 (*ACTN4*) na chromosomie 19, genu *CD2AP* na chromosomie 6, podocyny (*NPHS2*) na chromosomie 1 oraz czynnika transkrypcyjnego guza Wilmsa (*WT1*) (11p13) w rodzinach chorych populacji kaukaskiej i afroamerykańskiej z nefropatią cukrzycową [33]. Wykazali silny związek między miejscami na chromosomie 10 a podatnością na rozwój nefropatii cukrzycowej w rodzinach rasy kaukaskiej. Wykluczyli natomiast związek między zmianami w okolicy genów nefryny, podocyny, *CD2AP* i *WT1* a progresją choroby nerek u osób z cukrzycą.

Moczulski i wsp. odnotowali istotny związek nefropatii w cukrzycy typu 1 z regionem 3q21-q23 [57]. Obecność *locus* predyspozycji do uszkodzenia nerek w tym typie cukrzycy w regionie 3q potwierdzili także badacze skandynawscy [61]. Krolewski i wsp. przebadali genom członków 63 dużych rodzin z cukrzycą typu 2 (u 426 diabetyków i 431 niediabetyków) i stwierdzili, że geny na chromosomach 22q, 5q i 7q mogą być odpowiedzialne za wielkość albuminurii (mierzonej jako wskaźnik albuminowo-kreatyninowy), stanowiącej objaw dysfunkcji nerek, ujemnie korelujący z przesączaniem kłębuszkowym [43]. Z kolei Leon i wsp., badając rodzeństwa rasy czarnej i białej z nadciśnieniem tętniczym, również znaleźli miejsca w genomie sprzężone z wydalaniem albumin z moczem i wielkością filtracji kłębuszkowej (badanie HyperGEN) [45]. Miejsca te znajdują się na chromosomach 8, 16 i 17 u osób rasy czarnej i 18, 19 u rasy białej (odnośnie albuminurii) oraz na chromosomach 7, 14 i 19 u osób rasy czarnej (odnośnie filtracji kłębuszkowej). W 2008 roku opublikowano wyniki badania SAFHS (San Antonio Family Heart Study) z udziałem 848 osób z 26 rodzin meksykańskich [1]. Zidentyfikowano regiony chromosomalne sprzężone z parametrami funkcji nerek: dwa (2p25 i 9q21) sprzężone ze stężeniem kreatyniny w surowicy, klirensem kreatyniny endogennej i szacowaną wielkością filtracji kłębuszkowej oraz jeden region (20q12) z albuminurią.

Należy podkreślić, że wyniki badań ludzkiego genomu często są rozbieżne, wskazują na różne obszary genomu związane z chorobami nerek, co znacznie ogranicza ich przydatność do dalszych poszukiwań genetycznych uwarunkowań progresji PChN.

W badaniach genów kandydatów, mających prawdopodobne znaczenie w rozwoju chorób nerek, wykorzystuje się analizę związku, w której testuje się, czy jeden z alleli genu jest bardziej rozpowszechniony u pacjentów z chorobami nerek aniżeli w grupie kontrolnej. Do genów potencjalnie odpowiedzialnych za progresję chorób nerek zalicza się m.in. geny układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA), transporterów kationów (przeciwiwtransportu sodowo-litowego, wymiennika kationów sodu i wodoru), gen receptora adrenergicznego, syntazy tlenu azotu, kalikreiny, siarczanu heparanu, kolagenu typu IV, geny czynników wzrostu i interleukin [3,4,11,25,38,47,49,50,73]. Wybrane polimorfizmy genów, badane w PChN, zestawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Wybrane geny i ich polimorfizmy badane w przewlekłej chorobie nerek

Białko/gen	Polimorfizm
Konwertaza angiotensyny (ACE)	intron 16 I/D
Inhibitor aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1)	4G/5G
Angiotensynogen	Met235Thr
Receptor typu I angiotensyny II (AT1R)	A1166C
Interleukina 1beta (IL-1beta)	-511 T/C -31 C/T
Antagonista receptora IL-1	intron 2, 86 pz, zmienna liczba powtórzeń tandemowych
Interleukina 2 (IL-2)	-330 T/G
Interleukina 4 (IL-4)	intron 3, zmienna liczba powtórzeń tandemowych
Interleukina 6 (IL-6)	-174 G/C
Interleukina 10 (IL-10)	-1082 A/G -819 C/T -592 C/A
Transformujący czynnik wzrostu beta1 (TGF-beta1)	T869C (kodon 10) G915C (kodon 25) -509 C/T
Czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF-alfa)	-308 G/A
RANTES	-28 C/G
CCR5	59029 G/A delecja 32 pz
PPAR-gamma	C161T
PPAR-gamma 2	Proa12Ala
Uteroglobina (Clara Cell 16)	G38A
Apolipoproteina E	epsilon2/epsilon4
Reduktaza metyloctetrahydrofolanu (MTHFR)	C677T
MYH9	rs7078, rs12107, rs735853, rs5756129, rs5756130, rs4821480, rs2032487, rs4821481, rs3752462, rs 5756152, rs1557539, rs1005570, rs16996674, rs16996677

RANTES – regulated upon activation in normal T cells expressed and secreted; PPAR – peroxisome proliferator-activated receptor; CCR5 – chemokine receptor 5; MYH9 – non-muscle myosin heavy chain 9.

POLIMORFIZMY GENÓW W PChN

W ostatnich latach wiele uwagi poświęcono układowi RAA, odgrywającemu znaczącą rolę m.in. w hemodynamice nerek, metabolizmie sodu i filtracji kłębuszkowej białek. Angiotensyna II, zwiększając ciśnienie wewnątrz-kłębuszkowe i nasilając przesączanie, bierze udział w patogenezie procesów uszkodzenia nerek. Układ RAA uczestniczy także w rozwoju zmian fibrotycznych [39,70]. Przeprowadzono wiele badań dotyczących genu konwertazy angiotensyny (angiotensin converting enzyme – ACE), reniny, angiotensynogenu, receptora typu I angiotensyny II (angiotensin II type 1 receptor – AT1R), syntazy aldosteronu i receptora bradykininy [4,15,50,51]. Intensywnie analizowany jest polimorfizm delecja/insercja (D/I) 287 par zasad w intronie 16 genu ACE, który może modulować

aktywność krążącej i tkankowej konwertazy angiotensyny. Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań nie są jednoznaczne. Wykazano, że genotyp DD predysponuje do progresji nefropatii IgA [4,51]. W badaniach Gumprechta i wsp. stwierdzono preferencyjne przekazywanie przez rodziców allelu D genu ACE chorym na przewlekłą niewydolność nerek, niezależnie od jej wyjściowej przyczyny [25]. Odnotowano ponadto występowanie tendencji do szybszego pogarszania się czynności wydalniczej nerek w grupie chorych posiadających genotyp DD i ID w porównaniu do osób z genotypem II. Genotyp DD został również uznany za czynnik progresji PChN w populacji dzieci z wrodzonymi anomaliami układu moczowego, takimi jak uropatie zaporowe, hipodysplazja nerek [29]. Inni badacze uważają, że polimorfizm delecja/insercja genu ACE u chorych na inne aniżeli cukrzycowa nefropatie, bardziej

jest związany z efektami oddziaływań renoprotekcyjnych, polegających na blokadzie ACE niż z naturalnym przebiegiem choroby. Zastosowanie inhibitorów ACE prowadziło do zmniejszenia białkomoczu i spadku GFR oraz spowolnienia progresji do schyłkowej niewydolności nerek u pacjentów z genotypem DD. Efektu tego nie obserwowano u chorych z genotypem ID i II [73].

Rola polimorfizmu genu *ACE* w progresji nefropatii cukrzycowej również nie jest jednoznaczna [34]. Wykazano natomiast, że genotyp 4G/4G genu inhibitora aktywatora plazminogenu 1 (plasminogen activator inhibitor-1 – PAI-1) jest niezależnym czynnikiem progresji cukrzycowej choroby nerek w populacji chińskiej [82]. Odnotowano ponadto synergistyczne działania genotypu 4G/4G *PAI-1* i allelu D genu *ACE*. Badania nad innymi genami układu RAA, m.in. angiotensynogenu i reniny, nie dokumentują jednoznacznie udziału ich zmienności genetycznej w patogenezie nefropatii cukrzycowej [49,56]. Wykazano natomiast istotne znaczenie polimorfizmu A1166C genu *AT1R* w progresji PChN, stwierdzając, że obecność allelu C predysponuje do szybszej utraty funkcji filtracyjnej nerek [10]. Średni czas od rozpoznania PChN do wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek był istotnie krótszy u nosicieli allelu C w porównaniu z homozygotami AA (6,3 vs 13 lat).

Coraz więcej danych wskazuje na zaangażowanie procesów zapalnych w stopniowe upośledzanie funkcji nerek. Międzyosobnicze różnice poziomu sekrecji cytokin, podobnie jak modyfikacji ich funkcji, mogą być determinowane przez polimorfizmy odpowiadających za nie genów [12,54,58,84]. Dane z piśmiennictwa wskazują, że odpowiedź komórek immunokompetentnych na chemokiny oraz cytokiny może być uwarunkowana genetycznie [39,69]. Autorzy niemieccy przeanalizowali polimorfizmy genów cytokin: interleukiny 10 (IL-10) (pozycja -1082), transformującego czynnika wzrostu beta 1 (transforming growth factor-beta type 1 – TGF-beta 1) (kodon 10, kodon 25) i czynnika martwicy nowotworów alfa (tumor necrosis factor-alpha – TNF-alfa) (pozycja -308) u chorych na schyłkową niewydolność nerek w przebiegu nefropatii cukrzycowej i glomerulopatii oraz u osób zdrowych [3]. Nie stwierdzili różnic w dystrybucji genotypów *TNFA* i *TGFBI* (kodon 25) między zdrowymi a chorymi, wykazali natomiast, że genotyp TT polimorfizmu T869C genu *TGFBI* (kodon 10) i genotyp GG polimorfizmu (-1082) genu *IL-10* może zwiększać podatność na rozwój schyłkowej niewydolności nerek, zarówno u chorych na nefropatię cukrzycową, jak i przewlekłą KZN. Mittal i wsp., badając polimorfizmy genów *IL-2* (-330 T/G), *IL-4* (zmienna liczba powtórzeń tandemowych w intronie 3) i *IL-6* (-174 G/C), opisali związek genotypu B2B2 genu *IL-4* i genotypu GG genu *IL-6* z podatnością na rozwój schyłkowej niewydolności nerek [54]. Przeanalizowali także cztery możliwe kombinacje genotypów, uwzględniające fenotypy małego i dużego wytwarzania białka. Do genotypów dużego wytwarzania IL-4 zaliczono B1B1 i B1B2, a w przypadku IL-6 genotyp GG. W ocenie autorów kombinacja genotypów małego wytwarzania IL-4 i dużego wytwarzania IL-6 stwarza najwyższe ryzyko rozwoju schyłkowej niewydolności nerek. Badania zmienności genów chemokin MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1) i RANTES (regulated upon activation in normal T cells expressed and secreted) oraz ich receptorów (CCR2 i CCR5) wykazały

związek polimorfizmu -28 C/G w regionie promotorowym genu *RANTES* oraz polimorfizmu 59029 G/A w regionie promotorowym genu *CCR5* z rozwojem nefropatii u cukrzycy typu 2 w populacji japońskiej i indyjskiej [59,66]. Predyspozycja do upośledzenia czynności nerek u chorych na cukrzycę typu 1 i 2 jest związana także z tranzycją T/C w eksonie 1 genu kodującego IL-1beta oraz z polimorfizmem powtórzeniowym 86 par zasad w intronie 2 genu antagonisty receptora interleukiny 1 (IL-1RN) [8,48].

Oprócz polimorfizmów genów cytokin prozapalnych (IL-6, IL-1beta, TNF-alfa), istotne implikacje kliniczne w progresji PChN mają warianty genu IL-10, cytokiny o działaniu przeciwzapalnym i antymiażdżycowym oraz genu PPAR-gamma, należącego do czynników transkrypcyjnych (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma) [60]. Yao i wsp., na podstawie prospektywnych badań chorych na schyłkową niewydolność nerek stwierdzili, że obecność allelu T polimorfizmu C161T genu *PPAR-gamma* oraz allelu G polimorfizmu Pro12Ala genu *PPAR-gamma2* jest związana z niższymi wartościami wskaźników zapalenia i dłuższą przeżywalnością pacjentów [84].

Wiele badań poświęcono roli polimorfizmu genu *TGFBI* w chorobach nerek. TGF-beta1 jest wielofunkcyjną cytokiną, która reguluje wzrost komórek, ich różnicowanie, procesy apoptozy, wytwarzanie macierzy zewnątrzkomórkowej, a także indukuje włóknienie w tkankach (m.in. w nerkach, sercu i ścianie naczyń). Gen *TGFBI*, umiejscowiony u człowieka na chromosomie 19 (19q13.1-13.3.9), jest genem polimorficznym. Najczęściej analizowano 8 polimorfizmów *TGFBI*: trzy w regionie promotorowym w pozycji -509, -800, -988, dwa w obrębie sekwencji sygnałowej: w kodonie 10 (pozycja +869) i kodonie 25 (pozycja +915), jeden w kodonie 263; ponadto C-insercję umiejscowioną w 5' części nietranslacyjnej w pozycji +72 i C-delecję w intronie 4, 8 zasad przed eksonem 5 (713-8 delC) [24]. Polimorfizm w regionie promotorowym genu zmienia regulację transkrypcji, poziom produktu genu i przez to może wpływać na rozwój i ciężkość przebiegu chorób związanych z TGF-beta1 [60]. Grainger i wsp. wykazali, że allel T polimorfizmu w pozycji -509 (C-509T) związany jest z dużym stężeniem TGF-beta1 w surowicy osób rasy kaukaskiej [24]. Mutacjom genu *TGFBI* w kodonie 10 i 25 przypisywane są różne fenotypy wytwarzania białka. Do fenotypów dużego wytwarzania zaliczono: allel C polimorfizmu T869C w kodonie 10 oraz genotyp GG polimorfizmu G915C w kodonie 25 [45,69]. Opisano także związki allelu C polimorfizmu T869C z niższym, a allelu T – z wyższym wytwarzaniem białka [55]. Wong i wsp. stwierdzili, że genotyp *TGFBI* stanowi niezależny predyktor rozwoju nefropatii u chorych na cukrzycę typu 2. Wykazali, że polimorfizm T869C w kodonie 10 (Leu10Pro) był związany z powikłaniami nerkowymi w tej grupie chorych, a u pacjentów z genotypem CC i CT gorzej funkcjonowały nerki i podwyższone było ryzyko wystąpienia makroalbuminurii aniżeli u chorych o genotypie TT [81]. Nie zostało to potwierdzone w badaniach Klahra i wsp., być może ze względu na zróżnicowanie etniczne ocenianych grup chorych i wynikającą z tego różną frekwencję genotypów [39]. Khalil i wsp. wykazali istotne różnice między chorymi na przewlekłą niewydolność nerek a zdrowymi pod względem częstotliwości występowania alleli dwóch polimorfizmów: T869C (Leu10Pro) i C-509T [38].

Nosiciele allelu C polimorfizmu T869C i homozygoty TT polimorfizmu C-509T byli bardziej podatni na rozwój niewydolności nerek. Autorzy zaobserwowali ponadto istotny związek między postępowaniem choroby a homozygotycznością allelu G polimorfizmu G915C (Arg25Pro) [38]. Podobnie Mittal i wsp. stwierdzili związek genotypu CC polimorfizmu T869C (Leu10Pro) z rozwojem ESRD [55]. Odmiennie obserwacje poczynili Coll i wsp. analizując polimorfizmy G915C (Arg25Pro) i T869C (Leu10Pro) [12]. Nie stwierdzili oni wpływu powyższych wariantów genu *TGFBI* na rozwój przewlekłej choroby nerek. Przedstawione wyżej wyniki badań nie pozwalają na jednoznaczne określenie roli poszczególnych polimorfizmów genu *TGFBI* w rozwoju i szybkości postępu PChN.

Trwają prace nad genetycznymi uwarunkowaniami rozwoju nefropatii IgA. Badając rodziny dotknięte tą chorobą, wykazano jej związek z miejscem na chromosomie 6 (6q22-23) [23]. Wskazywane jest także znaczenie miejsc na chromosomach: 2q36, 4q26-31, 17q12-22 i 3p23-24, ale żaden gen, jednoznacznie warunkujący wystąpienie nefropatii IgA, nie został zidentyfikowany [5]. Nie stwierdzono także zależności między polimorfizmem genu płytkowego czynnika wzrostu beta (platelet-derived growth factor – PDGF-beta), plejotropowej cytokiny pośredniczącej w proliferacji komórek mezangialnych i stymulującej syntezę macierzy zewnątrzkomórkowej, a progresją choroby [7]. Za istotny czynnik postępu nefropatii IgA uważany jest natomiast polimorfizm G38A w eksonie 1 genu uteroglobiny - białka sekrecyjnego Clara Cell 16 o właściwościach immunomodulacyjnych i przeciwzapalnych [46]. Wykazano, że pacjenci o genotypie 38AA i 38GA są zagrożeni szybszym postępowaniem niewydolności nerek, niezależnie od wieku, płci, obecności nadciśnienia tętniczego i białkomoczu. Panzer i wsp. opisali związek polimorfizmu genu receptora chemokin CCR5, uczestniczących w procesach zapalnych, z przebiegiem nefropatii IgA [62]. Wykazali, że mutacja genu *d32-CCR5* (delecja 32pz), skutkująca inaktywacją/dysfunkcją receptora, jest związana z mniejszym ryzykiem rozwoju ESRD w populacji niemieckiej. Odmiennie obserwacje poczynili autorzy francuscy, którzy stwierdzili szybszą progresję niewydolności nerek w przebiegu nefropatii IgA u osób z allelem *d32*, podczas gdy brak mutacji stanowił niezależny czynnik protekcyjny, chroniący przed postępowaniem choroby nerek [6].

W ostatnich dwóch latach zwrócono uwagę na rolę polimorfizmu genu *MYH9* (non-muscle myosin heavy chain 9) w rozwoju idiopatycznego FSGS oraz nefropatii związanej z HIV [40]. Opisano także związek tego genu

z nadciśnieniową chorobą nerek i ESRD w jej przebiegu [37,40]. Freedman i wsp. ocenili 15 polimorfizmów pojedynczych nukleotydów genu *MYH9* w grupie 871 Amerykanów pochodzenia afrykańskiego chorych na schyłkową niewydolność nerek, spowodowaną przewlekłymi glomerulopatiami lub nefropatią nadciśnieniową [18]. Wykazali ścisły związek 14 badanych polimorfizmów z ESRD, co wskazuje na znaczący wpływ *MYH9* na rozwój niewydolności nerek o niecukrzycowej etiologii w populacji afroamerykańskiej.

Pośród innych czynników genetycznych mogących mieć udział w progresji chorób nerek wymienić należy: gen apolipoproteiny E oraz gen reduktazy metylotetrahydrofolanu (MTHFR). Na podstawie prospektywnych badań przeprowadzonych u ponad 14 000 dorosłych z dysfunkcją nerek, stwierdzono, że allel epsilon2 (a nie epsilon4) genu kodującego apolipoproteinę E predysponuje do progresji chorób nerek, niezależnie od rasy, zaburzeń gospodarki węglowodanowej i tłuszczowej [30]. Z kolei u chorych na nefropatię cukrzycową stwierdzono znamienne częstsze występowanie allelu T i genotypu TT polimorfizmu C677T genu *MTHFR* [44]. Obecność allelu T wiąże się ze zmniejszoną aktywnością reduktazy metylotetrahydrofolanu, co skutkuje zwiększonym stężeniem homocysteiny w organizmie, nasilającej procesy miażdżycowe. Wykazano, że u chorych o genotypie TT zdecydowanie szybciej dochodzi do rozwoju schyłkowej niewydolności nerek.

PODSUMOWANIE

Przewlekła choroba nerek jest złożonym fenotypem, będącym wynikiem współdziałania czynników genetycznych i środowiskowych. Zrozumiała jest zatem wciąż wzrastająca liczba badań klinicznych i eksperymentalnych, dotyczących genetycznych aspektów występowania choroby, jej progresji i współwystępujących powikłań. W badaniach genetycznych szczególną rolę odgrywa dobór grupy badanej, jej liczebność i losowość. Uzyskiwane wyniki nie są jednorodne. Rozbieżności w tym zakresie mogą być następstwem zróżnicowania częstości występowania genotypów w poszczególnych populacjach. Nie można wykluczyć także niejednorodności genetycznej ocenianych subpopulacji (grupa badana i grupa kontrolna). Dla podniesienia wartości prowadzonych badań cennym byłoby rozszerzenie prac o analizę kodowanych przez poszczególne geny białek i ich roli w patomechanizmie uszkodzenia nerek. Być może w przyszłości lepsze poznanie genetycznego podłoża PChN przyczyni się do poprawy wyników leczenia przez wczesne identyfikowanie chorych wysokiego ryzyka rozwoju i progresji choroby.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Arar N.H., Voruganti V.S., Nath S.D., Thameem F., Bauer R., Cole S.A., Blangero J., MacCluer J.W., Comuzzie A.G., Abboud H.E.: A genome-wide search for linkage to chronic kidney disease in a community-based sample: the SAFHS. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2008; 23: 3184–3191
- [2] Atkins R.C., Polkinghorne K.R., Briganti E.M., Shaw J.E., Zimmet P.Z., Chadban S.J.: Prevalence of albuminuria in Australia: the AusDiab Kidney Study. *Kidney Int.*, 2004; Suppl. 92: S22–S24
- [3] Babel N., Gabdrakhmanova L., Hammer M.H., Schoenemann C., Skrypnikov V., Poliak N., Volk H.D., Reinke P.: Predictive value of cytokine gene polymorphisms for the development of end-stage renal disease. *J. Nephrol.*, 2006; 19: 802–807
- [4] Bantis C., Ivens K., Kreusser W., Koch M., Klein-Vehne N., Grabensee B., Heering P.: Influence of genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system on IgA nephropathy. *Am. J. Nephrol.*, 2004; 24: 258–267
- [5] Beerman I., Novak J., Wyatt R.J., Julian B.A., Gharavi A.G.: The genetics of IgA nephropathy. *Nat. Clin. Pract. Nephrol.*, 2007; 3: 325–338
- [6] Berthoux F.C., Berthoux P., Mariat C., Thibaudin L., Afiani A., Linossier M.T.: CC-chemokine receptor five gene polymorphism in primary IgA nephropathy: the 32 bp deletion allele is associated with late progression to end-stage renal failure with dialysis. *Kidney Int.*, 2006; 69: 565–572

- [7] Bicanski B., Wenderdel M., Mertens P.R., Senderek J., Panzer U., Steinmetz O., Stahl R.A., Cerullo G., Diletta Torres D., Schena F.P., Zerres K., Floege J.: PDGF-B gene single-nucleotide polymorphisms are not predictive for disease onset or progression of IgA nephropathy. *Clin. Nephrol.*, 2007; 67: 65–72
- [8] Blakemore A.I., Cox A., Gonzalez A.M., Maskil J.K., Hughes M.E., Wilson R.M., Ward J.D., Duff G.W.: Interleukin-1 receptor antagonist allele (IL1RN*2) associated with nephropathy in diabetes mellitus. *Hum. Genet.*, 1996; 97: 369–374
- [9] Brown D.M., Provoost A.P., Daly M.J., Lander E.S., Jacob H.J.: Renal disease susceptibility and hypertension are under independent genetic control in the fawn-hooded rat. *Nat. Genet.*, 1996; 12: 44–51
- [10] Buraczynska M., Książek P., Drop A., Zaluska W., Spasiewicz D., Książek A.: Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system in end-stage renal disease. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2006; 21: 979–983
- [11] Chow K.M., Wong T.Y., Li P.K.: Genetics of common progressive renal disease. *Kidney Int.*, 2005; Suppl. 94: S41–S45
- [12] Coll E., Cormand B., Campos B., González-Núñez D., Inigo P., Botey A., Poch E.: Association of TGF- β 1 polymorphisms with chronic renal disease. *J. Nephrol.*, 2004; 17: 794–799
- [13] DeWan A.T., Arnett D.K., Atwood L.D., Province M.A., Lewis C.E., Hunt S.C., Eckfeldt J.: A genome scan for renal function among hypertensives: the HyperGEN study. *Am. J. Hum. Genet.*, 2001; 68: 136–144
- [14] Donadio J.V., Grande J.P.: IgA nephropathy. *N. Engl. J. Med.*, 2002; 347: 738–748
- [15] Doria A., Onuma T., Gearin G., Freire M.B., Warram J.H., Krolewski A.S.: Angiotensinogen polymorphism M235T, hypertension, and nephropathy in insulin-dependent diabetes. *Hypertension*, 1996; 27: 1134–1139
- [16] Eikmans M., Aben J.A., Koop K., Baelde H.J., de Heer E., Bruijn J.A.: Genetic factors in progressive renal disease: the good ones, the bad ones and the ugly ducklings. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2006; 21: 257–260
- [17] El Nahas M.: The global challenge of chronic kidney disease. *Kidney Int.*, 2005; 68: 2918–2929
- [18] Freedman B.I., Hicks P.J., Bostrom M.A., Cunningham M.E., Liu Y., Divers J., Kopp J.B., Winkler C.A., Nelson G.W., Langefeld C.D., Bowden D.W.: Polymorphisms in the non-muscle myosin heavy chain 9 gene (MYH9) are strongly associated with end-stage renal disease historically attributed to hypertension in African Americans. *Kidney Int.*, 2009; 75: 736–745
- [19] Freedman B.I., Soucie J.M., McClellan W.M.: Family history of end-stage renal disease among incident dialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1997; 8: 1942–1945
- [20] Freedman B.I., Volkova N.V., Satko S.G., Krisher J., Jurkovic C., Soucie J.M., McClellan W.M.: Population-based screening for family history of end-stage renal disease among incident dialysis patients. *Am. J. Nephrol.*, 2005; 25: 529–535
- [21] Garg A.X., Kiberd B.A., Clark W.F., Haynes R.B., Clase C.M.: Albuminuria and renal insufficiency prevalence guides population screening: results from the NHANES III. *Kidney Int.*, 2002; 61: 2165–2175
- [22] Gharavi A.G., Ahmad T., Wong R.D., Hooshyar R., Vaughn J., Oller S., Frankel R.Z., Bruggeman L.A., D'Agati V.D., Klotman P.E., Lifton R.P.: Mapping a locus for susceptibility to HIV-1-associated nephropathy to mouse chromosome 3. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004; 101: 2488–2493
- [23] Gharavi A.G., Yan Y., Scolari F., Schena F.P., Frasca G.M., Ghiggeri G.M., Cooper K., Amoroso A., Viola B.F., Battini G., Caridi G., Canova C., Farhi A., Subramanian V., Nelson-Williams C., Woodford S., Julian B.A., Wyatt R.J., Lifton R.P.: IgA nephropathy, the most common cause of glomerulonephritis, is linked to 6q22-23. *Nat. Genet.*, 2000; 26: 354–357
- [24] Grainger D.J., Heathcote K., Chiano M., Snieder H., Kemp P.R., Metcalfe J.C., Carter N.D., Spector T.D.: Genetic control of the circulating concentration of transforming growth factor type β 1. *Hum. Mol. Genet.*, 1999; 8: 93–97
- [25] Gumprecht J., Zychma M.J., Grzeszczak W., Zukowska-Szczechowska E., End Stage Renal Disease Study Group: Angiotensin I-converting enzyme gene insertion/deletion and angiotensinogen M235T polymorphisms: risk of chronic renal failure. *Kidney Int.*, 2000; 58: 513–519
- [26] Gumprecht J., Zychma M.J., Moczulski D.K., Gosek K., Grzeszczak W.: Family history of end-stage renal disease among hemodialyzed patients in Poland. *J. Nephrol.*, 2003; 16: 511–515
- [27] Harjutsalo V., Katoh S., Sarti C., Tajima N., Tuomilehto J.: Population-based assessment of familial clustering of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes*, 2004; 53: 2449–2454
- [28] Hillege H.L., Janssen W.M., Bak A.A., Diercks G.F., Grobbee D.E., Crijns H.J., Van Gilst W.H., De Zeeuw D., De Jong P.E., Prevent Study Group: Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. *J. Intern. Med.*, 2001; 249: 519–526
- [29] Hohenfellner K., Wingen A.M., Nauroth O., Wühl E., Mehls O., Schaefer F.: Impact of ACE I/D gene polymorphism on congenital renal malformations. *Pediatr. Nephrol.*, 2001; 16: 356–361
- [30] Hsu C.C., Kao W.H., Coresh J., Pankow J.S., Marsh-Manzi J., Boerwinkle E., Bray M.S.: Apolipoprotein E and progression of chronic kidney disease. *JAMA*, 2005; 293: 2892–2899
- [31] Imperatore G., Hanson R.L., Pettitt D.J., Kobes S., Bennett P.H., Knowler W.C.: Sib-pair linkage analysis for susceptibility genes for microvascular complications among Pima Indians with type 2 diabetes. Pima Diabetes Genes Group. *Diabetes*, 1998; 47: 821–830
- [32] Iseki K., Kinjo K., Iseki C., Takishita S.: Relationship between predicted creatinine clearance and proteinuria and the risk of developing ESRD in Okinawa, Japan. *Am. J. Kidney Dis.*, 2004; 44: 806–814
- [33] Iyengar S.K., Fox K.A., Schachere M., Manzoor F., Slaughter M.E., Covic A.M., Orloff S.M., Hayden P.S., Olson J.M., Schelling J.R., Sedor J.R.: Linkage analysis of candidate loci for end-stage renal disease due to diabetic nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2003; 14(Suppl.2): S195–S201
- [34] Iyengar S.K., Freedman B.I., Sedor J.R.: Mining the genome for susceptibility to diabetic nephropathy: the role of large-scale studies and consortia. *Semin. Nephrol.*, 2007; 27: 208–222
- [35] Jafar T.H., Stark P.C., Schmid C.H., Landa M., Maschio G., de Jong P.E., de Zeeuw D., Shahinfar S., Toto R., Levey A.S.; AIPRD Study Group: Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann. Intern. Med.*, 2003; 139: 244–252
- [36] K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am. J. Kidney Dis.*, 2002; 39(Suppl.1): S1–S266
- [37] Kao W.H., Klag M.J., Meoni L.A., Reich D., Berthier-Schaad Y., Li M., Coresh J., Patterson N., Tandon A., Powe N.R., Fink N.E., Sadler J.H., Weir M.R., Abboud H.E., Adler S.G., Divers J., Iyengar S.K., Freedman B.I., Kimmel P.L., Knowler W.C., Kohn O.F., Kramp K., Lehey D.J., Nicholas S.B., Pahl M.V., Schelling J.R., Sedor J.R., Thornley-Brown D., Winkler C.A., Smith M.W., Parekh R.S.; Family Investigation of Nephropathy and Diabetes Research Group: MYH9 is associated with nondiabetic end-stage renal disease in African Americans. *Nat. Genet.*, 2008; 40: 1185–1192
- [38] Khalil M.S., El Nahas A.M., Blakemore A.I.: Transforming growth factor- β 1 SNPs: genetic and phenotypic correlations in progressive kidney insufficiency. *Nephron Exp. Nephrol.*, 2005; 101: e31–e41
- [39] Klahr S., Morrissey J.: Progression of chronic renal disease. *Am. J. Kidney Dis.*, 2003; 41(Suppl.1): S3–S7
- [40] Kopp J.B., Smith M.W., Nelson G.W., Johnson R.C., Freedman B.I., Bowden D.W., Oleksyk T., McKenzie L.M., Kajiyama H., Ahuja T.S., Berns J.S., Briggs W., Cho M.E., Dart R.A., Kimmel P.L., Korbet S.M., Michel D.M., Mokrzycki M.H., Schelling J.R., Simon E., Trachtman H., Vlahov D., Winkler C.A.: MYH9 is a major-effect risk gene for focal segmental glomerulosclerosis. *Nat. Genet.*, 2008; 40: 1175–1184
- [41] Korstanje R., DiPetrillo K.: Unraveling the genetics of chronic kidney disease using animal models. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, 2004; 287: F347–F352
- [42] Król E., Rutkowski B., Czarniak P., Kraszczyńska E., Lizakowski S., Sułbert R., Czekalski S., Sułowicz W., Więcek A.: Early detection of chronic kidney disease: results of the PolNef study. *Am. J. Nephrol.*, 2009; 29: 264–273
- [43] Krolewski A.S., Poznik G.D., Placha G., Canani L., Dunn J., Walker W., Smiles A., Krolewski B., Fogarty D.G., Moczulski D., Araki S., Makita Y., Ng D.P., Rogus J., Duggirala R., Rich S.S., Warram J.H.: A genome-wide linkage scan for genes controlling variation in urinary albumin excretion in type II diabetes. *Kidney Int.*, 2006; 69: 129–136
- [44] Książek P., Bednarek-Skublewska A., Buraczynska M.: The C677T methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation and nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Med. Sci. Monit.*, 2004; 10: BR47–BR51
- [45] Leon J.M., Freedman B.I., Miller M.B., North K.E., Hunt S.C., Eckfeldt J.H., Lewis C.E., Kraja A.T., Djoussé L., Arnett D.K.: Genome scan of glomerular filtration rate and albuminuria: the HyperGEN study. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2007; 22: 763–771

- [46] Lim C.S., Kim S.M., Oh Y.K., Kim Y.S., Chae D.W., Han J.S., Kim S., Lee J.S., Yoon H.J.: Association between the clara cell secretory protein (CC16) G38A polymorphism and the progression of IgA nephropathy. *Clin. Nephrol.*, 2007; 67: 73–80
- [47] Liu Y., Freedman B.I.: Genetics of progressive renal failure in diabetic kidney disease. *Kidney Int.*, 2005; Suppl. 99: S94–S97
- [48] Loughrey B.V., Maxwell A.P., Fogarty D.G., Middleton D., Harron J.C., Patterson C.C., Darke C., Savage D.A.: An interleukin 1B allele, which correlates with a high secretor phenotype, is associated with diabetic nephropathy. *Cytokine*, 1998; 10: 984–988
- [49] Lovati E., Richard A., Frey B.M., Frey F.J., Ferrari P.: Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system in end-stage renal disease. *Kidney Int.*, 2001; 60: 46–54
- [50] Luttrupp K., Lindholm B., Carrero J.J., Glorieux G., Schepers E., Vanholder R., Schalling M., Stenvinkel P., Nordfors L.: Genetics/Genomics in chronic kidney disease – towards personalized medicine? *Semin. Dial.*, 2009; 22: 417–422
- [51] Maruyama K., Yoshida M., Nishio H., Shirakawa T., Kawamura T., Tanaka R., Nakamura H., Iijima K., Yoshikawa N.: Polymorphisms of renin-angiotensin system genes in childhood IgA nephropathy. *Pediatr. Nephrol.*, 2001; 16: 350–355
- [52] Mathis B.J., Kim S.H., Calabrese K., Haas M., Seidman J.G., Seidman C.E., Pollak M.R.: A locus for inherited focal segmental glomerulosclerosis maps to chromosome 19q13. *Kidney Int.*, 1998; 53: 282–286
- [53] McClellan W., Speckman R., McClure L., Howard V., Campbell R.C., Cushman M., Audhya P., Howard G., Warnock D.G.: Prevalence and characteristics of a family history of end-stage renal disease among adults in the United States population: Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) renal cohort study. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2007; 18: 1344–1352
- [54] Mittal R.D., Manchanda P.K.: Association of interleukin (IL)-4 intron-3 and IL-6 -174 G/C gene polymorphism with susceptibility to end-stage renal disease. *Immunogenetics*, 2007; 59: 159–165
- [55] Mittal R.D., Manchanda P.K.: Is low-frequency distribution of TGF- β genotype associated with increased risk for end-stage renal disease? *DNA Cell Biol.*, 2007; 26: 172–177
- [56] Młynarski W., Wołkow P.P., Krolewski A.S.: Poszukiwanie genów dla nefropatii cukrzycowej: nowe kierunki. *Przegląd Pediatryczny*, 2003; 33: 97–104
- [57] Moczulski D.K., Rogus J.J., Antonellis A., Warram J.H., Krolewski A.S.: Major susceptibility locus for nephropathy in type 1 diabetes on chromosome 3q: results of novel discordant sib-pair analysis. *Diabetes*, 1998; 47: 1164–1169
- [58] Möller C.C., Pollak M.R., Reiser J.: The genetic basis of human glomerular disease. *Adv. Chronic Kidney Dis.*, 2006; 13: 166–173
- [59] Nakajima K., Tanaka Y., Nomiyama T., Ogihara T., Ikeda F., Kanno R., Iwashita N., Sakai K., Watada H., Onuma T., Kawamori R.: RANTES promoter genotype is associated with diabetic nephropathy in type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care*, 2003; 26: 892–898
- [60] Nordfors L., Lindholm B., Stenvinkel P.: End-stage renal disease – not an equal opportunity disease: the role of genetic polymorphisms. *J. Intern. Med.*, 2005; 258: 1–12
- [61] Osterholm A.M., He B., Pitkanieni J., Albinsson L., Berg T., Sarti C., Tuomilehto J., Tryggevason K.: Genome-wide scan for type 1 diabetic nephropathy in the Finnish population reveals suggestive linkage to a single locus on chromosome 3q. *Kidney Int.*, 2007; 71: 140–145
- [62] Panzer U., Schneider A., Steinmetz O.M., Wenzel U., Barth P., Reinking R., Becker J.U., Harendza S., Zahner G., Fischereder M., Krämer B.K., Schlöndorff D., Ostendorf T., Floege J., Helmchen U., Stahl R.A.: The chemokine receptor 5 Δ 32 mutation is associated with increased renal survival in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int.*, 2005; 67: 75–81
- [63] Pettitt D.J., Saad M.F., Bennett P.H., Nelson R.G., Knowler W.C.: Familial predisposition to renal disease in two generations of Pima Indians with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 1990; 33: 438–443
- [64] Powe N.R.: Reverse race and ethnic disparities in survival increase with severity of chronic kidney disease: what does this mean? *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2006; 1: 905–906
- [65] Poyan Mehr A., Siegel A.K., Kossmehl P., Schulz A., Plehm R., de Bruijn J.A., de Heer E., Kreuzt R.: Early onset albuminuria in Dahl rats is a polygenetic trait that is independent from salt loading. *Physiol. Genomics*, 2003; 14: 209–216
- [66] Prasad P., Tiwari A.K., Kumar K.M., Ammini A.C., Gupta A., Gupta R., Thelma B.K.: Association of TGF β 1, TNF α , CCR2 and CCR5 gene polymorphisms in type-2 diabetes and renal insufficiency among Asian Indians. *BMC Med. Genet.*, 2007; 8: 20
- [67] Qualheim R.E., Rostand S.G., Kirk K.A., Rutsky E.A., Luke R.G.: Changing patterns of end-stage renal disease due to hypertension. *Am. J. Kidney Dis.*, 1991; 18: 336–343
- [68] Quinn M., Angelico M.C., Warram J.H., Krolewski A.S.: Familial factors determine the development of diabetic nephropathy in patients with IDDM. *Diabetologia*, 1996; 39: 940–945
- [69] Rao M., Wong C., Kanetsky P., Girndt M., Stenvinkel P., Reilly M., Raj D.S.: Cytokine gene polymorphism and progression of renal and cardiovascular diseases. *Kidney Int.*, 2007; 72: 549–556
- [70] Remuzzi G., Benigni A., Remuzzi A.: Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *J. Clin. Invest.*, 2006; 116: 288–296
- [71] Romundstad S., Holmen J., Kvenild K., Hallan H., Ellekjaer H.: Microalbuminuria and all-cause mortality in 2,089 apparently healthy individuals: a 4.4-year follow-up study. The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT), Norway. *Am. J. Kidney Dis.*, 2003; 42: 466–473
- [72] Rostand S.G., Kirk K.A., Rutsky E.A., Pate B.A.: Racial differences in the incidence of treatment for end-stage renal disease. *N. Engl. J. Med.*, 1982; 306: 1276–1279
- [73] Ruggerenti P., Perna A., Zoccali C., Gherardi G., Benini R., Testa A., Remuzzi G.: Chronic proteinuric nephropathies. II. Outcomes and response to treatment in a prospective cohort of 352 patients: differences between women and men in relation to the ACE gene polymorphism. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (Gisen). *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2000; 11: 88–96
- [74] Rutkowski B.: Przewlekła choroba nerek (PChN) – wyzwanie XXI wieku. *Przew. Lek.*, 2007; 2: 80–88
- [75] Satko S.G., Freedman B.I.: The importance of family history on the development of renal disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 2004; 13: 337–341
- [76] Satko S.G., Freedman B.I., Moosavi S.: Genetic factors in end-stage renal disease. *Kidney Int.*, 2005; 94: S46–S49
- [77] Satko S.G., Sedor J.R., Iyengar S.K., Freedman B.I.: Familial clustering of chronic kidney disease. *Semin. Dial.*, 2007; 20: 229–236
- [78] Tarver-Carr M.E., Powe N.R., Eberhardt M.S., LaVeist T.A., Kinghorn R.S., Coresh J., Brancati F.L.: Excess risk of chronic kidney disease among African-American versus white subjects in the United States: a population-based study of potential explanatory factors. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2002; 13: 2363–2370
- [79] Turner S.T., Kardia S.L., Mosley T.H., Rule A.D., Boerwinkle E., de Andrade M.: Influence of genomic loci on measures of chronic kidney disease in hypertensive sibships. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2006; 17: 2048–2055
- [80] Vardarli I., Baier L.J., Hanson R.L., Akkoyun I., Fischer C., Rohmeiss P., Basci A., Bartram C.R., Van Der Woude F.J., Janssen B.: Gene for susceptibility to diabetic nephropathy in type 2 diabetes maps to 18q22.3-23. *Kidney Int.*, 2002; 62: 2176–2183
- [81] Wong T.Y., Poon P., Chow K.M., Szeto C.C., Cheung M.K., Li P.K.: Association of transforming growth factor- β (TGF- β) T869C (Leu 10Pro) gene polymorphisms with type 2 diabetic nephropathy in Chinese. *Kidney Int.*, 2003; 63: 1831–1835
- [82] Wong T.Y., Poon P., Szeto C.C., Chan J.C., Li P.K.: Association of plasminogen activator inhibitor-1 4G/4G genotype and type 2 diabetic nephropathy in Chinese patients. *Kidney Int.*, 2000; 57: 632–638
- [83] Woroniecki R.P., Kopp J.B.: Genetics of focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr. Nephrol.*, 2007; 22: 638–644
- [84] Yao Q., Nordfors L., Axelsson J., Heimbürger O., Qureshi A.R., Bárány P., Lindholm B., Lönnqvist F., Schalling M., Stenvinkel P.: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma polymorphisms affect systemic inflammation and survival in end-stage renal disease patients starting renal replacement therapy. *Atherosclerosis*, 2005; 182: 105–111
- [85] Zhou L., Chen Y., Sun N., Liu X.: Family history of hypertension and arterial elasticity characteristics in healthy young people. *Hypertens. Res.*, 2008; 31: 833–839

Autorka deklaruje brak potencjalnych konfliktów interesów.