

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2022

Kateřina Mlatečková

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Katedra biologických a biochemických věd

Diagnostika a klinické projevy strukturních chromozómových aberací

malého rozsahu

Bakalářská práce

2022

Kateřina Mlatečková

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení:	Kateřina Mlatečková
Osobní číslo:	C19269
Studijní program:	B3912 Speciální chemicko-biologické obory
Studijní obor:	Zdravotní laborant
Téma práce:	Diagnostika a klinické projevy strukturních chromozómových aberací malého rozsahu
Téma práce anglicky:	Diagnosis And Clinical Manifestations Of Small-scale Structural Chromosome Abberations
Zadávací katedra:	Katedra biologických a biochemických věd

Zásady pro vypracování

- 1) Vypracujte literární rešerši o diagnostice a klinických projevech strukturních chromozómových aberací malého rozsahu.
- 2) Definujte téma z hlediska genetického a lékařského.
- 3) Pro vytvoření kompilačního textu využijte elektronických vědeckých databází, jako jsou např. *NCBI Pubmed*, *ScienceDirect*, *Web of Science*, *Scopus*, apod. Jako zdroje využijte zejména odborné články publikované v recenzovaných zahraničních časopisech.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Lucie Stříbrná, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **18. prosince 2021**

Termín odevzdání bakalářské práce: **1. července 2022**

prof. Ing. Petr Kalenda, CSc. v.r.
děkan

LS.

prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D. v.r.
vedoucí katedry

Prohlašuji:

Práci s názvem Diagnostika a klinické projevy numerických chromozómových aberací jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 30. 6. 2022

Kateřina Mlatečková v. r.

Poděkování:

Děkuji vedoucí bakalářské práce, paní Mgr. Lucii Stříbrné za vstřícný přístup, množství cenných rad, doporučení a připomínek, které mi v průběhu psaní práce poskytla. Dále děkuji paní Mgr. Markétě Gančarčíkové za její čas, možnost konzultace dané problematiky, za cenné rady a připomínky a také za poskytnutí konkrétních kazuistik. Děkuji také Oddělení lékařské genetiky Fakultní nemocnice Hradec Králové za ukázkou a detailní informace o metodách genetických vyšetření. Nakonec děkuji své rodině a přátelům za podporu a ochotu během psaní této práce.

ANOTACE

Bakalářská práce se zabývá diagnostikou a klinickými projevy strukturních chromozómových aberací malého rozsahu. První část zahrnuje obecnou strukturu chromozómů a popis chromozómových aberací. V druhé části jsou popsány nejčastěji se vyskytující mikroleční syndromy, jejich klinické příznaky a případná léčba. Třetí část zahrnuje diagnostiku chromozómových aberací malého rozsahu. Poslední část je věnována kazuistikám.

KLÍČOVÁ SLOVA

Chromozóm, mikrolece, chromozómové aberace, mikroleční syndromy, klinické příznaky, léčba

TITLE

Diagnosis And Clinical Manifestations of Small-scale Structural Chromosome Abberations

ANNOTATION

The bachelor thesis deals with diagnosis and clinical manifestations of small-scale structural chromosome abberations. The first part contains the general structure of chromosomes and describes chromosome abberations. In the second part, the most common microdeletion syndromes, their clinical manifestations and eventual treatment are described. The third part contains diagnosis of small-scale chromosome abberations. The last part is devoted to case studies.

KEYWORDS

Chromosome, microdeletion, chromosome abberations, microdeletion syndromes, clinical manifestations, treatment

OBSAH

SEZNAM OBRÁZKŮ	10
SEZNAM TABULEK	11
SEZNAM PŘÍLOH.....	12
SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK	13
TERMINOLOGIE	15
ÚVOD.....	19
1 STRUKTURA CHROMOZÓMU.....	20
2 CHROMOZÓMOVÉ ABERACE.....	22
2.1 Numerické aberace	22
2.1.1 Aneuploidie.....	22
2.1.2 Euploidie.....	22
2.2 Strukturní aberace.....	23
2.3 Příklady zápisu chromozómových aberací.....	24
3 ONEMOCNĚNÍ SOUVISEJÍCÍ SE STRUKTURNÍMI ABERACEMI MALÉHO ROZSAHU.....	25
3.1 Syndrom delece 1p36	25
3.1.1 Klinické projevy	26
3.1.2 Léčba.....	27
3.2 Syndrom delece 4p16.3 (Wolf-Hirschhornův).....	27
3.2.1 Klinické příznaky.....	27
3.2.2 Léčba.....	29
3.3 Syndrom delece 5p15 (Cri du chat – Syndrom kočičího křiku).....	29
3.3.1 Klinické příznaky.....	30
3.3.2 Léčba.....	31
3.4 Syndrom delece 7q11.23 (Williams-Beurenův).....	32

3.4.1	Klinické příznaky	32
3.4.2	Léčba.....	34
3.5	Syndrom delece 15q11.2-12.....	35
3.5.1	Prader-Williho syndrom	35
3.5.1.1	Klinické příznaky	36
3.5.1.2	Léčba	37
3.5.2	Angelmanův syndrom.....	38
3.5.2.1	Klinické příznaky	39
3.5.2.2	Léčba	40
3.6	Syndrom delece 17p11.2 (Smith-Magenisové)	40
3.6.1	Klinické příznaky.....	41
3.6.2	Léčba.....	43
3.7	Syndrom delece 22q11.2 (DiGeorgův).....	43
3.7.1	Klinické příznaky.....	44
3.7.2	Léčba.....	45
4	METODY VYŠETŘENÍ CHROMOZÓMOVÝCH ABERACÍ MALÉHO ROZSAHU.....	46
4.1	Vyšetření karyotypu	46
4.2	Fluorescenční <i>in situ</i> hybridizace (FISH).....	48
4.3	Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA)	50
4.4	Komparativní genomová hybridizace (CGH)	52
5	ZÁVĚR.....	56
6	POUŽITÁ LITERATURA.....	57
7	ZDROJE OBRÁZKŮ A TABULEK	63
	PŘÍLOHY	65

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Poloha centromery	20
Obrázek 2: Vlastní karyogram provedený na oddělení lékařské genetiky ve Fakultní nemocnici Hradec Králové	21
Obrázek 3: Triploidie.....	23
Obrázek 4: Oblast delece 1p36 na chromozómu 1	25
Obrázek 5: Charakteristické rysy obličeje delece 1p36 u chlapce ve věku 9 a 15 let	26
Obrázek 6: Oblast delece 4p16.3 na chromozómu 4	27
Obrázek 7: Charakteristické rysy obličeje delece 4p16.3 u chlapce.....	28
Obrázek 8: Oblast delece 5p15 na chromozómu 5	29
Obrázek 9: Charakteristické rysy obličeje delece 5p15 u chlapce ve věku 8 měsíců a 2 let	30
Obrázek 10: Oblast delece 7q11.23 na chromozómu 7	32
Obrázek 11: Charakteristické rysy obličeje delece 7q11.23 u chlapce ve věku 3 let a muže ve věku 21 let.....	33
Obrázek 12: Oblast delece 15q11.2-12 na chromozómu 15.....	35
Obrázek 14: Oblast delece 17p11.2 na chromozómu 17	41
Obrázek 15: Charakteristické rysy obličeje delece 17p11.2 u chlapce ve věku 13 let.	41
Obrázek 16: Oblast delece 22q11.2 na chromozómu 22	44
Obrázek 17: Postup při kultivaci a přípravě preparátů k cytogenetickému vyšetření	47
Obrázek 18: Oblast delece 17p11.2 na chromozómu 17, metoda FISH.....	48
Obrázek 19: Princip MLPA	51
Obrázek 20: Postup aCGH.....	54
Obrázek 21: Porovnání vybraných metod diagnostiky aberací	55
Obrázek 22: Verifikace nálezu metodou MLPA	66

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Zápis chromozómových aberací	24
Tabulka 2: Kritické geny duplikované oblasti a jejich fenotypové projevy (případ č. 1)	65
Tabulka 3: Kritické geny duplikované oblasti a jejich fenotypové projevy (případ č. 3)	68

SEZNAM PŘÍLOH

Příloha 1: Kazuistika č. 1	65
Příloha 2: Kazuistika č. 2	67
Příloha 3: Kazuistika č. 3	68

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

ACTH – adrenokortikotropní hormon

AED – antiepileptikum

CDC – Cri du chat syndrom

cDNA – komplementární DNA

CGH – komparativní genomová hybridizace

CMA – mikročipová analýza

CNV – variabilní počty kopií

DGS – DiGeorgův syndrom

DNA – deoxyribonukleová kyselina

EEG – elektroencefalografie

FISH – fluorescenční *in situ* hybridizace

FITC – fluorescein isothiokyanát

GIT – Gastrointestinální trakt

ISCN – Mezinárodní systém humánní cytogenetické nomenklatury

kb – kilobáze

Mb – megabáze

MLPA – Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification

mRNA – messenger RNA

OGTT – orální glukózový toleranční test

PPS – periferní pulmonální stenóza

SMS – Smith-Magenisův syndrom

SVAS – supraavlulární aortalní stenóza

TRITC – tetramethylrhodamin

WBS – Williams-Beurenův syndrom

WHS – Wolf-Hirschhornův syndrom

TERMINOLOGIE

Acidurie – kyselá reakce moči

Amplifikace – znásobení

Aneuploidie – zmnožení či ztráta jednotlivých chromozómů

Apnoe – zástava dechu během spánku

Autolýza – samovolný rozklad buňky

Autozóm – chromozóm, který nepatří mezi pohlavní chromozómy

Centromera – primární zaškrvení chromozómů

De novo – bez předchozího výskytu

Delece – ztráta oblasti chromozómu

Denaturace – změna prostorového uspořádání proteinů

Ductus arteriosus – neuzavření průchodu mezi plicní tepnou a aortou, fyziologicky se vyskytuje před narozením, zaniká s naplněním plic vzduchem po porodu

Dysmorfní – změněného tvaru

Dysplazie – porucha růstu nebo vývoje

Enuréza – nekontrolovaný únik moči

Euploidie – zmnožení či ztráta celých chromozómových sad

Expresie – vyjádření

Fotofobie – světloplachost

Fytohemaglutinin – lektin pocházející z fazole, je schopen stimulovat dělení lymfocytů

Gastroezofageální reflux – zpětný tok žaludeční obsahu do jícnu

Genom – veškerá genetická informace organismu

Ghrelin – hormon tvořený v GIT, stimuluje pocit hladu

Gonozóm – pohlavní chromozóm

Hemolytická anémie – rozpad červených krvinek z důvodu onemocnění imunitního systému

Hybridizace – spojení dvou komplementárních vláken

Hyperfagie – příjem nadměrného množství potravy

Hyperkalcémie – zvýšené množství vápníku v krvi

Hyperkalciurie – zvýšené množství vápníku v moči

Hypermobilita – nadměrná pohyblivost kloubů

Hyperprolinémie – zvýšené množství prolinu v krvi

Hypertenze – zvýšený tlak

Hypertonie – zvýšený svalový tonus

Hypertrofie – zvětšení objemu buňky nebo orgánu

Hypogonadismus – snížená produkce pohlavních hormonů

Hypokalcémie – snížené množství vápníku v krvi

Hypotonie – snížený svalový tonus

Hypothyreóza – snížená funkce štítné žlázy

Cholelitiáza – přítomnost žlučových kamenů

Chromatida – jedno ze dvou vláken DNA na chromozómu

Idiopatický – neznámého původu

Ichtyóza – onemocnění kůže připomínající vzhled rybích šupin

Karyogram – grafické znázornění soubor chromozómů

Karyotyp – soubor chromozómů v jádře

Kolcemid – derivát kolchicinu, zastavuje buněčné dělení ve stádiu metafáze

Komorové septum – přepážka mezi levou a pravou srdeční komorou

Kryptorchismus – nesestoupení varlat do šourku

Laryngomalácie – nadměrná měkkost chrupavek hrtanu

Laxativa – projímadla

Lissencefalie – vývojová vada mozku, povrch je hladký se sníženým množstvím záhybů a rýh

Malformace – abnormální vývoj

Meier-Gorlinův syndrom – onemocnění charakterizované pomalým růstem a kostními abnormalitami

Mikrocefalie – zmenšená hlava

Monozomie – ztráta jednoho chromozómu z páru

Mozaicismus – přítomnost více typů stejných buněk u jedince

Nefrokalcinóza – ukládání vápníku v ledvinách

Neúplná penetrace – znak se nemusí projevit i přes to, že je přítomna genetická predispozice

Noonanové syndrom – onemocnění charakterizované srdečními poruchami, výraznými rysy obličeje a přebytečnou kůží na krku

Nystagmus – kmitavý pohyb očí

Paraplegie – ochrnutí dolních končetin

Periferní pulmonální stenóza – zúžení chlopně plicnice, bez léčby vede k hypertrofii pravé srdeční komory

Profylaxe – prevence vzniku onemocnění

Reverzní transkripce – přepis genetické informace z RNA do DNA

Revmatoidní artritida – zánětlivé onemocnění kloubů z důvodu onemocnění imunitního systému

Síňové septum – přepážka mezi levou a pravou srdeční síní

Strabismus – šilhání

Supernatant – tekutina nad sedimentem

Supravalvulární aortální stenóza – zúžení aortální chlopně, bez léčby vede k hypertrofii levé srdeční komory

Syndrom – soubor příznaků charakteristických pro určitou nemoc

Telomera – koncová část chromozómu

Terminální – koncová část

Titř protilátek – převrácená hodnota nejvyššího ředění, které ještě dává pozitivní reakci

Trizomie – nadbytečný chromozóm, který se přidá k páru

Trombocytopenie – snížení počtu krevních destiček

Tromboflebitida – zánět žil

Truncus arteriosus – spojení plicní tepny a aorty

Ubikvitin – protein regulující rozklad jiných proteinů

Van den Ende-Gupta syndrom – onemocnění charakterizované výraznými kostními abnormalitami

Variabilní expresivita – odlišnost příznaků u jedinců se stejnou genetickou abnormalitou

Variabilní počty kopií – segmenty DNA, které se v genomu vyskytují v proměnlivém počtu

ÚVOD

Chromozómy jsou nositeli genetické informace. I malá přestavba v jejich struktuře, ať už se jedná o odstranění či znásobení oblasti, může mít za následek vývojové anomálie až život ohrožující stavy daného jedince. V závislosti na velikosti a lokalizaci aberované části mohou být klinické příznaky syndromů velmi různorodé.

Úvodní kapitoly bakalářské práce se zabývají obecným popisem chromozómů a jejich struktury. Zmíněny jsou příklady odchylek počtu chromozómů a také nejvýznamnější abnormality v jejich struktuře, včetně správného značení aberací.

V další části jsou popsány nejčastější mikrodeleční syndromy. V kapitole jsou rozepsány příčiny vzniku onemocnění, prevalence nemoci v populaci a také popis genů v aberované, resp. deletované oblasti a jejich funkce (ne vždy je však tato informace známa). Následuje výčet nejčastěji se vyskytujících klinických příznaků, které jsou pro daný syndrom charakteristické. Platí samozřejmě fakt, že každý jedinec může mít velikost delece jinou, a proto se některé příznaky objevit mohou a jiné se naopak vůbec objevit nemusí. Soubor klinických příznaků je charakteristický pro každého postiženého jedince. Většina popsáných syndromů se shoduje v příznacích, jakými jsou opožděný fyzický i mentální vývoj a poruchy příjmu potravy. U některých syndromů se jedinci příliš často nedožijí dospělosti, u jiných mohou mít postižení téměř normální život. Léčba syndromů jako taková neexistuje, zaměřuje se pouze na zmírnění klinických příznaků.

Syndrom je diagnostikován na základě klinických příznaků společně s genetickým vyšetřením, které je pro zjištění konkrétní aberace určující. Část laboratorní diagnostiky popisuje klasickou metodu vyšetření karyotypu, ale i citlivější metody, díky kterým je možné zjistit odchylky v konkrétní oblasti chromozómu. V kapitole je představen jejich princip, provedení a také výhody a nevýhody jednotlivých technik.

Příloha bakalářské práce obsahuje 3 kazuistiky vzácných strukturních aberací. Jsou zde zachyceny příznaky, laboratorní diagnostika, potvrzení strukturní aberace, geny vyskytující se v aberované oblasti a následná doporučení.

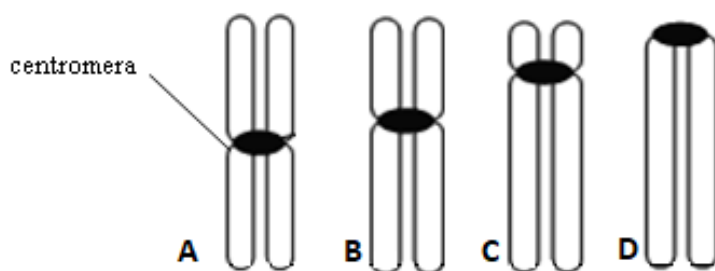
1 STRUKTURA CHROMOZÓMU

Chromozóm je vláknitá struktura, která se nachází v jádře živočišných a rostlinných buněk. Je nositelem dlouhé dvouřetězcové molekuly DNA, ve které se může nacházet různé množství genů. Pojem chromozóm pochází z řeckých slov barva (*chroma*) a tělo (*soma*). Jedná se o dobře barvitelnou buněčnou strukturu, která byla poprvé pozorována koncem 19. století (*National Human Genome Research Institute, 2021*). Počet i tvar chromozómů je charakteristickým znakem každého druhu. Soubor všech chromozómů v jádře se nazývá karyotyp (Ferák, Sršeň, 1981; Hatina, Sykes, 1999).

Buňky v lidském těle lze rozdělit podle počtu chromozómů na somatické a zárodečné. Somatické buňky jsou tvořeny 23 páry chromozómů a označovány jako diploidní. První chromozóm v páru pochází od otce, druhý od matky. Zárodečné buňky (spermie nebo oocyt) jsou tvořeny pouze 23 chromozómy a označujeme je jako haploidní. Splynutím spermie a oocytu vzniká zygota se 46 chromozómy, tedy 23 páry chromozómů (Hatina, Sykes, 1999; Ferák, Sršeň, 1981). Celkový počet genů ve 23 párech chromozómů je odhadován mezi 20 000 až 25 000 (*National Human Genome Research Institute, 2021*).

Jeden ze 23 párů představují gonozómy (chromozómy X a Y), jejichž kombinací je dáno pohlaví jedince. Spermie je nositelem chromozómu X nebo Y, vajíčko nese pouze chromozóm X. Kombinací pohlavních chromozómů XX vzniká žena, kombinací XY muž. Zbylé páry chromozómů se nazývají autozómy (Vrba, 1994; Hatina, Sykes, 1999; Ferák, Sršeň, 1981).

Chromozóm je tvořen 2 chromatidami, které jsou spojené v místě primárního zaškrvení (centromery). Centromera rozděluje chromozóm na dvě ramena, která se nazývají krátké (p-) a dlouhé (q-) (*National Human Genome Research Institute, 2021*). Podle místa, ve kterém se centromera nachází, rozděluje chromozómy do 4 skupin (viz Obrázek 1) (Hatina, Sykes, 1999; Vrba, 1994).

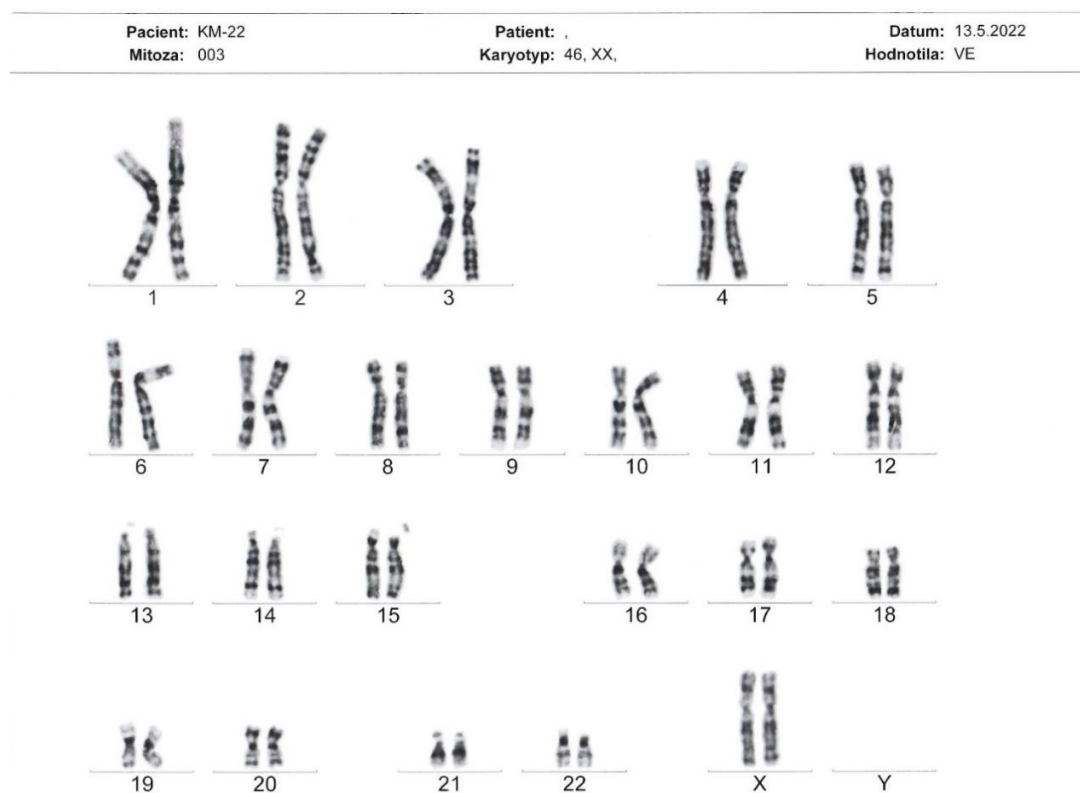


Obrázek 1: Poloha centromery: A – metacentrické, B – submetacentrické, C – akrocentrické, D – telocentrické (Převzato z: Bártová, 2014).

- Metacentrické – centromera rozděluje chromozóm na dvě stejně dlouhá ramena
- Submetacentrické – centromera rozděluje chromozóm na dvě nestejně dlouhá ramena
- Akrocentrické – centromera rozděluje chromozóm na výrazně kratší a delší ramena
- Telocentrické – centromera se nachází na konci chromozómu, který má takto pouze jedno rameno

Chromozómy podle velikosti a polohy centromery rozdělujeme do 7 skupin, které se označují A až G (viz Obrázek 2) (Vrba, 1994; Hatina, Sykes, 1999). Koncové části chromozómů se nazývají telomery. Jedná se o repetitivní úseky DNA, které umožňují kompletní přepis DNA během replikace. (*National Human Genome Research Institute, 2021*).

- Skupina A – autozómy 1–3, velké, metacentrické
- Skupina B – autozómy 4–5, velké, submetacentrické
- Skupina C – autozómy 6–12, gonozóm X, středně velké, metacentrické
- Skupina D – autozómy 13–15, středně velké, akrocentrické
- Skupina E – autozómy 16–18, malé, submetacentrické
- Skupina F – autozómy 19–20, malé, metacentrické
- Skupina G – autozómy 21–22, gonozóm Y, malé, akrocentrické



Obrázek 2: Vlastní karyogram provedený na oddělení lékařské genetiky ve Fakultní nemocnici Hradec Králové.

2 CHROMOZÓMOVÉ ABERACE

Chromozómové aberace představují změny počtu nebo struktury chromozómů. Jakákoliv změna ve struktuře chromozómu má zásadní vliv na přežití jedince. Některé patologie chromozómů ale přežití jedince umožňují, narušena je však často jejich reprodukční schopnost. Buď se reprodukčního věku vůbec nedožijí, nebo vznikají pohlavní buňky, které nejsou životaschopné.

Chromozómové aberace dělíme na numerické a strukturní (Hatina, Sykes, 1999).

2.1 Numerické aberace

Při těchto mutacích dochází ke změně počtu jednotlivých chromozómů (aneuploidii) nebo celých chromozómových řad (euploidii).

2.1.1 Aneuploidie

Při aneuploidii dochází ke zmnožení či ztrátě jednotlivých chromozómů. Mezi základní aneuploidie patří monozomie (ztráta jednoho z párových chromozómů) či trizomie (nadbytečný chromozóm, který se přidá k páru).

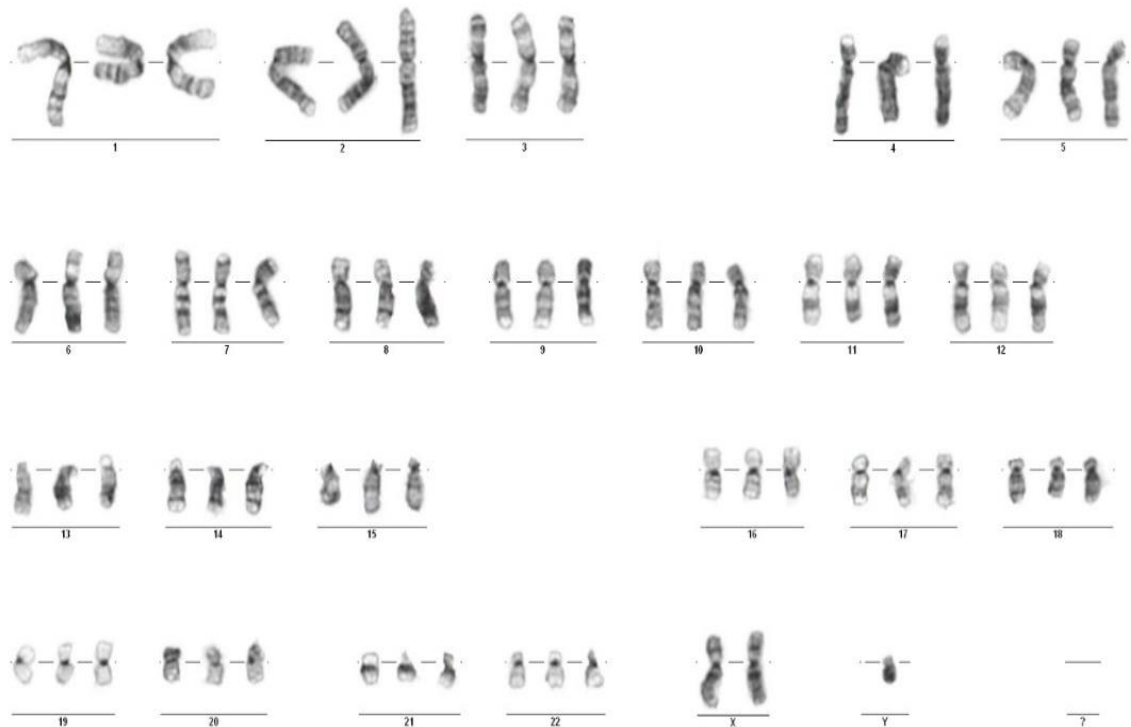
Monozomie autozómů znemožňuje normální vývin embrya a dochází tak k abortu plodu. Příkladem monozomie gonozómů je Turnerův syndrom, který se vyskytuje pouze u žen a je způsoben ztrátou jednoho chromozómu X. Karyotyp se zapisuje jako 45,X.

Trizomie je příčinou až poloviny potratů, příkladem trizomie autozómů je Downův syndrom, kdy je přítomen nadbytečný 21. chromozóm. Karyotyp ženy s Downovým syndromem se zapisuje 47,XX,+21. Příkladem trizomie gonozómů je Klinefelterův syndrom, který postihuje výhradně muže a je způsoben přítomností nadpočetného chromozómu X. Karyotyp pacienta zapisujeme 47,XXY (Hatina, Sykes, 1999; Nečásek, Cetl, 1979).

2.1.2 Euploidie

Při euploidii dochází ke zmnožení či ztrátě celých chromozómových řad. Mezi základní euploidie patří monoploidie (ztráta jedné řady chromozómů), triploidie (nadbytek jedné řady

chromozómů, viz Obrázek 3) či tetraploidie (nadbytek dvou řad chromozómů). U člověka vedou všechny euploidie k velmi časnému abortu plodu (Vrba, 1994; Nečásek, Cetl 1979).



Obrázek 3: Triploidie (Převzato z: Mihalová, 2015).

2.2 Strukturální aberace

Strukturální aberace jsou důsledkem zlomu a nesprávného opětovného spojení chromozómových segmentů, kdy dochází ke změně struktury chromozómu. Tyto mutace můžeme dělit na balancované a nebalancované. U balancovaných aberací je přítomna celá sada (i když pozměněných) chromozómů, u nebalancovaných přebývá či naopak chybí část chromozómu. Balancované aberace nemusí vždy vést k onemocnění, a proto nemusí být ani odhaleny (Šípek, 2014). Příkladem strukturálních aberací jsou (*National Human Genome Research Institute, 2020; Huret, Leonard, Savage, 2005*).

- Delece – nebalancovaná, část chromozómu chybí
- Duplikace – nebalancovaná, část chromozómu je duplikovaná
- Izochromozóm – nebalancovaná, ztráta jednoho ramena a následná duplikace ramena druhého
- Ring chromozóm – nebalancovaná i balancovaná, část chromozómu vytváří kruh

- Inzerce – balancovaná, část chromozómu je přidána do jiného chromozómu
- Inverze – balancovaná, část chromozómu se odlomí a připojí obráceně
- Translokace – část chromozómu je přenesena na jiný
 - Nereciproká – balancovaná, výměna segmentů v rámci jednoho chromozómu
 - Reciproká – balancovaná, výměna segmentů dvou různých chromozómů
 - Robertsonova – balancovaná, spojení krátkých a dlouhých ramen u akrocentrických chromozómů

2.3 Příklady zápisu chromozómových aberací

Se zavedením technik pruhování, které umožňují identifikovat jednotlivé chromozómy podle jejich charakteristických částí, byla v roce 1971 představena Pařížská nomenklatura chromozómů a chromozómových aberací, jejímž cílem bylo sjednotit označování chromozómových aberací (*Journal of Medical Genetics*, 1973). Později byla doplněna a upravena Mezinárodním systémem lidské cytogenetické nomenklatury (ISCN – International System for Human Cytogenetic Nomenclature), který je vždy po několika letech aktualizován (Simons, Shaffer, Hastings, 2013). V Tabulce 1 jsou uvedeny některé příklady označování chromozómových abnormalit.

Tabulka 1: Zápis chromozómových aberací (Upraveno a převzato z: Ferák, Sršeň, 1981).

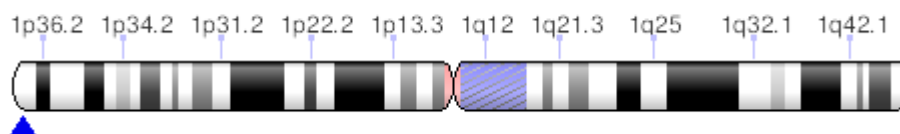
Zkratka	Význam	Příklad
p	krátké rameno chromozómu	
q	dlouhé rameno chromozómu	
+	nadpočetnost chromozómu	47,XY,+18
-	ztráta chromozómu	45,X
t	translokace	46,XX,t(1;2)(p22;q24)
rob	Robertsonova translokace	46,XY,rob(14;22)(q11;q11)
del	delece	46,XX,del(17)(q15;q21)
dup	duplikace	46,XY,dup(2)(p17;p22)
i	izochromozóm	46,XY,i(X)(q12)
r	ring chromozóm	46,XX,r(9)
inv	inverze	46,XY,inv(1)(p32;q27)

3 ONEMOCNĚNÍ SOUVISEJÍCÍ SE STRUKTURNÍMI ABERACEMI MALÉHO ROZSAHU

Jak již bylo uvedeno na konci minulé kapitoly, delece je charakterizována nepřítomností části chromozómu, a tedy i chybějícím množstvím několika desítek genů. Mikroskopicky viditelné delece na chromozómových karyotypech jsou obvykle detekovatelné při délce alespoň 5 megabází (Mb) (Vogels, Fryns, 2004; Powell-Hamilton, 2021). Mikrodelece či submikrodelece jsou příliš malé na to, aby je bylo možné detekovat pomocí světelné mikroskopie, jejich délka je typicky mezi 1 až 3 Mb (Powell-Hamilton, 2021; Bacino, 2021). K jejich identifikaci se používá fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH), Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) nebo mikročipové technologie (CMA) (Zhang, 2017). Syndromy spojené se strukturními aberacemi malého rozsahu mají často charakteristické znaky, jako je opožděný vývoj či mentální retardace. V následující kapitole budou popsány nejčastější syndromy způsobené strukturními aberacemi malého rozsahu (konkrétně delecemi), jejich projevy a případná léčba. Laboratorní diagnostika syndromů bude popsána v následující kapitole.

3.1 Syndrom delece 1p36

Syndrom delece 1p36 je výsledkem ztráty nejbližšího chromozómového pruhu na krátkém rameni chromozómu 1 (viz Obrázek 4) (Jordan, Zaveri, Scott, 2015). Přítomnost delece můžeme pozorovat u 1 z 5000 až 10 000 živě narozených dětí, vyskytuje se u žen i mužů bez vazby ke konkrétnímu etniku. Přibližně 95 % delecí vzniká *de novo* (bez předchozího výskytu delece v rodině), z toho se ze 60 % vyskytuje na maternálním chromozómu a z 40 % na paternálním. Jedná se o nejčastější terminální delecii u lidí. První popsáný případ delece chromozómu 1p36 byl v roce 1993, ačkoliv některé vlastnosti syndromu byly známy již v roce 1981 (Gajecka, Mackay, Shaffer, 2007).



Obrázek 4: Oblast delece 1p36 na chromozómu 1 (Převzato z: Clingen, 2022).

3.1.1 Klinické projevy

Mezi klinické projevy syndromu delecce 1p36 patří výrazné dysmorfické rysy v obličeji, intelektuální postižení, špatná či chybějící řeč, brachycefalie (zploštění hlavy), mikrocefalie (zmenšení hlavy), hypotonie (nižší svalové napětí), krátké nohy, abnormality mozku, vrozené srdeční vady, zrakové vady, záchvaty, hluchota, kosterní a gastrointestinální abnormality, anomálie vnějších genitálií a poruchy chování. Těžké mentální poruchy se vyskytují až u 90 % postižených, řeč je často omezena pouze na pár slov. Poruchy chování zahrnují špatnou sociální interakci, záchvaty vzteku či kousání vlastní rukou a zápěstí. Až u poloviny postižených se vyskytují záchvaty. Většina z nich je dobře kontrolovatelná léky, ale u syndromu existuje i epilepsie, jejíž léčba je obtížná. Potíže s příjmem potravy mohou souviset s obličejovými rozštěpy a špatně koordinovaným polykáním, které se objevuje u více než poloviny jedinců. Z vrozených srdečních vad jsou nejčastěji uváděny defekty síňového a komorového septa či anomálie chlopní. Mezi oční vady patří nejčastěji strabismus (šilhání) a nystagmus (kmitavý pohyb očí) (Battaglia, 2013).

Typickým rysem je rovné obočí, hluboko posazené oči, plochý nos, propadlý kořen nosu, špičatá brada a nízko posazené abnormální uši (viz Obrázek 5) (Gajecka, Mackay, Shaffer, 2007; Battaglia, 2013; Dafir *et al.*, 2020).

Díky různé poloze a délce delecí se výše zmíněné příznaky nemusí vyskytovat u všech postižených jedinců.



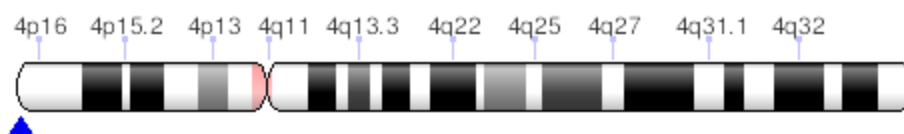
Obrázek 5: Charakteristické rysy obličeje delecce 1p36 u chlapce ve věku 9 a 15 let (Převzato z: Gajecka, Mackay, Shaffer, 2007).

3.1.2 Léčba

Doporučovány jsou rehabilitace a vzdělávání s důrazem na komunikaci, motorický rozvoj, sociální a poznávací dovednosti. Komunikaci zlepšuje i používání znakového jazyka. Medikamentózní léčba se předepisuje na křeče (ACTH) a záchvaty (AED). Při poruchách příjmu potravy se indikuje gastrostomická sonda. Vrozené srdeční vady obvykle nejsou složité a lze je chirurgicky dobře kompenzovat. Kostní abnormality se řeší fyzioterapií či chirurgicky a dále – problémy se sluchem naslouchátkem (Battaglia, 2013).

3.2 Syndrom delecce 4p16.3 (Wolf-Hirschhornův)

Syndrom delecce 4p16.3 je výsledkem ztráty části nejvzdálenějšího chromozómového pruhu na krátkém rameni chromozómu 4 (viz Obrázek 6). Přítomnost delecce můžeme pozorovat u 1 z 20 000 až 50 000 živě narozených dětí, výskyt v populaci je z neznámého důvodu 2x častější u žen. Podle novějších studií je frekvence výskytu podhodnocena, často v důsledku nesprávné diagnózy (*National Organization for Rare Disorders*, 2020; *Medline Plus*, 2020). Delecce se objevuje bez předchozího výskytu v rodině (*de novo*) přibližně v 85–90 % případů, zbytek delecí vzniká v důsledku balancované translokace u paternálního či maternálního chromozómu (*Medline Plus*, 2020). Necelá polovina jedinců má kromě delecce 4p přítomnou i duplikaci jiné části chromozómu (Bi *et al.*, 2016). První výskyt syndromu byl popsán v roce 1961 pediatrem Kurta Hirschhornem a genetikem Ulricha Wolfem (Hirschhorn, 2008).

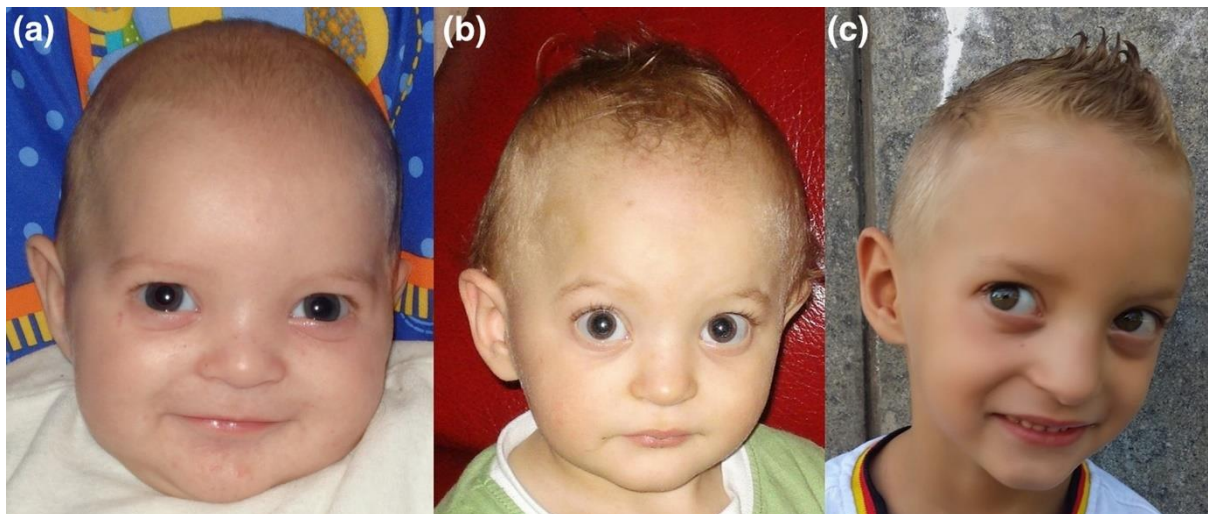


Obrázek 6: Oblast delecce 4p16.3 na chromozómu 4 (Převzato z: *Clingen*, 2022).

3.2.1 Klinické příznaky

Nejvýraznějším rysem Wolf-Hirschhornova syndromu (WHS) je typický asymetrický vzhled obličeje. Postižení mají často rozšířenou oblast mezi obočím, vysoké čelo a plochý kořen nosu. Tato kombinace příznaků se označuje jako vzhled „helmy řeckého válečníka“ (viz Obrázek 7). Dále mají výrazné a široce rozevřené až vyčnívající oči, klenuté obočí, krátkou oblast mezi nosem a horním rtem, malá sklopená ústa, krátký horní ret a malou čelist. Uši jsou

často špatně tvarované, s malými dírkami či chlopněmi kůže (*Medline Plus*, 2020; *National Organization for Rare Disorders*, 2020).



Obrázek 7: Charakteristické rysy obličeje delece 4p16.3 u chlapce (Převzato z: Bernardini et al., 2018).

Jedinci s WHS mají často opožděný růst a vývoj. Pomalý růst začíná již před narozením, novorozenci jsou menší a mají nižší porodní hmotnost. Kojenci mívají problémy s krmením a neprospívají. Většinou je indikována gastrostomická sonda, někdy jen určitou část života, jindy po celý život (*Medline Plus*, 2020; Mumford, 2019). Mezi abnormality střev patří špatný pohyb (dysmotilita), nedostatečná schopnost absorpce živin a přítomna může být také malrotace, při které dochází ke zvýšenému riziku zkroucení střev a přerušování přívodu krve (*National Organization for Rare Disorders*, 2020). U některých jedinců není do konce života dosaženo vědomého řízení svěračů, svaly nejsou dostatečně vyvinuté a svalový tonus je slabý. Motorické dovednosti (jako je lezení, sezení, stání a chůze) jsou oproti vrstevníkům výrazně opožděny, děti i dospělí s WHS mají obvykle nízký vzrůst a malou hlavu (*Medline Plus*, 2020).

Mentální postižení se pohybuje od mírného až po těžké. Socializační schopnosti bývají oproti jiným postižením silné, slabší jsou naopak schopnosti komunikační a jazykové. Většina postižených dětí trpí záchvaty, které jsou často vyvolány horečkou a mohou být odolné vůči léčbě. Se vzrůstajícím věkem však mají tendenci postupně odeznívat (Bi et al., 2016). U poloviny pacientů se vyskytuje epilepsie (Bernardini et al., 2018).

Dalšími rysy syndromu může být skvrnitá či suchá kůže, abnormální zakřivení páteře (skolióza a kyfóza), srostlá žebra, chybějící zuby, rozštěpy patra a rtu a také různé abnormality očí, srdce, mozku a urogenitálního traktu (ledvin, penisu, varlat nebo vagíny). Jedinci trpí také zvýšeným počtem infekcí, hlavně záněty dýchacího systému a vnitřního ucha. Důvodem je

imunitní nedostatečnost nebo snížená schopnost tvorby protilátek (*National Organization for Rare Disorders*, 2020).

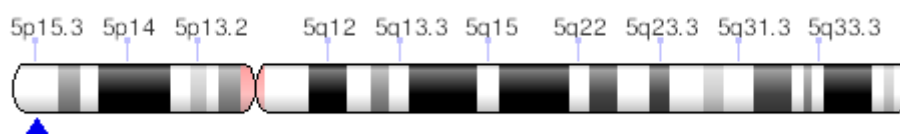
Výskyt a kombinace projevů je u každého postiženého individuální, záleží na velikosti a poloze delece.

3.2.2 Léčba

Od narození se u pediatra sleduje váha a růst jedince, problémy s příjmem potravy mohou být řešeny gastrostomickou sondou, abnormality střev a srdce lze obvykle řešit chirurgicky (*National Organization for Rare Disorders*, 2020; Bernardini *et al.*, 2018). Kontrolována je také funkce ledvin a jater, časté jsou opakované infekce, které se řeší s odborníky. Na záchvaty a epilepsii se podávají léky. U dětí školního věku je obvyklý individuální vzdělávací plán s důrazem na komunikaci, řeč a rozvíjení motoriky, doporučována je také fyzioterapie (*National Organization for Rare Disorders*, 2020).

3.3 Syndrom delece 5p15 (Cri du chat – Syndrom kočičího křiku)

Syndrom delece 5p15 je výsledkem ztráty části nejvzdálenějšího chromozómového pruhu na krátkém rameni chromozómu 5 (viz Obrázek 8). Přítomnost delece můžeme pozorovat u 1 z 15 000 až 50 000 živě narozených dětí (Mainardi, 2006). Některé případy syndromu mohou zůstat nediodagnostikovány, skutečná frekvence výskytu může být i vyšší. Delece se objevuje bez předchozího výskytu v rodině (*de novo*) u většiny případů, přibližně 10–15 % delecí je výsledkem balancované translokace na maternálním či paternálním chromozómu (Lal, 2021). Kritická oblast leží mezi 5p15.2 a 5p15.3, velikost delece se pohybuje mezi 5 a 40 Mb (Mainardi, 2006). Ztráta oblasti 5p15.2 je zodpovědná za mentální postižení, ztráta oblasti 5p15.3. za charakteristický pláč a opožděnou řeč (Lal, 2021). Název syndromu „Cri du chat“ (CDC) pochází z francouzštiny a znamená „kočičí pláč“. První výskyt syndromu byl popsán v roce 1963 (*FIND*, 2022).



Obrázek 8: Oblast delece 5p15 na chromozómu 5 (Převzato z: *Clingen*, 2022).

3.3.1 Klinické příznaky

Nejcharakterističtějším příznakem je vysoký a pronikavý pláč, který se objeví hned v prvních dnech života. Je přirovnáván ke zvuku kočičího mňoukání (Mainardi, 2006; Lal, 2021; Pentiuk, Mezoff, 2017). Důvodem jsou vývojové anomálie, které v hrtanu vznikají – hlasivky jsou oproti zdravým jedincům menší a mají tvar kosočtverce. Chrupavky v krku jsou obvykle menší a více poddajné (FIND, 2022). Výraznost pláče klesá se vzrůstajícím věkem (Mainardi, 2006; Lal, 2021).

Tvar obličeje je abnormálně kulatý až měsíčkovitý. Přítomen je široký kořen nosu, široce rozmístěné oči a kožní řasy překrývající vnitřní koutek (epikanty). Postižení většinou šilhají (viz Obrázek 9). Dále se mohou vyskytovat kožní záhyby, nízko posazené uši, abnormálně malá čelist a nesprávné postavení horních a dolních zubů. Vzdálenost nosu od horního rtu je často krátká, vlivem rozštěpů patra může být přítomna mezera v horním rtu. Postupným stárnutím ztrácí obličej svůj kulatý tvar a stává se až abnormálně dlouhým a úzkým (Lal 2021; FIND, 2022; Pentiuk, Mezoff, 2017).



Obrázek 9: Charakteristické rysy obličeje delece 5p15 u chlapce ve věku 8 měsíců a 2 let (Převzato z: Mainardi, 2006).

Jedinci s CDC syndromem mají různý stupeň postižení intelektu a psychomotoriky. V prvních letech života je opožděn vývoj, zpomalené jsou motorické dovednosti jako je lezení, sezení a chůze. Často se vyskytují problémy s koordinací. Mentální postižení může být středně těžké až těžké, opožděný je i vývoj řeči a jazyka (Pentiuk, Mezoff, 2017, *Five P Minus Society*, 2017). Děti mohou být hyperaktivní, agresivní, chování je stereotypní a nemotorné. Může se

objevit i sebepoškozující chování a záchvaty vzteku. V prvních letech života je typický nízký svalový tonus, postupným stárnutím se zvyšuje (hypertonie).

Vlivem nízkého svalového tonu mají kojenci často problémy se sáním a polykáním, přítomný může být i gastroezofageální reflux. Zakřivení páteře může být abnormální (skolióza), boky mohou být vykloubené. Vyšší riziko je i k ušním infekcím a ztrátě sluchu. Ze srdečních vad může být přítomný *ductus arteriosus*. Porodní váha je často nízká.

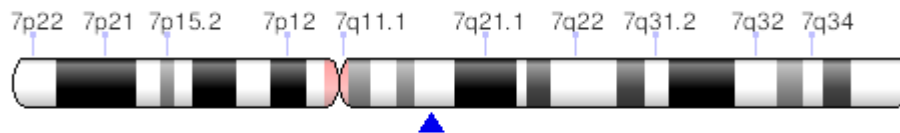
Méně častými příznaky může být krátkozrakost a šedý zákal, anomálie hlasu, problémy s dýcháním a opakované infekce střev a dýchacího systému. Abnormality se mohou vyskytovat v ledvinách i v močových cestách, ohýbání a zakřivení malíčků horních i dolních končetin je odlišné. U mužů nemusí dojít k sestoupení varlat do šourku, varlata jsou často malá a močový otvor může být umístěn na spodní straně penisu. Spermatogeneze ani ontogeneze porušené nejsou. U postižených žen jsou obvykle genitálie bez patologických změn (Pentiuk, Mezoff, 2017).

3.3.2 Léčba

Léčba je stejně jako u jiných mikrodelečních syndromů pouze podpůrná. U postižených žen, nesoucích mikrodeleční syndrom, je v případě těhotenství indikováno genetické poradenství. Aberace je děděna autozomálně dominantně, postižená žena může s 50 % pravděpodobností přenést aberaci na své potomky. Opakované infekce uší a dýchacích cest jsou léčeny odborníky, abnormality dýchacích cest a srdeční vady lze obvykle řešit chirurgicky (Lal, 2021). Vzhledem k malformacím hrtanu a hrtanové příklopky (*epiglottis*) je ale obtížná intubace a je nutné zvážit rizika anestezie (Mainardi, 2006). U dětí školního věku je obvyklý individuální studijní plán, důraz je na komunikaci a rozvíjení motoriky, vhodné je i seznámení postižených se znakovým jazykem. Kvůli hyperaktivitě, agresivitě a sebepoškozování je doporučen kontakt s psychologem a psychiatrem. Rehabilitační programy pro zlepšení mobility jedinců by měly být zahájeny po narození co nejdříve (Pentiuk, Mezoff, 2017). Alternativami pro zmírnění příznaků mohou být i vodní terapie, hippoterapie či terapie hudbou (*Five P Minus Society*, 2017).

3.4 Syndrom delecce 7q11.23 (Williams-Beurenův)

Syndrom delecce 7q11.23 je výsledkem ztráty části chromozómového pruhu na dlouhém rameni chromozómu 7 (viz Obrázek 10). Přítomnost delecce můžeme pozorovat u 1 z 7500 až 10 000 živě narozených dětí, bez vazby ke konkrétnímu pohlaví a etniku (Wilson, Carter, 2021). U většiny případů se delecce objevuje bez předchozího výskytu v rodině (*de novo*), malé procento tvoří jedinci, kteří delecce získali od jednoho z rodičů. Velikost odstraněné části je mezi 1,5 až 1,8 Mb, oblast je tvořena 25 až 27 geny (Medline Plus, 2022). První výskyt syndromu byl popsán v roce 1961, je pojmenován podle svých objevitelů doktora Johna Williamse (1961) a doktora AJ Beurena (1962) (Morris, 2010).



Obrázek 10: Oblast delecce 7q11.23 na chromozómu 7 (Převzato z: Clingen, 2022).

3.4.1 Klinické příznaky

Novorozenci mají často nízkou porodní hmotnost a rodí se po stanoveném termínu porodu. První problémy se objevují již při příjmu potravy, přítomen může být gastroezofageální reflux, zvracení, poruchy sání a polykání. Jedinci velmi brzy po narození neprospívají. V prvním roce života se také objevuje šilhání, chronické záněty středního ucha, pupeční nebo tříselná kýla a různé kardiovaskulární choroby. Postižení jedinci mají nižší svalový tonus, díky kterému jsou opoždění ve vývoji (Morris, 2017).

Typickými znaky obličeje u Williams-Beurenova syndromu (WBS) je široké čelo, bitemporální zúžení, vtačený kořen nosu, strabismus, silné rty, široká ústa, malé a široce rozmístěné zuby, malá čelist a také výrazné ušní boltce. Na oční duhovce jsou typické bělavé inkluze kruhovitěho tvaru (*irides stellatae*). Starší děti a dospělí mají obvykle hubený vzhled obličeje a vadný skus rtů v důsledku abnormálního utváření chrupu. Krk je dlouhý a zvýrazněný šikmými rameny (viz Obrázek 11) (Medline Plus, 2022; Morris, 2010).



Obrázek 11: Charakteristické rysy obličeje delece 7q11.23 u chlapce ve věku 3 let a muže ve věku 21 let (Převzato z: Morris, 2010).

Porucha intelektu je přítomna u 75 % jedinců, většinou jde o mírnou formu. Obvyklá je zpomalená řeč, která se s přibývajícím věkem zlepšuje. Problémy s jemnou motorikou převládají po celý život. Značné jsou potíže se psaním a kreslením, mnoho dospělých zvládá pouze jednoduché sčítání. Charakteristickým chováním je až příliš velká snaha o vytvoření přátelství, nadměrná empatie, citlivost, problémy se soustředěním a úzkosti z nedostatečné socializace. Časté jsou také specifické fobie a neschopnost ovládat své chování a emoce. S autistickým spektrem se překrývá repetitivní chování a omezené zájmy. Zvýšená je také citlivost na zvukové podněty, případy uvádí i fobie na specifické zvuky. S přibývajícím věkem dochází k postupné ztrátě sluchu. Přes polovinu jedinců má problémy se spánkem, v novějších studiích je uváděno, že postižení jedinci mají abnormální, až dokonce chybějící pík nočního melatoninu (Morris, 2017).

V deletované oblasti se nachází gen *ELN*, jehož ztrátou dochází k narušení tvorby elastinu. Větší cévy jsou díky tomu často tlustší a méně odolnější (*Medline Plus*, 2022). U kojenců je běžná periferní pulmonální stenóza (PPS), v prvních letech života je nejčastější také supraaortální aortální stenóza (SVAS). Ta může vést bez léčby k hypertrofii levé strany srdce a srdečnímu selhání. Při kombinaci obou stenóz se může rozvinout hypertrofie a hypertenze, čímž se zvyšuje riziko infarktu myokardu. U necelé poloviny jedinců se může v průběhu života hypertenze rozvinout (Morris, 2017; *Medline Plus*, 2022).

U jedinců s WBS je přítomna také chronická bolest břicha, která může souviset s gastroezofageálním refluxem, kýlou, žaludečními vředy, cholelitiázou či chronickou zácpou.

V důsledku hypotonie mají děti k dosažení stability abnormální kompenzační postoj. Starší děti a dospělí mají naopak svalový tonus zvýšený, v průběhu dospívání může dojít k vyvinutí lordózy či kyfózy, přítomna může být i skolióza.

Velikost mozku je snížena, stejně tak i množství šedé hmoty. Až u poloviny jedinců se vyskytuje idiopatická hyperkalcémie, která se projevuje v prvních dvou letech života nevolností až zvracením, zácpou a křečemi. K hyperkalcémii se pojí také dehydratace, hyperkalciurie a nefrokalcinóza. V porovnání se zdravými jedinci je hladina vápníku v séru postižených zvýšená (Morris, 2017). Co se týče endokrinního systému, může se vyskytovat hypothyreóza, časná puberta a porušená glukózová tolerance. U dospělých je často přítomný atypický orálně glukózový toleranční test (OGTT) a také *diabetes mellitus* (Wilson, Carter, 2021; Morris, 2017). U dětí je častější frekvence močení a enuréza, kapacita močového měchýře je snížena (Morris, 2017).

3.4.2 Léčba

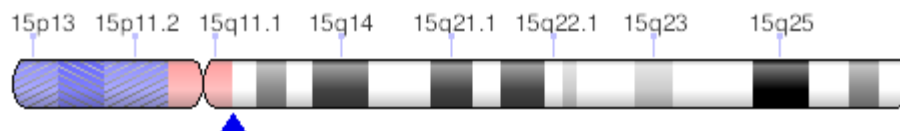
Poruchy mentálního vývoje by měly být řešeny individuálním vzdělávacím programem s důrazem na řeč a jazyk, učení by mělo probíhat hlavně na základě zvukových podnětů. Součástí života by měla být také psychologická a psychiatrická vyšetření, ke zvládnutí problémů s chováním, poruchám pozornosti a úzkostem se doporučují farmaka (Wilson, Carter, 2021). Kardiovaskulární abnormality se řeší chirurgicky, mohou se podávat i léky na hypertenzi. U hyperkalcemických poruch je potřeba dodržovat zvýšený příjem tekutin, příjem vápníku by neměl být vyšší než 100 % doporučeného denního příjmu. Hodnoty by měly být kontrolovány pravidelnými odběry krve a moči. Z neznámé příčiny je ve střevě zvýšená absorpce vitamínu D, který podporuje i vstřebávání zmíněného vápníku, a je tedy nutné vyhnout se doplňkům s vitamínem D. Doporučená je také návštěva endokrinologa a nefrologa. Přetrvávající záněty středního ucha se konzultují s odborníky, z důvodu zvýšené hypersenzitivity na zvuky se v rušném prostředí doporučuje ochrana sluchu. Jako prevence proti cukrovce se doporučuje cvičení a vyvážená strava, před chirurgickými zákroky je nutné zvážit rizika anestezie, a hlavně zvýšené riziko srdeční zástavy (Morris, 2017).

Těhotenství se u žen s Williams-Beurenovým syndromem hodnotí jako vysoce rizikové. Může při něm dojít k vzniku či rozvoji hypertenze a také k selhání srdce. V pozdním těhotenství jsou doporučovány pravidelné rozborů moči z důvodu zvýšeného rizika infekce močových cest.

Před plánovaným těhotenstvím je vhodné navštívit genetické poradenství a informovat se o rizicích přenosu mikrodelece na dítě (Wilson, Carter, 2021).

3.5 Syndrom delece 15q11.2-12

Syndrom delece 15q11.2-12 je výsledkem ztráty chromozómového pruhu na dlouhém rameni chromozómu 15 (viz Obrázek 12). V případě, že se delece objeví na 15. chromozómu, který byl zděden od otce, mluvíme o Prader-Williho syndromu (PWS). Pokud se delece týká mateřského chromozómu, mluvíme o Angelmanově syndromu (AS). Na chromozómech se nachází určité geny, které mohou být aktivní pouze v jedné kopii genu a v případě, že se v dané aktivní kopii delece objeví, dochází k rozvoji příznaků specifických pro zmíněné syndromy.



Obrázek 12: Oblast delece 15q11.2-12 na chromozómu 15 (Převzato z: Clingen, 2022).

3.5.1 Prader-Williho syndrom

Přítomnost PWS můžeme pozorovat přibližně u 1 z 10 000 až 30 000 živě narozených dětí. U většiny jedinců se delece objevuje bez předchozího výskytu v rodině (*de novo*), vzácně může být genetická mutace zděděna od otce (*Medline Plus*, 2022). Velikost odstraněné části je obvykle 5–6 Mb (Cassidy *et al.*, 2012). Kromě odstranění části chromozómů může PWS vzniknout také v případě, že má postižená osoba dvě kopie chromozómu 15 od matky, namísto, aby získala jednu kopii od každého z rodičů. Jedná se o tzv. maternální uniparentální disomii a objevuje se přibližně u 25 % případů. Vzácně může PWS vzniknout také translokací a dalšími změnami, které abnormálně inaktivují geny na otcovském chromozómu 15. V odstraněné (příp. inaktivované) části se nachází geny snoRNA, které hrají roli při regulaci různých typu RNA. Podle nejnovějších studií se spekuluje, zda by mohl mít shluk genů snoRNA (označován jako SNORD116) hlavní roli právě při vzniku a rozvoji příznaků PWS. Dalším genem, který se může v odstraněné oblasti nacházet, je gen *OCA2*. Jeho ztráta je spojena s neobvykle světlými vlasy a pokožkou (*Medline Plus*, 2022). Syndrom byl poprvé popsán v 50. letech minulého století Andrea Praderem a Heinrichem Williem (Beales *et al.*, 2012).

3.5.1.1 Klinické příznaky

Porodní hmotnost a délka je u kojenců s PWS oproti zdravým jedincům menší o 15–20 %, stále ale spadá do fyziologického rozmezí. Charakteristickým příznakem syndromu je snížený svalový tonus, který se může objevit již v prenatálním vývoji. V důsledku hypotonie dochází ke snížené pohyblivosti plodu, abnormální poloze plodu při porodu a také zvýšenému výskytu asistovaného porodu či císařského řezu (Cassidy, Driscoll, 2009; Cassidy *et al.*, 2012).

Kojenecká hypotonie zahrnuje snížený pohyb, letargii a slabý pláč. Přítomny jsou také špatné reflexy a poruchy příjmu potravy, které mají za následek časně neprospívání a indikují použití žaludeční sondy. Časem dochází ke zvýšení svalového tonu, dospělí zůstávají mírně hypotoničtí se sníženým objemem svalů (Cassidy *et al.*, 2012).

Mezi charakteristické rysy obličeje patří úzké čelo, oči a štěrby očních víček ve tvaru mandle, úzký kořen nosu, tenký horní ret a koutky úst otočené dolů. Ruce jsou obvykle štíhlé, u malých dětí mohou být oteklé prsty dlaně (Medline Plus, 2021; Cassidy *et al.*, 2012).

Téměř u všech dětí s PWS je diagnostikován opožděný motorický vývoj, milníky jako lezení, sezení a chůze jsou dosaženy přibližně za dvojnásobnou dobu než u zdravých jedinců. Opožděná bývá také řeč, mírné postižení intelektu se obvykle zjistí ve školním věku. Poruchy učení jsou většinou těžké, artikulace jedinců je často abnormální. Charakteristické chování zahrnuje záchvaty vzteku, tvrdohlavost, kontrolní až manipulativní chování a výbušnost. Jedinci jsou často neschopní vystoupit ze své rutiny a dochází také k částečnému překryvu s autistickým spektrem. Objevuje se také snížená pozornost a hyperaktivita.

U PWS se vyskytují 4 nutriční fáze, od neprospívání až po hyperfagii vedoucí k monstrózní obezitě. První fáze nastává již v děloze, kdy je omezen růst a pohyb jedince. V druhé fázi je dítě hypotonické, zpočátku dochází k problémům s příjmem potravy, poté se růst stabilizuje a hmotnost jedince se postupně zvyšuje (rozmezí 5–15 měsíců věku). Třetí fáze je spojená s nárůstem hmotnosti a zvyšujícím se zájmem o jídlo (cca 4. rok života). Čtvrtou fází je hyperfagie, kterou doprovází časté hledání potravy a nedostatečný pocit sytosti, doba nástupu této fáze je přibližně v 8 letech. Někteří jedinci postoupí do páté fáze, kdy už není přítomna neukojitelná chuť k jídlu a člověk je schopen cítit se sytý. Předpokladem hyperfagie, která se vyskytuje ve 4. fázi je abnormalita v hypothalamu, která po jídle nevede k pocitu nasycení. Běžné chování zahrnuje i hromadění a shánění potravy, jedení nepoživatelných věcí a krádeže jídla či peněz (za účelem nákupu jídla). Metabolismus je snížený, kalorický výdej je nižší než

příjem a dochází k obezitě, která se primárně objevuje v oblasti břicha, hýždí a stehen. Obezita a její komplikace patří mezi hlavní příčiny úmrtí postižených (Cassidy *et al.*, 2012).

V souvislosti s obezitou bylo dokázáno, že u hyperfagických dětí a dospělých je významně zvýšená hladina ghrelinu před i po jídle. Jedná se o hormon produkováný v žaludku, jehož tvorba je zvýšená při hladovění a snižuje se s prvním příjmem potravy (Cassidy, Driscoll, 2009; Cassidy *et al.*, 2012).

U obou pohlaví je přítomný hypogonadismus, který se projevuje nevyvinutými genitáliemi, nedokončenou pubertou a často také neplodností. Muži mají většinou malý penis, šourek je málo členitý a bez dostatečné pigmentace. U většiny mužů je přítomen kryptorchismus. U žen nález zahrnuje malý klitoris, malé stydké pysky a krvácení mimo cyklus. Menstruace se může objevit až po 30. roku života (Cassidy, Driscoll, 2009; Cassidy *et al.*, 2012).

Vzrůst jedinců s PWS je obvykle nízký, průměrná výška je 155 cm u mužů a 148 cm u žen. Hladina růstového hormonu je snižená, u přibližně čtvrtiny jedinců byla zaznamenána snížená funkce štítné žlázy a sekrece tyroidních hormonů. Dalším problémem může být porušená glukózová intolerance a *diabetes mellitus* 2. typu.

Vzácnějšími příznaky mohou být abnormality spánku, kdy je ve fázi REM snižena rychlost pohybu očí. Někteří jedinci prožívají nadměrnou denní ospalost, přítomna může být také apnoe. U 60–70 % postižených se vyskytuje strabismus. Časté jsou také opakované respirační infekce, které mohou souviset s hypotonií dýchacích svalů. Ve vyšší četnosti se mohou vyskytovat zlomeniny kostí, otoky nohou, změněné vnímání teploty, snížených průtok slin, vysoký práh zvracení a záchvaty.

Nejčastějšími příčinami úmrtí u dětí jsou respirační a hořečnatá onemocnění, u dospělých se jedná o problémy s kardiovaskulárním systémem, která souvisí s obezitou, dále také spánková apnoe, onemocnění žaludku, tromboflebitida a kožní problémy (Cassidy *et al.*, 2012).

3.5.1.2 Léčba

Léčba je stejně jako u jiných geneticky podmíněných onemocnění pouze symptomatická. V dětství je porucha příjmu potravy řešena použitím sondy, mělo by docházet

k pravidelnému měření výšky, váhy a obvodu hlavy. V pozdějším věku je pak nutný přísný dohled nad denním příjmem potravy, aby se předešlo obezitě. Chirurgická i farmakologická řešení na potlačení hladu nemají účinek. Kryptorchismus je u mužů léčen chirurgicky či hormonálně (testosteronem nebo lidským choriovým gonadotropinem). Při hormonální léčbě je bonusem zlepšení svalové hmoty. K normalizaci výšky, zvýšení svalové hmoty a mobility se využívá substituce růstového hormonu. Před zahájením se však doporučuje provést spánkovou studii za účelem zjištění výskytu apnoe. Z důvodu abnormalit artikulace jsou indikovány návštěvy logopeda, doporučuje se také individuální studijní plán a odborný asistent při studiu. Přínosná jsou skupinová sezení pro nácvik sociálních dovedností. V době dospívání by měly být dořešeny otázky opatrovnictví, svěřenectví a zastupování (Cassidy *et al.*, 2012; Cassidy, Driscoll, 2009).

3.5.2 Angelmanův syndrom

Přítomnost AS můžeme pozorovat přibližně u 1 z 12 000 až 20 000 živě narozených dětí. U většiny jedinců se delece objevuje bez předchozího výskytu v rodině (*de novo*), vzácně může být genetická mutace zděděna od otce. Kromě deletované části chromozómů může AS vzniknout také v případě, že má postižená osoba dvě kopie chromozómu 15 od matky, namísto, aby získala jednu kopii od každého z rodičů. Jedná se o tzv. paternální uniperantální disomii a objevuje se pouze v malém množství případů. Vzácně může AS vzniknout také translokací a dalšími změnami, které abnormálně inaktivují geny na mateřském chromozómu 15. V odstraněné (příp. inaktivované) části se nachází gen *UBE3A*, jehož kopii obvykle jedinec dědí od obou rodičů. Tento gen poskytuje instrukce k tvorbě ubikvitinových proteinových ligáz, které mají za úkol připojit molekulu ubikvitinu k proteinům, které mají být degradovány. Ligáza hraje klíčovou roli v normálním vývoji a funkci nervového systému a pomáhá také řídit rovnováhu syntézy a degradace proteinů na synapsích. Ve většině tělesných tkání jsou aktivní obě kopie tohoto genu, v neuronech mozku a míchy jsou však aktivní pouze kopie zděděné od matky. Pokud dojde ke ztrátě či mutaci tohoto genu, ve většině části mozku nebude kopie genu aktivní. V 10–20 % případů AS může dojít k mutaci genu *UBE3A*. Dalším genem, který se může v odstraněné oblasti nacházet, je gen *OCA2*. Jeho ztráta je spojena s neobvykle světlými vlasy a pokožkou (MedlinePlus, 2022). Syndrom byl poprvé popsán v roce 1965 Dr Harrym Angelmanem (*FIND*, 2022). Angelmanův syndrom byl v minulosti označován na základně charakteristických příznaků také jako „syndrom šťastné loutky“ (Williams, 2018).

3.5.2.1 Klinické příznaky

Angelmanův syndrom je charakterizován vývojovým opožděním, postižením intelektu a řeči, ataxickou chůzí nebo třesem končetin a jedinečným šťastným chováním, které zahrnuje častý smích (Dagli, Mathews, Williams, 2021).

Prenatální i porodní anamnéza je u novorozenců s AS fyziologická. Už v prvních dnech života se mohou objevit problémy s příjmem potravy v důsledku sníženého svalového tonu. Přítomen může být také gastroezofageální reflux, jehož následkem je zvracení a pomalé přibírání na hmotnosti, běžná je také zácpa a nadprodukce slin. Přibližně od 6 měsíce věku dochází k opoždění vývojových milníků, jako je lezení, sezení a poté i chůze. U většiny dětí se řeč vyvine pouze na pár slov, obvykle rozumí pouze jednoduchým příkazům. Starší děti a dospělí mohou být schopni komunikovat pomocí gest. Časným nálezem je abnormální trhavý až robotický pohyb, který je způsoben neschopností koordinace pohybů, porušené může být také držení rovnováhy. Děti při chůzi drží paže nahoře, lokty a zápěstí mají ohnuté (odtud pochází přirovnání k loutce). Při vzrušení se objevuje také opakované mávání rukama. Svalový tonus může být snížený u trupu a zvýšený u paží a nohou. Některé reflexy mohou být svižné až přehnané, někdy se objevuje pouze jemné chvění rukou a nohou. Poruchy hybnosti jsou zaznamenány okolo 6–12 měsíců věku, přibližně 10 % jedinců není schopnost chůze bez pomoci (Williams, 2018).

Děti s AS mají charakteristické chování, které zahrnuje časté a dlouhotrvající záchvaty smíchu. Jejich chování může být až hyperaktivní, často se zdá, že jsou neustále v pohybu (Williams, 2018; Dagli, Mathews, Williams, 2021). Opačně se může objevit agresivní až sebepoškozující chování, které zahrnuje štípání, kousání a plácání, často z důvodu nedostatku pozornosti nebo neschopnosti vyjádřit se. Chování se částečně překrývá s autistickým spektrem, může se objevit fascinace vodou a vrásčitými předměty, zvýšená citlivost na teplo a abnormální chování v souvislosti s jídlem. Zřídka se vyskytuje stereotypní chování (Dagli, Mathews, Williams, 2021).

Obvod hlavy je obvykle menší, v mnoha případech se v dětství vyskytují epileptické záchvaty. Charakteristickými rysy obličeje je výrazná brada, hluboko posazené oči, široká ústa, vyplazený jazyk, široce rozmístěné zuby a abnormálně plochá část zadní hlavy (Williams, 2018; Dagli, Mathews, Williams, 2021). Dalším nálezem je šilhání, mimovolné pohyby očí a

nedostatek pigmentu v kůži a vlasech. Pokud se vyskytuje nedostatek pigmentu v očích, jedinec může mít zvýšenou citlivost na světlo (fotofobii) (Dagli, Mathews, Williams, 2021).

S postupujícím věkem se objevuje skolióza, která může omezovat pohyblivost jedince. Další komplikací může být dysplazie kyčelního kloubu, u pacientů léčených antiepileptiky může vzniknout osteopenie. Výskyt tuhnutí kloubů má za následek sklony k obezitě. U jedinců s AS jsou běžné problémy se spánkem, které zahrnují časté a velmi brzké probouzení, potíže s usínáním, nepravidelné cykly spánku a bdění a také noční buzení (Dagli, Mathews, Williams, 2021).

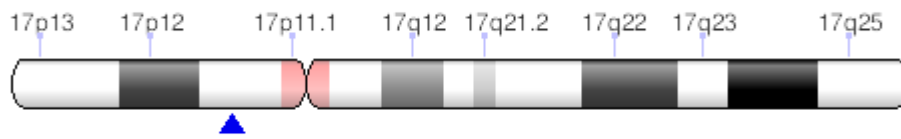
3.5.2.2 Léčba

Léčba AS je stejně jako u jiných genetických onemocnění pouze podpůrná. Celkový fyzický stav jedinců je dobrý, proti záchvatům se podávají antiepileptika. Poruchy spánku mohou vyžadovat dodržování určitých pravidel před spaním, použít lze i lehká sedativa. Při poruchách příjmu potravy v průběhu kojení se používají speciální bradavky, pohybu potravy pomáhají léky, k léčbě zácpy se používají laxativa. V případě skoliózy jsou doporučovány fyzioterapie a ortézy. Jedincům je doporučován individuální studijní program, znakový jazyk a používání vizuálních pomůcek, rodinám poté podrobná genetická analýza (Williams, 2018).

3.6 Syndrom delece 17p11.2 (Smith-Magenisové)

Syndrom delece 17p11.2 je výsledkem ztráty chromozómového pruhu na krátkém rameni chromozómu 17 (viz Obrázek 14). Přítomnost delece můžeme pozorovat u 1 z 25 000 živě narozených dětí, skutečná prevalence se díky špatné diagnostice blíží až 1 z 15 000. Velikost odstraněné části na chromozómu 17 je přibližně 3,7 Mb. U většiny jedinců se delece objevuje bez předchozího výskytu v rodině (*de novo*), v několika případech dochází k zisku delece od nepostižené matky, u které se genetická změna vyskytovala pouze v oocytech (zárodečná mozaika). Stejně tak může být způsobena vyváženou translokací jednoho z rodičů. Kromě delece může být Smith-Magenisové syndrom (SMS) způsoben i mutací genu *RAI1*. Tento gen má vliv na expresi dalších genů, které jsou zapojeny do cirkadiálních rytmů, jako je spánek a bdělost. Mutace nebo delece genu *RAI1* je zodpovědná za poruchy spánku, malý vzrůst, ztrátu sluchu a abnormální utváření srdce a ledvin (*Medline Plus*, 2020). Syndrom je

pojmenován podle svých objevitelek, genetické poradkyně Ann Smith (1982) a její kolegyně R. Ellen Magenis (1986) (Smith, 2017).



Obrázek 13: Oblast delece 17p11.2 na chromozómu 17 (Převzato z: Clingen, 2022).

3.6.1 Klinické příznaky

Mezi hlavní rysy SMS patří mírné až střední mentální postižení, opožděná řeč, poruchy chování, výrazné rysy v obličeji, kosterní malformace, sebepoškozování a chování vyžadující pozornost.

Charakteristický vzhled obličeje zahrnuje hluboce posazené oči, které jsou daleko od sebe, plné tváře a výraznou spodní čelist. Oční štěrby jsou šikmé a obočí často tvoří jednu dlouhou spojitou čáru. Obličej má široký čtvercový tvar, široký kořen nosu je společně se středem obličeje zploštělý. Střední část obličeje je nevyvinutá. Horní ret je plný a zakřivený, ústa mají tendenci stáčet se dolů. Obličejové abnormality se v průběhu života stávají výraznějšími (viz Obrázek 15). Běžné jsou i zubní obtíže, kdy dochází k absenci trvalého chrupu, zvětšení dřevných komurek a zmenšení kořene zubu (Medline Plus, 2020; Smith, 2017).



Obrázek 14: Charakteristické rysy obličeje delece 17p11.2 u chlapce ve věku 13 let (Převzato z: Moretti-Ferreira, 2013).

U kojenců je obvykle snížený svalový tonus, špatné reflexy a potíže se sáním a krmením, díky kterým dochází k brzkému neprospívání. Běžný je i gastroezofageální reflux, SMS se projevuje i delší dobou zdřímnutí, celkovou denní letargií, tichostí a sníženou hlasitostí, která souvisí s opožděním řeči.

Mnoho jedinců vykazuje mírné až středně těžké mentální postižení, milníky ve vývoji jsou opožděné, stejně tak i řeč a motorické dovednosti. U dětí se vyskytují specifické problémy v chování, jako jsou vědomé údery hlavou, stisk horní části těla (sebeobjímání), impulzivita, hyperaktivita a poruchy pozornosti. Časté jsou také záchvaty vzteků, opakované nutkavé olizování prstů, náhlé změny nálady, neposlušnost a agresivní chování. Může také dojít k sebepoškozujícímu chování, jako je kousání, fackování a trhání nehtů. I přes to, že jsou tyto problémy s chováním běžné, za mnoha jedinci se skrývá poutavá osobnost se smyslem pro humor a snadná dlouhodobá paměť (*Medline Plus*, 2020; Smith, 2017).

Postižení jedinci trpí chronickými záněty ucha, díky kterým může dojít až k úplné ztrátě sluchu. Častá je i abnormální citlivost na určité zvuky či frekvence. Dále se objevují infekce dutin, krátkozrakost a šilhání. Abnormální je také utváření hrtanu, v hltanu může dojít ke tvorbě polypů, uzlů či otoků vzniklých v důsledku zadržování tekutin v těle. Postižení jedinci mohou mít potíže s ovládním rtů, jazyka a čelisti, časté je i slintání a vyčnívající jazyk.

Přibližně 90 % dětí může mít nadváhu až obezitu už ve 14 letech, polovina postižených dětí má vysokou hladinu cholesterolu v krvi. Vzrůst je v dospělosti nižší. Celoživotním problémem jsou poruchy spánku. Již v kojeneckém věku se objevuje nadměrná ospalost, problémy s usínáním, zkrácené spánkové cykly a nepřítomnost REM fáze. Ve více než 90 % případech je převrácený cirkadiánní rytmus melatoninu. Melatonin normálně stoupá a vrcholí uprostřed noci a způsobuje ospalost, nejnižší hodnoty má naopak uprostřed dne. U jedinců se SMS je tento rytmus obrácený, maximum je dosaženo v průběhu dne, minimum v průběhu noci. Tím jsou způsobeny problémy s usínáním, časté buzení uprostřed noci a velmi brzké vstávání (Elsea, Girirajan, 2008; Smith, 2017; Poisson *et al.*, 2015).

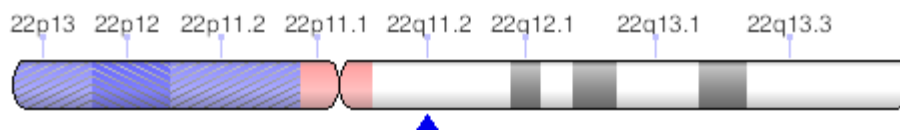
Dalšími příznaky může být dysfunkce imunitního systému, snížená funkce štítné žlázy, malformace srdce, ledvin a močových cest, rozštěp patra a rtu (*Medline Plus*, 2020; Smith, 2017). Objevit se může i periferní neuropatie, která má za následek sníženou citlivost na bolest a abnormální pocity, jako je brnění a pálení (Smith, 2017).

3.6.2 Léčba

Léčba je stejně jako u dalších genetických syndromů pouze symptomatická. Poruchy chování se často léčí psychofarmaky pro zvýšení pozornosti, snížení hyperaktivity a stabilizaci chování (Smith, 2017). V případě spánkových obtíží se večer podává 2–6 mg melatoninu s prodlouženým uvolňováním, ráno se ke snížení denní sekrece melatoninu podávají betablokátory. Důležitou složkou léčby je také edukace rodičů, aby se vyhýbali spánku s dítětem přes den a zabavení vzbuzeného dítěte v noci. Prevencí poruch chování je jazyková a logopedická terapie, trénink sebevyjádření, polykání a polohování jazyka. Měl by být zvažován i individuální studijní program a použití znakového jazyka. Díky úzkostem musí být děti včas varovány, pokud dojde ke změně v jejich životě, lépe se jim vede v klidnějších a menších třídách. Je nutné léčit časté záněty uší a horních cest dýchacích, výskyt záchvatů by měl být vyšetřen pomocí EEG (Poisson *et al.*, 2015). Dále se doporučuje vyšetření srdce a ledvin, pravidelné testování hladiny cholesterolu v krvi a také sledování hladin jednotlivých hormonů. Vzhledem k vysoké variabilitě případů SMS nelze jednoznačně stanovit prognózu. Někteří jedinci zvládnou fungovat částečně nezávisle a mohou si najít i práci, jiní vyžadují neustálou péči (Elsea, Girirajan, 2008).

3.7 Syndrom delece 22q11.2 (DiGeorgův)

Syndrom delece 22q11.2 je výsledkem ztráty chromozómového pruhu na dlouhém rameni chromozómu 22 (viz Obrázek 16). Přítomnost delece můžeme pozorovat u 1 ze 4 000 až 6 000 živě narozených dětí, prevalence však může být ve skutečnosti vzhledem k proměnlivým rysům DiGeorgova syndromu (DGS) vyšší. Velikost deletované části se pohybuje okolo 3 Mb a obsahuje 30 až 40 genů. Většina genů v oblasti zatím nebyla spolehlivě charakterizována. Jedním z mála popsáných genů, které se v aberované části nachází, je gen *TBX1*, který je pravděpodobně zodpovědný za charakteristické rysy syndromu, jako jsou srdeční vady, rozštěp patra, výrazné rysy obličeje, ztráta sluchu a nízká hladina vápníku. V oblasti může dojít také ke ztrátě genu *COMT*, který je zodpovědný za duševní choroby a problémy s chováním. U většiny jedinců se delece objevuje bez předchozího výskytu v rodině (*de novo*), přibližně 10 % případů zdědí chromozómovou abnormalitu od jednoho z rodičů, který může být postižen mírnou formou DGS (Medline Plus, 2019). Syndrom je pojmenován podle svého objevitele, dětského endokrinologa Angela DiGeorge (1965), první vlastnosti syndromu byly popsány již v roce 1828 (Lackey, Muzio, 2021).



Obrázek 15: Oblast delece 22q11.2 na chromozómu 22 (Převzato z: *Clingen*, 2022).

3.7.1 Klinické příznaky

Společně rysy DGS zahrnují rozštěp patra, srdeční abnormality, vývojové opoždění, psychické poruchy a výrazné rysy obličeje. Forma rozštěpu patra je obvykle mírná, měkké patro je v zadní části rozděleno, svaly pod patrem k sobě nesplývají a v místě styku tvrdého a měkkého patra je přítomný zářez. Srdeční abnormality mohou zahrnovat tzv. Fallotovu tetralogii, kdy dochází k obstrukci odtoku krve z pravé komory srdeční do plic. Tím je způsobeno zvětšení pravé komory a posunutí aorty, které má následek přijímání krve z pravé i levé komory srdeční. Další srdeční abnormalitou může být *truncus arteriosus*, kdy jsou výtokové cévy ze srdce (plicní tepna a aorta) spojeny v jednu. Přítomný může být i defekt komorového septa, kdy není správně oddělena pravá komora srdeční od levé a navzájem si přejímají krev.

U dětí s DGS dochází k výraznému zpoždění ve vývoji jazyka, přítomny mohou být i problémy s hrubou a jemnou motorikou. Většina jedinců má potíže s matematickými úlohami a porozumění textu. Co se týče psychiky, kromě poruch pozornosti jsou přítomny i úzkosti a chování překrývající se s poruchami autistického spektra. V pozdní dospělosti se přibližně u čtvrtiny jedinců objeví schizofrenie. Z nedostatku vápníku mohou vzniknout tetanické křeče a záchvaty (McDonald-McGinn, Barry, 2017).

Výrazné rysy obličeje zahrnují malý obvod hlavy, ploché tváře, protaženou horní čelist, dlouhou rýhu uprostřed horního rtu, nos připomínající tvar trubice, modré zbarvení pod očima, dvě různě velké uši a šikmé oční štěrby (Lackey, Muzio, 2021; McDonald-McGinn, Barry, 2017). Dalšími fyzickými rysy je malá štíhlá postava, zúžené ruce a prsty a také nízký svalový tonus (McDonald-McGinn, Barry, 2017).

V důsledku častých ušních infekcí mohou vzniknout dočasné ztráty sluchu, hlas je vlivem rozštěpu patra „názální“ (řeč zní, jako by vycházela z nosu) (NHS, 2020).

Dalšími příznaky mohou být absence mandlí a brzlíku (a tím způsobený nedostatečný vývoj T lymfocytů a nedostatečnost imunitního systému), hypokalcémie způsobená hypoplazií příštítných tělísek, problémy se štítnou žlázou, nedostatek růstového hormonu, potíže GIT (gastroezofageální reflux, chronické zácpy, potíže s příjmem potravy) a kýly v oblasti břicha a třísel. U mužů nemusí dojít k sestoupení varlat do šourku (McDonald-McGinn, Barry, 2017).

U pacientů s DGS je vlivem snížené funkce imunitního systému vyšší riziko vzniku autoimunních onemocnění, jako je imunitní trombocytopenie, revmatoidní artritida nebo autoimunní hemolytická anémie (Lackey, Muzio, 2021).

Příznaky DGS jsou extrémně proměnlivé (variabilní expresivita), jejich kombinace je rozdílná dokonce i mezi členy stejné rodiny. Závažnost záleží především na délce a poloze delece (McDonald-McGinn, Barry, 2017).

3.7.2 Léčba

Léčba DGS je zaměřena především na tlumení klinických příznaků syndromu. Většina postižených jedinců má zachovanou funkci T lymfocytů navzdory jejich snížené produkci. U novorozenců se intravenózně podávají imunoglobuliny třídy G (IgG), jako profylaxe jsou indikována antibiotika. Může být doporučena také transplantace brzlíku či hematopoetických buněk. Titr protilátek by měl být kontrolován každých 6 až 12 měsíců. Srdeční anomálie mohou být až život ohrožující a musí být řešeny chirurgicky. Při nutnosti podávání transfúze musí být transfúzní přípravky ozářeny a zbaveny leukocytů, aby nedošlo k reakci štěpu proti hostiteli. Rozštěpy patra jsou konzultovány s otolaryngologem, případně plastickým chirurgem. Hypokalcémie je řešena suplementací společně s vitamínem D. Potíže se řeší jsou konzultovány s logopedy, vhodný je individuální studijní plán, schizofrenie, úzkosti a deprese jsou řešeny s psychiatry. U rodičů dítěte s DGS by měla být provedena genetická vyšetření pro vyloučení přítomnosti syndromu. V případě pozitivity jednoho z rodičů je aberace přenášena na potomky autozomálně dominantně, potomek má 50 % pravděpodobnost postižení (Lackey, Muzio, 2021).

Prognóza se liší v závislosti na závažnosti klinických příznaků, mnoho jedinců žije dlouhý a produktivní život. Nejčastější příčinou úmrtí jsou vrozené srdeční vady a těžké deficity imunitního systému, díky kterým dochází k sepsi způsobené bakteriální či plísňovou infekcí (Bawle, 2021).

4 METODY VYŠETŘENÍ CHROMOZÓMOVÝCH ABERACÍ MALÉHO ROZSAHU

Genetická vyšetření jsou indikována primárně těhotných ženám, kterým se v rámci prenatalního screeningu objeví hraniční či patologické výsledky příslušných screeningových vyšetření. U dětí a dospívajících se vyšetření provádějí zejména kvůli problémům s příjmem potravy, neprospíváním, opožděným psychomotorickým vývojem či abnormalitami růstu. Základním vyšetřením pro zjištění numerických a větších strukturních aberací chromozómů je karyotypizace, v případě podezření na mikroleční či mikroduplikační syndrom se používá metoda FISH, MLPA nebo mikročipové technologie. V následující kapitole budou dané metody podrobně probrány.

4.1 Vyšetření karyotypu

Vyšetření karyotypu (karyotypizace) patří mezi základní vyšetření cytogenetické laboratoře. Využívá se ke zjištění počtu chromozómů v jádře, odchylek od normálního počtu, struktury chromozómů a také jejich případných přestaveb (deleci, translokaci, inzerci a dalších). Materiálem pro vyšetření je periferní krev (PK) či kostní dřeň (KD). Odběrová zkumavka pro PK obsahuje heparin, který zabraňuje srážení. Každý vzorek je opatřen štítkem s identifikačními údaji pacienta a do laboratoře přichází společně se žádankou s indikovaným genetickým vyšetřením, která je doplněna informovaným souhlasem vyšetřovaného.

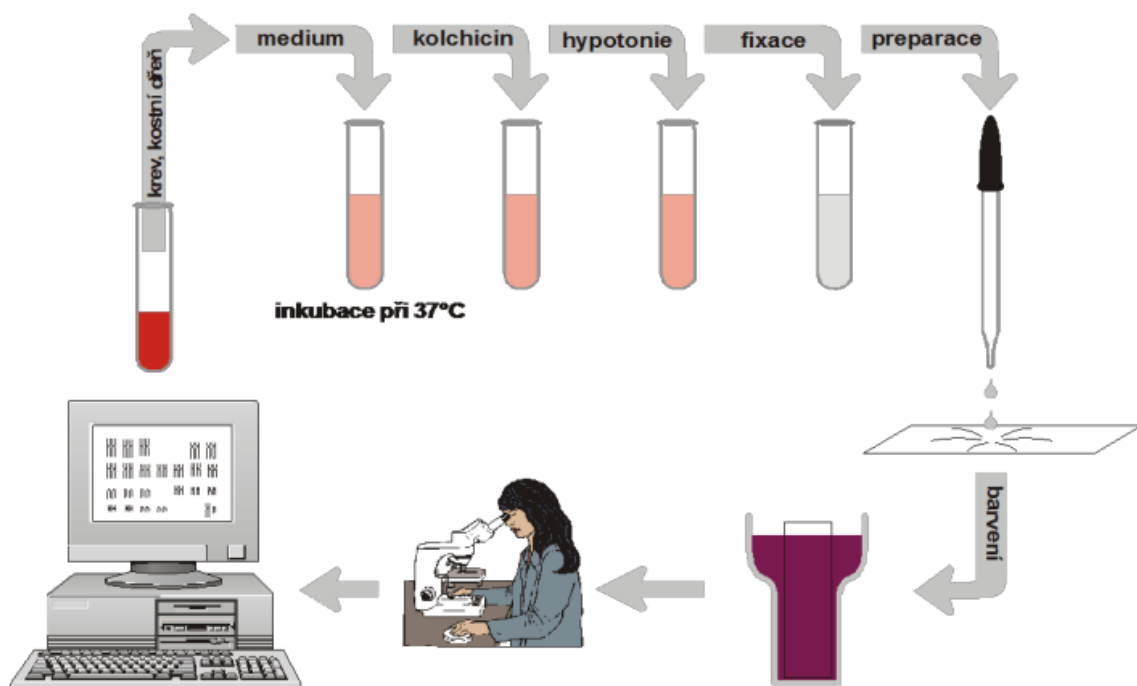
Po přijetí do laboratoře je vzorek opatřen identifikačním kódem a zaevidován do laboratorního informačního systému. U vzorku KD je prvním krokem centrifugace, po které dochází k odebrání supernatantu (Michalová, Zemanová, 2016). Přibližně 1 ml buněk KD po centrifugaci nebo PK (cca 10 kapek) je převeden do kultivační nádoby, která obsahuje RPMI 1640 růstové médium a fytohemaglutinin (PHA), který vrací zralé lymfocyty zpět do vývojového stádia blastu a stimuluje jejich dělení (Bydžovská, 2020). PK je nutné inkubovat 72 hodin při 37 °C, KD stačí 24 hodin při 37°C.

Po kultivaci je k buněčné kultuře přidán kolcemid, který zastavuje dělení buněk v metafázi, následuje inkubace, centrifugace a odebrání supernatantu. K sedimentu je následně přidán hypotonický roztok (0,075 M KCl) který zvětší objem buněk a ztenčí buněčnou plazmatickou membránu, čímž dochází k rozvolnění chromozómů. Následuje opět inkubace,

centrifugace a odebrání supernatantu. K sedimentu je poté postupně přidáván fixační roztok, který je směsí ledové kyseliny octové a methanolu (v poměru 1:3), následuje centrifugace, odebrání supernatantu a ve vzorku dochází k denaturaci bílkovin. Fixačním roztokem je vzorek dvakrát promyt do odstranění nečistot. Vzorek je poté resuspendován ve fixačním roztoku. Dvě kapky buněčné suspenze jsou následně z výšky 20 cm nakapány na podložní sklíčko a ponechány k zaschnutí (Michalová, Zemanová, 2016).

K barvení preparátu se používá Giemsovo barvivo, které barví oblasti chromozómů bohaté na báze adenin a thymin (Kathleen, 2022). Doba inkubace s barvivem je různá pro každý preparát a netrvá déle než 10 minut. Následuje oplach pod tekoucí vodou a vysušení.

Ve světelném mikroskopu je při použití zvětšení objektivem 10x nebo 40x vyhledána vhodná mitóza s dobře rozloženými chromozómy ve stádiu metafáze. Detailní analýza probíhá při zvětšení objektivem 100x s použitím imersního oleje. Následuje numerický odečet chromozómů, přiřazení homologních párů (sestavení karyogramu) a porovnání jejich velikosti, struktury a umístění pruhů. Odchytky v počtu či struktuře chromozómů se popisují dle nomenklatury ISCN. U každého pacienta by mělo být vyšetřeno minimálně 20 mitóz, u detailnějších analýz i 40 mitóz. Veškeré výsledky je nutné zadat do databáze (viz Obrázek 17).

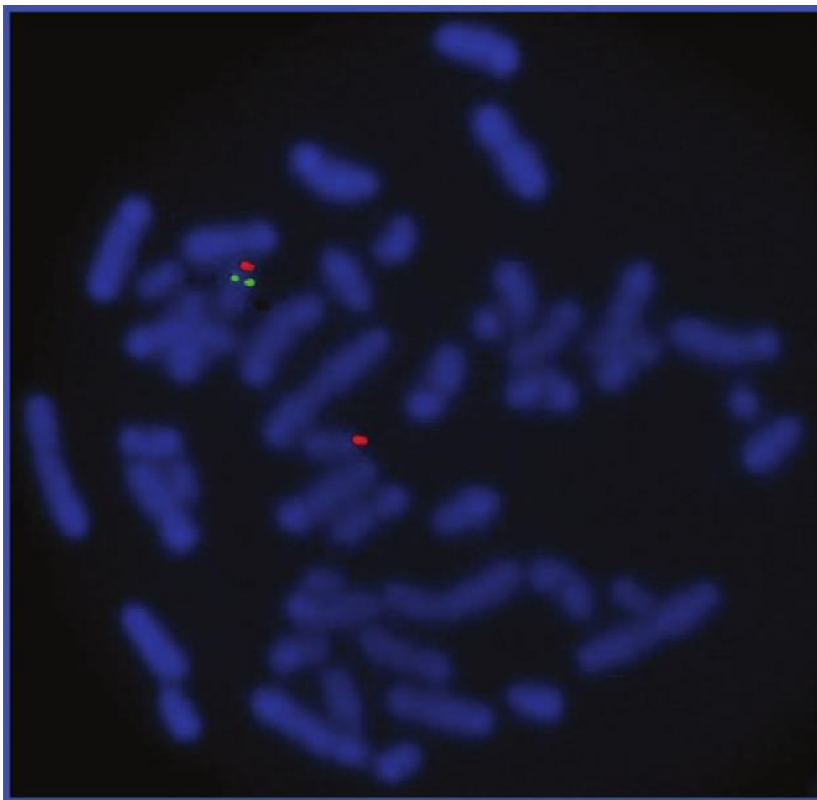


Obrázek 16: Postup při kultivaci a přípravě preparátů k cytogenetickému vyšetření (Převzato z: Michalová, Zemanová, 2016).

I přes to, že vyšetření karyotypu patří mezi základní vyšetření cytogenetické laboratoře, nevýhodou zůstává fakt, že touto metodou lze odlišit přestavby ve struktuře chromozómů o minimální délce 5 Mb. Většina mikrodeleci má velikost mezi 1 až 3 Mb, karyotypizace tedy není dostatečně citlivá technika pro zjištění aberací malého rozsahu. Citlivost metody je dostatečná ke zjištění numerických aberací chromozómů (aneuploidii, euploidii) a větších abnormalit ve struktuře (Michalová, Zemanová, 2016).

4.2 Fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH)

Fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH) je cytogenetická metoda využívající fluorescenční sondy, které se po denaturaci vážou na specifickou část chromozómu na základě komplementarity bází. Pomocí fluorescenčního mikroskopu je následně detekováno, do jakého místa se konkrétní sonda navázala (viz Obrázek 18) (Creative Biolabs, 2022). Metoda byla poprvé představena v roce 1969 (Huber, Voith von Voithenberg, Kaigala, 2018). Technika umožňuje zmapování genetického materiálů, specifických genů i jejich částí. Na rozdíl od karyotypizace může být metoda FISH použita kromě chromozómů v metafázi i na interfázni jádra. Jedná se o citlivější metodu umožňující detekovat i menší strukturní abnormality (Creative Biolabs, 2022).



Obrázek 17: Oblast delece 17p11.2 na chromozómu 17, metoda FISH (Převzato z: Nijim et al., 2016).

V prvním kroku je nutné vyrobit sondu, která je komplementární ke známé sekvenci nukleotidů. Sondy se dělí do tří typů. Prvním typem jsou sondy lokus specifické, tedy sondy navržené pro určitou oblast chromozómu. Využívají se v případě, kdy potřebujeme určit oblast, ve které došlo k duplikaci nebo naopak delecí příslušného segmentu. Druhým typem jsou centromerické (příp. telometrické) repetitivní sondy, které jsou komplementární k repetitivní sekvenci nacházející se uprostřed (příp. na konci) každého chromozómu. Využívají se pro zjištění správného počtu chromozómů ve výbavě jedince (ztráta nebo zisk celého chromozómu). V kombinaci s prvním typem sond také za účelem odhalení absence genetického materiálu z určitého chromozómu (v tomto případě se jedná o centromerický/telometrický kontrolní fluorescenční signál). Posledním typem jsou sondy celých chromozómů. Jedná se o soubor menších sond, z nichž se každá váže na jinou sekvenci v konkrétním chromozómu. Tyto sondy jsou označeny směsí fluorescenčních barev a slouží ke zjištění chromozómových abnormalit. Sondy byly z počátku značeny radioaktivně, dnes se k přímému značení využívají fluorochromy (FITC, TRITC či Texas Red). K nepřímému značení se využívá haptén (biotin či digoxigenin), který je následně detekován specifickou značenou protilátkou. V současné době je použití přímého značení rozšířenější (*Creative Biolabs, 2022; Nemčková, 2017*).

Pro vyšetření FISH metodou je vhodný jak čerstvý materiál po kultivaci (PK, KD, fetální krev, plodová voda), tak i vzorek zalitý v parafínu. Materiál je nanesen na podložní sklíčko, u čerstvého vzorku je nutné provést fixaci směsí ledové kyseliny octové a metanolu v poměru 1:3, čímž dochází k denaturaci bílkovin a zároveň i zábraně autolýzy (samonatravení buňky). U vzorku zalitém v parafínu je nutné se v prvním kroku parafín odstranit (Bydžovská, 2020).

Dalším krokem je nanesení sondy a denaturace. Dvouřetězcová DNA je po denaturaci rozvolněna na jednořetězcovou, umožňuje tím navázání jednořetězcové sondy a jejich vzájemnou hybridizaci. Denaturace probíhá 1 minutu při teplotě 85 °C pro parafínové vzorky a 75 °C pro vzorky čerstvé, následuje promytí a hybridizace, která probíhá přes noc při teplotě 37 °C.

Po hybridizaci je vzorek ponořen do několika promývacích roztoků, ve kterých dojde k odstranění nenavázaných sond, které by mohly interferovat při odečtu fluorescenčních signálů a znesnadnit vyhodnocení. Osušený preparát se překryje krycím sklíčkem a pomocí fluorescenčního mikroskopu je prováděn odečet a vyhodnocení (*IntellMed, 2022*).

Metoda FISH je pro analýzu mikrolečnicích syndromů velmi významná, zvláště pak při použití sond specifických pro konkrétní oblast chromozómu. Celochromozómové sondy jsou přínosné pro zjištění strukturních aberací jednotlivých chromozómů, centromerické sondy poté pro zjištění odchylek od normální počtu. Největší využití má v prenatální diagnostice při zjišťování numerických aberací autozómů 13, 18 a 21 a gonozómů X a Y. Výhodou metody je především rychlost, vysoká citlivost a specifita, často se také využívá k potvrzení nejasného výsledku konvenční cytogenetické analýzy. Nevýhodou je fakt, že pro danou oblast chromozómu, nemusí být vždy komerčně vyrobené sondy dostupné a strukturní změna nemusí být zachycena. Metodou lze tedy zjistit pouze abnormality, pro které jsou sondy navrženy. Poslední důležitým faktorem je rozhodně vyšší cena vyšetření (v řádu desítek tisíců), které se odvíjí od počtu použitých sond (Petrovová, Svoboda, 2019).

4.3 Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA)

Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) je molekulárně-genetická metoda využívající proces amplifikace. Jedná se o multiplexní polymerázovou řetězovou reakci, výstupem je elektroforeogram. První článek o MLPA byl publikován v roce 2002 firmou MRC Holland. Rozdílem oproti PCR je fakt, že nedochází k namnožení specifických sekvencí ze vzorku, ale k amplifikaci MLPA sond. Sondy následně podobně jako u metody FISH hybridizují s jednořetězovou DNA. Dalším rozdílem oproti PCR je využití pouze jedné dvojice primerů, které jsou komplementární k jednořetězové DNA a udávají místo, odkud dochází k tvorbě nového vlákna DNA (Kříhová, 2015; *MRC Holland*, 2018).

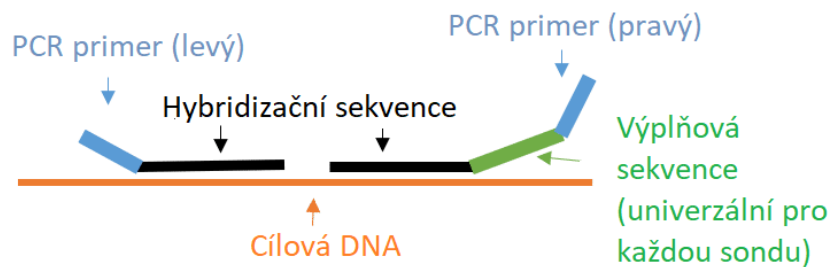
Prvním krokem MLPA metody je denaturace, kdy dochází k rozvolnění dvouřetězové DNA a ke vzniku jednořetězových molekul. Následuje fáze hybridizace, ve které jsou ke vzorku přidány MLPA sondy, kterých může být až 60 a které nasedají na specifické sekvence DNA na základě komplementarity bází. Každá sonda má jinou délku a obsahuje 2 jednořetězové DNA – levý a pravý primer. Kdyby byla sonda tvořena pouze jedním řetězcem, došlo by ihned k amplifikaci. Směs sond a vzorku se nechává inkubovat přes noc.

Další den je přidán ligační mix, který má za úkol spojení levého a pravého primeru kovalentní vazbou. V dalším kroku dochází ke klasické polymerázové řetězové reakci – denaturaci, nasednutí primerů a elongaci (vzniku značeného komplementárního řetězce). Amplifikace je zopakována přibližně 35x, poté následuje podle různé délky separace fragmentů

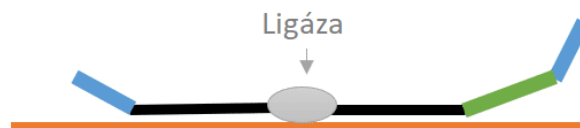
za použití kapilární elektroforézy. Porovnáním délky fragmentů s délkou standardů lze každý fragment projit s původní MLPA sondou.

Posledním krokem je analýza dat, při které dochází k porovnání hodnot vůči referenčním vzorkům (viz Obrázek 19). Následně je vyhodnocen poměr MLPA sond. Pokud sonda detekuje stejné množství genu ve vzorku, jako sonda ve vzorku referenčním, pacient v dané části žádnou abnormalitu nemá. V případě heterozygotní delece v daném úseku je poměr MLPA sond 1:2, což ukazuje na nepřítomnost jedné kopie genu. Poměr MLPA sond 3:2 značí naopak nadbytečnou kopii genu (duplikaci) (MRC Holland, 2018).

Denaturace, Hybridizace



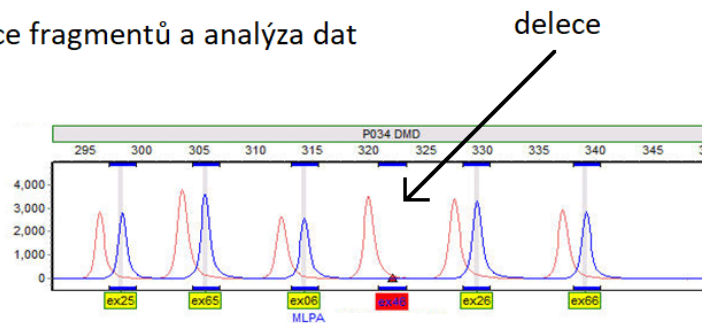
Ligace



Amplifikace



Separace fragmentů a analýza dat



Obrázek 18: Princip MLPA (Upraveno a převzato z: Castelao, 2018).

Hlavní výhodou MLPA je především její výkonnost. V jedné reakci je schopna poskytnout informace až o 60 úsecích, na rozdíl od PCR, která nám dá informaci pouze o

jednom úseku. Další výhodou je nízká cena a univerzálnost – všechny testy používají stejná činidla. Metoda je snadno proveditelná a odpadá zde také krok promývání – u nenavázaných sond nedochází k amplifikaci a neruší tedy vyhodnocování výsledků. Nevýhodou MLPA je zvýšená citlivost na kontaminaci fenolem a vysokými hladinami solí. Dále metodu nelze využít k detekci nových neznámých mutací a sondy jsou velmi citlivé na jakoukoliv strukturní přestavbu v cílovém místě. Malá delece či inserce pak může vést ke sníženému signálu a nejednoznačnému výsledku.

MLPA má široké využití v diagnostice aneuploidií, známých mikrodelecí a mikroduplikací, u vrozených dystrofií a v poslední době také v diagnostice hereditárních syndromů predisponujících k nádorovému onemocnění a zjištění delecí či duplikací v buňkách solidních nádorů (*MRC Holland, 2022*).

4.4 Komparativní genomová hybridizace (CGH)

Komparativní genomová hybridizace (CGH), jiným názvem také mikročipová analýza (CMA) je genetická metoda, která se využívá pro detekci malých přestaveb chromozómů (*Aetna, 2022*). Technika byla vyvinuta na počátku devadesátých let za účelem screeningu chromozómových delecí a duplikací. Během 90. let byla široce využívána ke screeningu numerických aberací chromozómů spojených s nádorovou progresí. Po dokončení sekvenace lidského genomu došlo k její modifikaci – původně používané chromozómy v metafázi byly nahrazeny fragmenty DNA. Název byl prodloužen o předponu array- (aCGH) a významně zlepšil analýzu malých chromozómových abnormalit (*Redon, Carter, 2010*).

Prvním krokem v aCGH je návrh nebo výběr mikročipů. Ty buď pokrývají celý genom za účelem screeningu delece či duplikace, která se v daném vzorku nachází. Screening probíhá srovnáním s referenční DNA. Mikročip obsahuje přibližně 3 000 klonů, které jsou pravidelně rozmístěny 1 megabázi od sebe. Nevýhodou je, že celogenomový čip nerozezná změny o velikosti menší než 1 Mb, je však velmi cenný pro screening většiny rozsáhlých delecí a duplikací. Druhý typ mikročipů cílí pouze na určitou oblast genomu, klony mohou být rozmístěny už po 10 kb (*Redon, Carter, 2010*).

Pro CGH analýzu je nutné použití dvou různých DNA. První, kontrolní, je buď součástí komerčních kitů, nebo ji lze získat od zdravých dárců, druhá DNA je odebrána od vyšetřovaného pacienta (materiálem může být krev nebo plodová voda). Obě DNA jsou

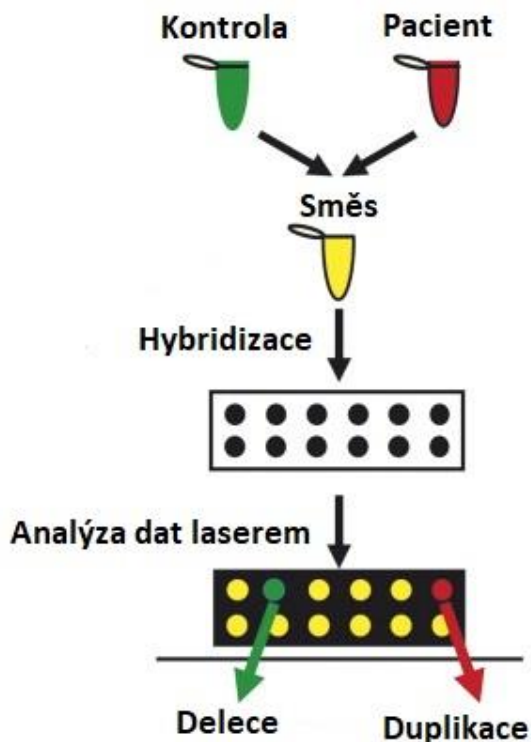
značeny fluorescenčními barvivy, nejčastěji se používá zelený Cy3 a červený Cy5. Vyšetřovaný vzorek se obvykle značí červeně, kontrolní vzorek zeleně (Mikulášová, 2008; Grigorjev, 2021).

Dalším krokem je izolace *messenger* RNA (mRNA), extrakce může probíhat pomocí kolony nebo rozpouštědla (např. směsi fenolu a chloroformu). Po extrakci se kolona promyje pufrům a dojde k uvolnění mRNA z vazby. V případě nedostatku výchozího materiálu může být zařazen krok amplifikace. Následně dochází k syntéze stabilnější komplementární DNA (cDNA), která se provádí pomocí reverzní transkripce izolované mRNA. V tomto kroku dochází ke značení obou cDNA různými fluorescenčními barvivy.

Posledním krokem je hybridizace. Rozdílně značené cDNA se společně umístí do DNA čipu a dochází k jejich hybridizaci s komplementárními DNA sondami, které jsou v čipu obsažené. Následuje série promývacích kroků, kterými dojde k odstranění nenavázaných sekvencí, které by mohly rušit vyhodnocení výsledků.

Analýza dat probíhá pomocí laseru, který způsobuje excitace fluorescenčně značených cDNA a vytvořené signály následně zaznamenává kamera. Výsledek je analyzován na základě výpočtu poměru fluorescenčních barviv (Mestrovic, 2019).

Pokud dochází k nadměrné expresi genu ve vyšetřovaném vzorku, fluorescenční signál vzorku bude intenzivnější než fluorescenční signál kontrolního vzorku (detekovaný signál bude mít červenou barvu). Tento stav odpovídá nadbytečné kopii daného genu a značí duplikaci. Naopak, pokud bude exprese vyšší v kontrolním vzorku než ve vyšetřovaném, detekovaný signál bude mít zelenou barvu, kopie genu u pacienta chybí a značí delecii. Pokud u obou vzorků dochází ke stejné expresi genu, detekovaný signál bude mít kombinaci fluorescenčních signálů a bude zbarven žlutě (viz Obrázek 20) (Grigorjev, 2021).

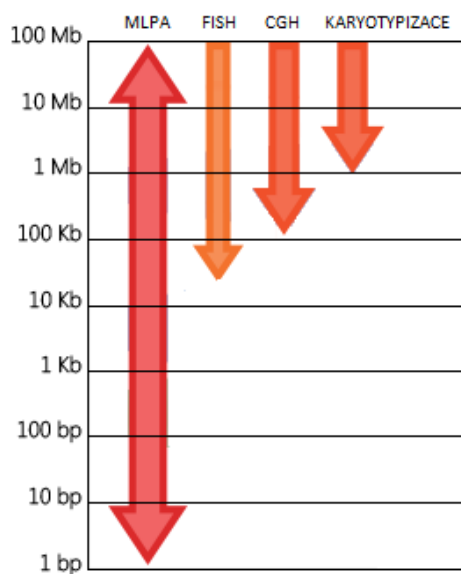


Obrázek 19: Postup aCGH (Upraveno a převzato z: Shinawi, Cheung, 2008).

Metoda aCGH se v dnešní době využívá zejména ve screeningu prenatalních vzorků, u kterých byl v rámci prvotrimestrálního screeningu zachycen pozitivní biochemický výsledek testu. Dále je metoda aCGH využívána v diagnostice somatických nádorových onemocnění, zjištění rezistence mikroorganismů na antibiotika a včasné detekci prekancerózy v dutině ústní. Může být také metodou hodnocení mentální retardace a opožděného vývoje, autismu, vrozených anomálií a slouží také k identifikaci nových syndromů.

Mezi výhody aCGH patří jednoduchost, vysoké rozlišení, možnost automatizace a vysoká reprodukovatelnost. Metoda vyžaduje DNA v řádu miligramů, v případě kroku amplifikace se množství ještě snižuje, navíc není nutné buňky kultivovat. Výhodou celogenomového přístupu je i odhalení dalších, klinicky kauzálních aberací. Nevýhodou metody je neschopnost detekovat vyváženou translokaci nebo inverzi. Abnormalita je odhalena pouze v případě nerovnováhy počtu kopií, proto není možno dokázat ani polyploidii. Z každého mikročipu přichází velké množství dat, jejichž analýza zabere velké množství času, výsledky mohou být často příliš složité na vyhodnocení. Posledním důležitým aspektem je také vyšší cena, která se pohybuje v řádu desítek tisíc korun (Shinawi, Cheung, 2008).

Porovnáním všech výše zmíněných metod lze zjistit, že nejcitlivější výsledky poskytuje technika MLPA (viz Obrázek 21). Její nevýhodou je fakt, že ji, stejně jako metodu FISH nelze využít pro detekci neznámých aberací. Klasická technika aCGH, s výjimkou modifikace metody tzv. SNP aCGH (single nucleotide polymorfism aCGH), je oproti MLPA a FISH méně citlivější, její výhodou je však možnost detekce i dříve nepopsaných abnormalit ve struktuře. Vyšetření karyotypu je metodou nejméně citlivou, nicméně se stále jedná o metodu první volby, která se provádí u každého případu a slouží k prvotním, orientačním výsledkům. U zjevných aberací, jako je triploidie nebo aneuploidie je zcela zbytečné jako první volbu volit více citlivé (a často také dražší) metody.



Obrázek 20: Porovnání vybraných metod diagnostiky aberací (Upraveno a převzato z: *MRC Holland*, 2022).

5 ZÁVĚR

Bakalářská práce se věnuje diagnostice a klinickým projevům strukturních chromozómových aberací malého rozsahu. Jak již z názvu vyplývá, jedná se o syndromy způsobené abnormalitami malých úseků ve struktuře chromozómů. Mikrodeleční syndromy jsou jedny z nejčastějších strukturních změn v chromozómu, proto se jim tato práce blíže věnuje. Mezi nejčastěji se vyskytující mikrodeleční syndromy patří syndrom 1p36, Wolf-Hirschhornův syndrom, Williams-Beurenův syndrom, Cri du chat syndrom, Angelmanův a Prader-Williho syndrom, Smith-Magenisové syndrom a DiGeorgův syndrom. Výskyt v populaci činí 1:4 000 až 1:50 000.

V práci je zachyceno 7 syndromů, popsány jsou příčiny jejich vzniku, výskyt v populaci, informace o významných genech, které se v dané oblasti nacházejí a dále jejich charakteristické klinické příznaky a případná léčba. Jedinci, kterým je mikrodeleční syndrom diagnostikován nemusí mít vždy stejnou velikost deletované části. Může nastat i případ, že při totožné aberaci (deleci) nemají jedinci totožné klinické příznaky. Svou roli zde hraje neúplná penetrace a také variabilní expresivita, na kterou je nutné myslet při interpretaci výsledků. Většina aberací vzniká *de novo*, bez předchozího výskytu v rodině. K zisku společně s genovými ztrátami může docházet u potomků, jejichž rodič je nositelem balancované translokace.

Důležitým faktorem pro zjištění přítomnosti chromozomálních abnormalit je genetické vyšetření. V případě podezření na nadbytečný/nedostatečný chromozóm je indikováno klasické vyšetření karyotypu, ve kterém jsou chromozómy jedince pozorovány pod světelným mikroskopem. Pokud se lékař domnívá, že příznaky způsobuje abnormalita ve struktuře chromozómů, může být indikováno vyšetření pomocí technik FISH, MLPA nebo CGH.

Příloha zahrnuje 3 konkrétní případy pacientů s kombinací vyšetřovacích technik. U pacientů jsou popsány vzácné mikroduplikační syndromy, jejichž fenotypové exprese jsou obdobné jako u mikrodelečních syndromů. Popsány jsou klinické příznaky, výsledky vyšetření, geny vyskytující se v aberované oblasti, jejich funkce a následné doporučení.

6 POUŽITÁ LITERATURA

22q11.2 deletion syndrome. *Medline Plus* [online]. USA, 2019 [cit. 2022-05-18]. Dostupné z: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/22q112-deletion-syndrome/#inheritance>

About 5P - Syndrome. *Five P Minus Society* [online]. 2017 [cit. 2022-02-26]. Dostupné z: <https://fivepminus.org/about-5p-syndrome/>

Angelman syndrome. *Medline Plus* [online]. USA, 2022 [cit. 2022-05-21]. Dostupné z: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/angelman-syndrome/>

BACINO, Carlos. Microdeletion syndromes (chromosomes 1 to 11). *UpToDate* [online]. 2021 [cit. 2022-02-11]. Dostupné z: <https://www.uptodate.com/contents/microdeletion-syndromes-chromosomes-1-to-11#H2472601>

BATTAGLIA, Agatino. 1p36 Deletion Syndrome. *GeneReviews* [online]. University of Washington, 2013 [cit. 2022-02-11]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1191/>

BAWLE, Erawati V. DiGeorge Syndrome. *Medscape Drugs & Diseases* [online]. USA, 2021 [cit. 2022-05-18]. Dostupné z: <https://emedicine.medscape.com/article/886526-overview#a1A>

BEALES, Philip R., I. Sadaf FAROOQI a Stephen O'RAHILLY. Genetics of Obesity Syndromes. *Oxford Medicine Online* [online]. Oxford University Press, 2012 [cit. 2022-06-13]. ISBN 9780195300161. Dostupné z: <https://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780195300161.001.0001/med-9780195300161-chapter-12>

BERNARDINI, Laura. Small 4p16.3 deletions: Three additional patients and review of the literature. *American Journal of Medical Genetics Part A* [online]. 2018, 176A, s. 2501-2508 [cit. 2022-02-19]. ISSN 1552-4833. Dostupné z: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajmg.a.40512?saml_referrer/

BI, Weimin, Sau-Wai CHEUNG, Amy M. BREMAN a Carlos A. BACINO. 4p16.3 microdeletions and microduplications detected by chromosomal microarray analysis: New insights into mechanisms and critical regions. *American Journal of Medical Genetics Part A* [online]. 2016, 170A, s. 2540-2550 [cit. 2022-02-19]. ISSN 1552-4833. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.37796>

BYDŽOVSKÁ, Lenka, Mgr. Laboratorní příručka - Cytogenetická laboratoř. Oddělení lékařské genetiky Fakultní nemocnice Hradec Králové. *Fakultní nemocnice Hradec Králové* [online]. Hradec Králové, 2020 [cit. 2022-05-10]. Dostupné z: <https://www.fnhk.cz/fs609/laboratorni-prirucka-v8.rev1pdf.pdf>

CALUSERIU, Oana a William REARDON. *Rennie and Robertson's Textbook of Neonatology (Fifth Edition)* [online]. 2012, 31, s. 791-817 [cit. 2022-02-11]. ISBN 9780702058073 Dostupné z: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780702034794000325>

- CASSIDY, Suzanne B. a Daniel J. DRISCOLL. Prader-Willi syndrome. *European Journal of Human Genetics* [online]. 2009, 17, s. 3-13 [cit. 2022-05-21]. Dostupné z: <https://www.nature.com/articles/ejhg2008165>
- CASSIDY, Suzanne B., Stuart SCHWARZ, Jennifer L. MILLER a Daniel J. DRISCOLL. Prader-Willi syndrome. *Genetics in Medicine* [online]. 2012, 14, s. 10-26 [cit. 2022-05-21]. Dostupné z: <https://www.nature.com/articles/gim0b013e31822bead0>
- Comparative Genomic Hybridization (CGH). *Aetna* [online]. 2022 [cit. 2022-05-26]. Dostupné z: http://www.aetna.com/cpb/medical/data/700_799/0787.html
- DAFIR, Kenza, Fatima Zahra BOUZID, Maria MANSOURI a Nisrine ABOUSAIR. 1p36 deletion syndrome: first case report in Morocco detected by fluorescence in situ hybridization. *The Pan African Medical Journal* [online]. 2020, 37, s. 349 [cit. 2022-02-11]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7934206/>
- DAHLI, Aditi I., Jennifer MATHEWS a Charles WILLIAMS. Angelman syndrome. *GeneReviews* [online]. USA, 2021 [cit. 2022-05-21]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1144/>
- DiGeorge syndrome (22q11 deletion). *NHS* [online]. 2020 [cit. 2022-05-18]. Dostupné z: <https://www.nhs.uk/conditions/digeorge-syndrome/>
- ELSEA, Sarah H. a Santhosh GIRIRAJAN. Smith-Magenis syndrome. *European Journal of Human Genetics* [online]. 2008, 16, s. 412-421 [cit. 2022-03-25]. ISSN 1018-4813. Dostupné z: <https://www.nature.com/articles/5202009>
- ELN gene. *Medline Plus* [online]. USA, 2022 [cit. 2022-06-13]. Dostupné z: <https://medlineplus.gov/genetics/gene/eln/#conditions>
- FERÁK, Vladimír, RNDr., CSc. a doc. MUDr. Štefan SRŠEŇ, CSC. *Genetika člověka*. Bratislava: Slovenské pedagogické nakladateľstvo, 1981, 440 s. ISBN 8008003499.
- Fluorescenční in situ hybridizace (FISH). *IntellMed*, s. r. o. [online]. Praha 1, 2022 [cit. 2022-05-11]. Dostupné z: http://www.intellmed.eu/_data/section-2/206.pdf
- Fluorescent In Situ Hybridization (FISH). *Creative Biolabs* [online]. USA, 2022 [cit. 2022-05-11]. Dostupné z: <https://www.creative-biolabs.com/fluorescent-in-situ-hybridization-FISH.html#1>
- GAJECKA, Marzena, Katherine L. MACKAY a Lisa G. SHAFFER. Monosomy 1p36 deletion syndrome *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics* [online]. 2007, 145C, s. 346-356 [cit. 2022-02-11]. ISSN 1552-4876. Dostupné z: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajmg.c.30154?saml_referrer=
- GOVINDARAJAN, Rajeshwar, Jeyapradha DURAIYAN, Karunakaran KALIYAPPAN a Murugesan PALANISAMY. Microarray and its applications. *Journal of Pharmacy and BioAllied Sciences* [online]. 2012, 4(2), s. 310-312 [cit. 2022-05-26]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3467903/>
- GRIGORYEV, Yevgeniy. Introduction to DNA Microarrays. *BiteSize Bio* [online]. 2021 [cit. 2022-05-26]. Dostupné z: <https://bitesizebio.com/7206/introduction-to-dna-microarrays/>

HATINA, Jiří, Ing., Csc. a prof. Bryan SYKES, MA, PHD. *Obecná genetika*. Praha: Academia, 1999. ISBN 80-200-0700-8.

HIRSCHHORN, Kurt. A short history of the initial discovery of the Wolf-Hirschhorn syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part C* [online]. 2008, 148C(4), s. 244-245 [cit. 2022-02-19]. ISSN 1552-4876. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18932223/>

History and Prevalence of Angelman Syndrome. *FIND Neurogenetic Disorders* [online]. 2022 [cit. 2022-05-21]. Dostupné z: <https://www.findresources.co.uk/the-syndromes/angelman/history-prevalence>

HUBER, D., KAIGALA a L. VOITH VON VOITHENBERG. Fluorescence in situ hybridization (FISH): History, limitations and what to expect from micro-scale FISH? *Micro and Nano Engineering* [online]. 2018, 1, s. 15-24 [cit. 2022-05-15]. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S259000721830008X>

HURET, Jean-Loup, Claude LEONARD a John RK SAVAGE. Chromosomes, Chromosome Anomalies. *Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology* [online]. 2005 [cit. 2022-02-11]. Dostupné z: <http://atlasgeneticsoncology.org/Educ/PolyMecaEng.html>

Chromosome Abnormalities Fact Sheet. *National Human Genome Research Institute* [online]. National Institutes of Health, 2020 [cit. 2022-02-11]. Dostupné z: <https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/Chromosome-Abnormalities-Fact-Sheet>

Chromosomes Fact Sheet. National Human Genome Research Institute [online]. *National Institutes of Health*, 2020 [cit. 2022-02-11]. Dostupné z: <https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/Chromosomes-Fact-Sheet>

JORDAN, Valerie K, Hitisha P ZAVERI a Daryl A SCOTT. 1p36 deletion syndrome: an update. *The application of clinical genetics* [online]. 2015, 8, s. 189-200 [cit. 2022-02-11]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4555966/>

KATHLEEN, Fergus. The Purpose and Steps Involved in a Karyotype Test. *Verywell Health* [online]. New York: Dotdash Meredith, 2022 [cit. 2022-05-10]. Dostupné z: <https://www.verywellhealth.com/how-to-how-is-a-karyotype-test-done-1120402>

Key Facts about Cri du Chat Syndrome. *FIND - Further Inform Neurogenetic Disorders* [online]. The Cerebra Center for Neurodevelopmental Disorders School of Psychology [cit. 2022-02-26]. Dostupné z: <https://www.findresources.co.uk/the-syndromes/cri-du-chat>

KŘÍHOVÁ, Miroslava. *Použití metody MLPA pro stanovení nebalancovaných změn genomu*. České Budějovice, 2015. Bakalářská práce. Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích. Vedoucí práce Mgr. Ondřej Scheinost.

LACKEY, Alexandra E. a Maria Rosaria MUZIO. DiGeorge Syndrome. *StatPearls* [online]. USA, 2021 [cit. 2022-05-18]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549798/>

LAL, Mithilesh Kumar. Cri-du-chat Syndrome Treatment & Management. *Medscape Drugs & Disease* [online]. 2021 [cit. 2022-02-26]. Dostupné z: <https://emedicine.medscape.com/article/942897-treatment#d7>

MAINARDI, Paola Cerruti. Cri du Chat syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 1 [online]. 33, 2006 [cit. 2022-02-26]. ISSN 1750-1172. Dostupné z: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-1-33#Sec9>

MCDONALD-MCGINN, Donna M. a Jessica C. BARRY. Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome. *National Organization for Rare Disorders* [online]. USA, 2017 [cit. 2022-05-18]. Dostupné z: <https://rarediseases.org/rare-diseases/chromosome-22q11-2-deletion-syndrome/>

MESTROVIC, Tomislav. DNA microarray. *Medical News* [online]. 2019 [cit. 2022-05-26]. Dostupné z: <https://www.news-medical.net/life-sciences/DNA-microarray.aspx>

MICHALOVÁ, Kyra a Zuzana ZEMANOVÁ. Návrh laboratorní směrnice pro konvenční cytogenetickou analýzu karyotypu buněk kostní dřeně a/nebo periferní krve. *Documents Professional Platform* [online]. Praha: Centrum nádorové cytogenetiky, Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky VFN a 1.LF UK Praha, 2016 [cit. 2022-05-10]. Dostupné z: <https://adoc.pub/nebo-periferni-krve.html>

MILUKÁŠOVÁ, Aneta. *Význam a možnosti techniky array-CGH při detekci genetických abnormalit u nádorových onemocnění*. Brno, 2008. Bakalářská práce. Masarykova Univerzita. Vedoucí práce RNDr. Petr Kuglík, CSc.

MORRIS, Colleen A. Introduction: Williams Syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part C* [online]. 2010, 154C, s. 203-208 [cit. 2022-02-28]. ISSN 1552-4876. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2946897/>

MORRIS, Colleen A. Williams Syndrome. *GeneReviews* [online]. University of Washington, 2017 [cit. 2022-02-28]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1249/>

MRC Holland. How does MLPA work? | by MRC Holland. *YouTube video* [online]. 2018 [cit. 2022-05-11]. Dostupné z: https://www.youtube.com/watch?v=gfLJxKuqleY&t=416s&ab_channel=MRCHolland

MUMFORD, Joanne. Wolf-Hirschhorn Syndrome. *Unique - Understanding Rare Chromosome and Gene Disorders* [online]. Rare Chromosome Disorder Support Group, 2019 [cit. 2022-02-19]. Dostupné z: <https://www.rarechromo.org/media/information/Chromosome%20%204/Wolf-Hirschhorn%20Syndrome%20FTNW.pdf>

NEČÁSEK, Jan, doc. RNDr., Csc. a doc. RNDr. Ivo CETL, CSC. *Obecná genetika*. Praha: Státní pedagogické nakladatelství, 1979. ISBN 14-674-79

NEMČEKOVÁ, Klára. *Metoda FISH pro detekci biofilmu*. Pardubice, 2017. Bakalářská práce. Univerzita Pardubice. Vedoucí práce Ing. Petra Mořková, Ph.D.

NUSSBAUM, Robert L., Roderick R. MCINNES a Huntington F. WILLARD. *Thompson & Thompson Genetics in Medicine* [online]. 2016, 6, s. 75-105 [cit. 2022-02-11]. ISBN 9780323392068 Dostupné z: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9781437706963000066>

PENTIUK, Scott a Adam MEZOFF. Cri du Chat Syndrome. *National Organization for Rare Disorders* [online]. 2017 [cit. 2022-02-26]. Dostupné z: <https://rarediseases.org/rare-diseases/cri-du-chat-syndrome/>

- PETROVOVÁ, Markéta a Marek SVOBODA. Metody klasické a molekulární cytogenetiky vhodné pro biodozimetrii osob s profesionální expozicí karcinogenů. *Klinická onkologie* [online]. 2019, 32 (4), s. 270-276 [cit. 2022-05-11]. ISSN 1802-5307. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/files/klinicka-onkologie/458/5551.pdf>
- POISSON Alice. Behavioral disturbance and treatment strategies in Smith-Magenis syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases* [online]. 2015, 10 (111) [cit. 2022-03-25]. ISSN 1750-1172. Dostupné z: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-015-0330-x>
- POWELL-HAMILTON, Nina N. *Microdeletion and Microduplication. MSD Manual Professional Edition* [online]. 2021 [cit. 2022-02-11]. Dostupné z: <https://www.msmanuals.com/professional/pediatrics/chromosome-and-gene-anomalies/microdeletion-and-microduplication-syndromes>
- Prader-Willi syndrome. *Medline Plus* [online]. USA, 2022 [cit. 2022-05-21]. Dostupné z: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/prader-willi-syndrome/#causes>
- REDON, Richard a Nigel P. CARTER. Comparative Genomic Hybridization: microarray design and data interpretation. *Methods in Molecular Biology* [online]. 2009, 529, s. 37-49 [cit. 2022-05-26]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2871310/>
- SHINAWI, Marwan a Sau Wai CHEUNG. The array CGH and its clinical applications. *Drug Discovery Today* [online]. 2008, 13(17-18), s. 760-770 [cit. 2022-05-26]. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359644608002201>
- SIMONS, A., L. G. SHAFFER a R. J. HASTINGS. Cytogenetic Nomenclature: Changes in the ISCN 2013 Compared to the 2009 Edition. *Cytogenetic and Genome Research* [online]. 2013, 141, s. 1-6 [cit. 2022-02-11]. Dostupné z: <https://www.karger.com/Article/Fulltext/353118>
- SMITH, Ann CM. Smith Magenis Syndrome. *National Organization for Rare Disorders* [online]. 2017 [cit. 2022-03-25]. Dostupné z: <https://rarediseases.org/rare-diseases/smith-magenis-syndrome/>
- Smith-Magenis syndrome. *Medline Plus* [online]. 2020 [cit. 2022-03-25]. Dostupné z: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/smith-magenis-syndrome/#causes>
- SROUR, Myriam a Michael SHEVELL. *Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease (Fifth Edition)* [online]. Academic Press, 2015, 14, s. 151-161 [cit. 2022-03-19]. ISBN 9780124105294. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124105294000140>
- ŠÍPEK, Antonín. Mutace. *Genetika - biologie* [online]. 2014 [cit. 2022-02-10]. Dostupné z: <http://www.genetika-biologie.cz/mutace>
- The Paris nomenclature. *Journal of Medical Genetics* [online]. National Library of Medicine, 1973, 10(2), s. 127-128 [cit. 2022-02-11]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1013001/?page=1>
- UBE3A gene. *Medline Plus* [online]. USA, 2022 [cit. 2022-05-21]. Dostupné z: <https://medlineplus.gov/genetics/gene/ube3a/>

VOGELS, Annick a Jean-Pierre FRYNS. Microdeletions and Molecular Genetics. *Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology* [online]. 2004 [cit. 2022-02-11]. Dostupné z: <http://atlasgeneticsoncology.org/Educ/MicrodeletionID30059ES.html>

VRBA, Milan, MUDr., Csc. *Genetika pro zdravotní laboranty*. 2. přep. Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví, 1994, 150 s. ISBN 80-7013-184-5.

What are the main advantages and limitations of MLPA? *MRC Holland* [online]. Amsterdam, 2022 [cit. 2022-05-11]. Dostupné z: <https://support.mrcholland.com/kb/articles/what-are-the-main-advantages-and-limitations-of-mlpa>

Williams Syndrome. *Medline Plus* [online]. 2022 [cit. 2022-02-28]. Dostupné z: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/williams-syndrome/>

WILLIAMS, Charles. Angelman syndrome. *National Organization for Rare Disorders* [online]. USA, 2018 [cit. 2022-05-21]. Dostupné z: <https://rarediseases.org/rare-diseases/angelman-syndrome/>

WILSON, Marcia a Iverson B. CARTER. Williams Syndrome. *StatPearls* [online]. 2021 [cit. 2022-02-28]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544278/>

Wolf-Hirschhorn syndrome. *Medline Plus* [online]. 2020 [cit. 2022-02-19]. Dostupné z: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/wolf-hirschhorn-syndrome/>

Wolf-Hirschhorn Syndrome. *National Organization for Rare Disorders* [online]. 2020 [cit. 2022-02-19]. Dostupné z: <https://rarediseases.org/rare-diseases/wolf-hirschhorn-syndrome/>

ZHANG, Melvyn W. B. Microdeletion syndromes and psychiatry: An update. *Cambridge University Press & Assessment* [online]. Cambridge University Press, 2017, 23(3), s. 149-157 [cit. 2022-02-11]. Dostupné z: <https://www.cambridge.org/core/journals/bjpsych-advances/article/microdeletion-syndromes-and-psychiatry-an-update/C2FBB5C7973184B1C6B69716B449C101>

7 ZDROJE OBRÁZKŮ A TABULEK

15q11.2 population region. *Clingen* [online]. 2022 [cit. 2022-05-21]. Dostupné z: <https://search.clinicalgenome.org/kb/gene-dosage/region/ISCA-46686>

16p13.3region (includes CREBBP). *Clingen* [online]. 2022 [cit. 2022-03-20]. Dostupné z: <https://search.clinicalgenome.org/kb/gene-dosage/region/ISCA-37406>

17p11.2 recurrent (SMS/PLS) region (includes RAI1). *Clingen* [online]. 2022 [cit. 2022-03-25]. Dostupné z: <https://search.clinicalgenome.org/kb/gene-dosage/region/ISCA-37418>

1p36 terminal region (includes GABRD). *Clingen* [online]. 2022 [cit. 2022-02-19]. Dostupné z: <https://search.clinicalgenome.org/kb/gene-dosage/region/ISCA-37434>

22:18706001-21561514. *OMIM - Online Mendelian Inheritance in Man* [online]. 2022 [cit. 2022-05-21]. Dostupné z: https://omim.org/search?index=geneMap&start=1&sort=chromosome_number+asc%2C+chromosome_sort+asc&search=22%3A18706001-21561514&limit=10

22:18706001-21809009. *OMIM - Online Mendelian Inheritance in Man* [online]. 2022 [cit. 2022-05-21]. Dostupné z: https://omim.org/search?index=geneMap&start=1&sort=chromosome_number+asc%2C+chromosome_sort+asc&search=22%3A18706001-21809009&limit=10

22q11.2 recurrent region (central, B/C-D) (includes CRKL). *Clingen* [online]. 2022 [cit. 2022-05-18]. Dostupné z: <https://search.clinicalgenome.org/kb/gene-dosage/region/ISCA-37516>

4p16.3 terminal (Wolf-Hirschhorn syndrome) region. *Clingen* [online]. 2022 [cit. 2022-02-19]. Dostupné z: <https://search.clinicalgenome.org/kb/gene-dosage/region/ISCA-37429>

5p15 terminal (Cri du chat syndrome) region. *Clingen* [online]. 2022 [cit. 2022-02-19]. Dostupné z: <https://search.clinicalgenome.org/kb/gene-dosage/region/ISCA-37390>

7q11.23 population region (DGV_Gold_Standard_June_2021_gssvL116711). *Clingen* [online]. 2022 [cit. 2022-02-28]. Dostupné z: <https://search.clinicalgenome.org/kb/gene-dosage/region/ISCA-46620>

BÁRTOVÁ, Eva. Cytologie. *Biologie a genetika pro bakaláře* [online]. 2014 [cit. 2022-02-10]. Dostupné z: <https://cit.vfu.cz/opvk2014/?title=teorie-cytogenetika>

BERNARDINI, Laura. Small 4p16.3 deletions: Three additional patients and review of the literature. *American Journal of Medical Genetics Part A* [online]. 2018, 176A, s. 2501-2508 [cit. 2022-02-19]. ISSN 1552-4833. Dostupné z: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajmg.a.40512?saml_referrer/

CASSIDY, Suzanne B. a Daniel J. DRISCOLL. Prader-Willi syndrome. *European Journal of Human Genetics* [online]. 2009, 17, s. 3-13 [cit. 2022-05-21]. Dostupné z: <https://www.nature.com/articles/ejhg2008165>

- CASTELAO, Cindy Duarte. Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA). *BiteSize Bio* [online]. 2018 [cit. 2022-05-16]. Dostupné z: <https://bitesizebio.com/41396/mlpa/>
- FERÁK, Vladimír, RNDr., CSc. a doc. MUDr. Štefan SRŠEŇ, CSC. *Genetika člověka*. Bratislava: Slovenské pedagogické nakladatelstvo, 1981, 440 s. ISBN 8008003499
- GAJECKA, Marzena, Katherine L. MACKAY a Lisa G. SHAFFER. Monosomy 1p36 deletion syndrome *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics* [online]. 2007, 145C, s. 346-356 [cit. 2022-02-11]. ISSN 1552-4876. Dostupné z: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajmg.c.30154?saml_referrer=
- GANČARČÍKOVÁ, Markéta. *Vzácná vrozená onemocnění v komplexní cytogenetické a molekulárně genetické analýze*. Pardubice, 2020 [cit. 2022-05-16].
- MAINARDI, Paola Cerruti. Cri du Chat syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases 1* [online]. 33, 2006 [cit. 2022-02-26]. ISSN 1750-1172. Dostupné z: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-1-33#Sec9>
- MIHALOVÁ, Romana. Numerické chromozomové abnormality. *Wikiskripta.eu* [online]. 2015 [cit. 2022-02-10]. Dostupné z: https://www.wikiskripta.eu/w/Numerick%C3%A9_chromozomov%C3%A9_abnormality
- MICHALOVÁ, Kyra a Zuzana ZEMANOVÁ. Návrh laboratorní směrnice pro konvenční cytogenetickou analýzu karyotypu buněk kostní dřeně a/nebo periferní krve. *Documents Professional Platform* [online]. Praha: Centrum nádorové cytogenetiky, Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky VFN a 1.LF UK Praha, 2016 [cit. 2022-05-10]. Dostupné z: <https://adoc.pub/nebo-periferni-krve.html>
- MORETTI-FERREIRA, Danilo. Intellectual and Behavioral Disabilities in Smith — Magenis Syndrome. *Developmental Disabilities* [online]. 2013 [cit. 2022-05-17]. Dostupné z: <https://www.intechopen.com/chapters/45038>
- MORRIS, Colleen A. Introduction: Williams Syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part C* [online]. 2010, 154C, s. 203-208 [cit. 2022-02-28]. ISSN 1552-4876. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2946897/>
- NIJIM, Yousif, Amin ADAWI, Bishara BISHARAT a Abdalla BOWIRRAT. First Case Report of Smith–Magenis Syndrome (SMS) Among the Arab Community in Nazareth. *Medicine* [online]. 2016, 95(3) [cit. 2022-05-11]. ISSN 1536-5964. Dostupné z: https://www.researchgate.net/publication/291813929_First_Case_Report_of_Smith-Magenis_Syndrome_SMS_Among_the_Arab_Community_in_Nazareth
- SHINAWI, Marwan a Sau Wai CHEUNG. The array CGH and its clinical applications. *Drug Discovery Today* [online]. 2008, 13(17-18), s. 760-770 [cit. 2022-05-26]. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359644608002201>
- The power of MLPA in research & diagnostics. *MRC Holland* [online]. 2022 [cit. 2022-05-16]. Dostupné z: <https://www.mrcholland.com/technology/mlpa>

PŘÍLOHY

Příloha 1: Kazuistika č. 1

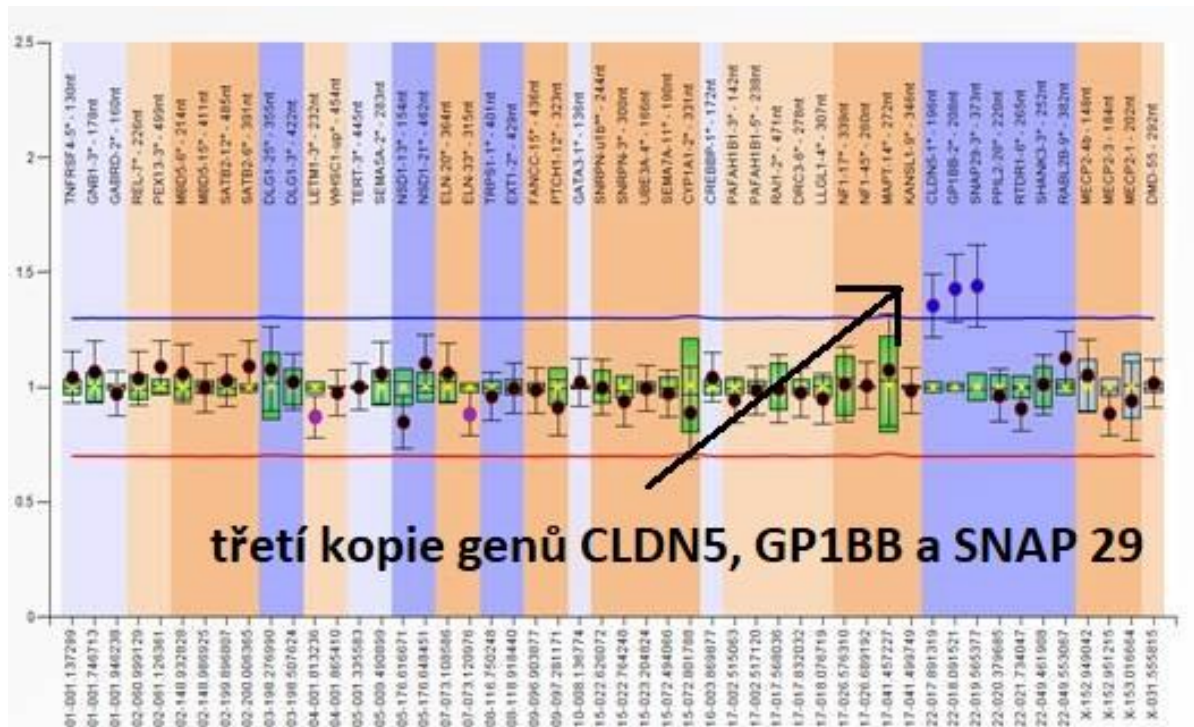
Dívka ve věku 2 let byla z důvodu lehké poruchy koordinace odeslána na genetickou konzultaci neurologem. Průběh gravidity byl fyziologický, screening v prvním trimestru odhalil riziko Downova syndromu v poměru 1:60, k odběru plodové vody z důvodu nesouhlasu matky nedošlo. V prvních dnech života dívky byla zjištěna snížená funkce štítné žlázy (hypotyreóza) a opožděný vývoj chrupavek hrtanu (laryngomalácie). Při genetické konzultaci byl zjištěn lehký dysmorfický obličej charakterizovaný šikmým slantem oční štěrbiny a širokým obličejem.

Vyšetření technikou komparativní genomové hybridizace (aCGH) detekovalo duplikaci na dlouhém rameni chromozómu 22 o velikosti 3,1 Mb. Konkrétní oblast 22q11.21 (18706001-21809009) se vyskytovala ve třech kopiích: Oblast zahrnuje minimálně 76 genů. 40 genů bylo nalezeno v databázi OMIM, 12 z nich bylo označeno jako kritických (viz Tabulka 2). Mezi nimi byly i geny *TBX1* a *COMT*, jejichž odstranění je pravděpodobně zodpovědné za charakteristické fenotypové rysy DiGeorgova syndromu.

Tabulka 2: Kritické geny duplikované oblasti a jejich fenotypové projevy (Upraveno a převzato z: OMIM GeneMap, 2022).

Gen	Fenotyp
<i>PRODH</i>	Hyperprolinémie, náchylnost ke schizofrenii
<i>DGCR2</i>	
<i>SLC25A1</i>	Acidurie, myastenický syndrom
<i>GP1BB</i>	Porucha krevních destiček
<i>TBX1</i>	DiGeorgův syndrom, Fallotova tetralogie, obličejové anomálie
<i>COMT</i>	Náchylnost ke schizofrenii a záchvatům paniky
<i>RTN4R</i>	Náchylnost ke schizofrenii
<i>SCARF2</i>	Van den Ende-Gupta syndrom
<i>PI4KA</i>	Defekty GIT, syndrom imunodeficiency, paraplegie
<i>SERPIND1</i>	Trombofilie způsobená nedostatkem heparinového kofaktoru II
<i>SNAP29</i>	Neuropatie, ichtyóza
<i>LZTR1</i>	Noonanův syndrom

Výsledek aCGH byl verifikován metodou MLPA s příslušnými sondami pro vyšetřovanou oblast. Porovnáním poměrů MLPA sond byla zjištěna třetí kopie genů *CLDN5*, *GP1BB* a *SNAP29*, poslední dva zmíněné patří mezi geny kritické (viz Obrázek 22).



Obrázek 21: Verifikace nálezů metodou MLPA (Upraveno a převzato z: Gančarčíková *et al.*, 2020).

U dvouleté dívky byl diagnostikován 22q11.2 mikroduplikační syndrom o velikosti 3,1 Mb. Fenotypovým projevem konkrétní mikroduplikace bylo mírné opoždění vývoje a řeči, lehká porucha koordinace, široká tvář a šikmé oční štěrby. Ve většině případů 22q11.2 mikroduplikačního syndromu je nalézána 3 Mb duplikace (LCR22A-D) zahrnující 40 genů včetně *TBX1* genu, u kterého se předpokládá, že mutace zisku funkce vede ke stejnému fenotypovému projevu jako haploinsuficience způsobená mutací vedoucí ke ztrátě funkce nebo delecí genu.

Příloha 2: Kazuistika č. 2

Ke genetické konzultaci byl pediatrem odeslán pětiletý chlapec byl z důvodu opožděného psychomotorického vývoje bez dalších významných fenotypových projevů.

Vyšetření technikou aCGH odhalilo mikroduplikaci na krátkém rameni chromozómu X o velikosti 483 kb. Konkrétní oblast Xp22.31 (6324569-6807794) se vyskytovala ve dvou kopiích. Oblast zahrnuje minimálně gen *VCX3A*, který byl nalezen v databázi OMIM. Duplikace stejného rozsahu nebyla v žádné databázi popsána, stejný nález byl popsán i u matky. Obecně mají geny rodiny *VCX* souvislost s regulací tvorby neuronů (Jiao X, 2009), konkrétní gen *VCX3A* reguluje stabilitu mRNA. Delece tohoto genu je popisována v souvislosti s mentální retardací, mikroduplikace oblasti Xp22.31 (která zahrnuje gen *VCX3A*) byly popsány u pacientů s opožděným vývojem, mentálním postižením, poruchami autistického spektra a nízkým svalovým tonem.

U chlapce byl diagnostikován Xp22.31 mikroduplikační syndrom o velikosti 483 kb. Fenotypovým obrazem bylo opoždění psychomotorického vývoje. Nález byl totožný s nálezem u matky chlapce. Bylo doporučeno genetické vyšetření příbuzných, nalezená mikroduplikace genu *VCX3A* byla hodnocena jako podmíněně patogenní pro X-vázanou mentální retardaci s variabilním fenotypovým projevem.

Příloha 3: Kazuistika č. 3

Dvouletý chlapec byl z důvodu opožděného psychomotorického vývoje odeslán pediatrem na genetickou konzultaci. U chlapce nebyly pozorovány další výrazné fenotypové projevy.

Vyšetřením technikou aCGH byla detekována duplikace na dlouhém rameni chromozómu 22 o velikosti 2,9 Mb. Konkrétní oblast 22q11.21 (18706001-21561514) se vyskytovala ve čtyřech kopiích. Oblast zahrnuje minimálně 82 genů, z toho je 42 genů uvedeno v databázi OMIM. 14 genů v oblasti bylo označeno jako kritických (viz Tabulka 3). Mezi nimi byly i geny *TBX1* a *COMT*, jejichž duplikace je pravděpodobně zodpovědná za charakteristické rysy DiGeorgova syndromu. Duplikace stejného úseku byla již dříve popsána a zařazena mezi variabilní počty kopií (CNV) způsobující 22q11.2 mikroduplikační syndrom.

Tabulka 3: Kritické geny duplikované oblasti a jejich fenotypové projevy (Upraveno a převzato z: *OMIM GeneMap*, 2022).

Gen	Fenotyp
<i>PRODH</i>	Hyperprolinémie, náchylnost ke schizofrenii
<i>SLC25A1</i>	Acidurie, myastenický syndrom
<i>CDC45</i>	Meier-Gorlinův syndrom
<i>GP1BB</i>	Porucha krevních destiček
<i>TBX1</i>	DiGeorgův syndrom, Fallotova tetralogie, obličejové anomálie
<i>TXNRD2</i>	Nedostatek glukokortikoidů
<i>COMT</i>	Náchylnost ke schizofrenii a záchvatům paniky
<i>TANGO2</i>	Neurodegenerace, srdeční arytmie, metabolické krize
<i>RTN4R</i>	Náchylnost ke schizofrenii
<i>SCARF2</i>	Van den Ende-Gupta syndrom
<i>PI4KA</i>	Defekty GIT, syndrom imunodeficiency, paraplegie
<i>SERPIND1</i>	Trombofilie způsobená nedostatkem heparinového kofaktoru II
<i>SNAP29</i>	Neuropatie, ichtyóza
<i>LZTR1</i>	Noonanův syndrom

U chlapce byl diagnostikován 22q11.2 mikroduplikační syndrom o velikosti 2,8 Mb. Fenotypovým projevem bylo opoždění psychomotorického vývoje. Ve většině popsaných případů zahrnující stejnou oblast chromozómu 22 se vyskytovala duplikace o velikosti 3 Mb a

zahrnovala přibližně 40 genů, včetně genu *TBX1*, u kterého se předpokládá, že fenotypové projevy mikroduplikace jsou shodné i při mutaci či deleci daného genu. Mezi nejčastější fenotypové projevy syndromu patří opožděný vývin a růst, mentální retardace, ztráta sluchu, srdeční vady a problémy s chováním a učením. Bylo doporučeno genetické vyšetření biologických rodičů chlapce ke zjištění, zda duplikace vznikla *de novo* či byla zděděna.