

UNIVERZITA PARDUBICE  
FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2025

Strejčková Nelli

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická

Xeroderma pigmentosum

Bakalářská práce

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
Akademický rok: 2024/2025

# ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Nelli Strejčková**  
Osobní číslo: **C23429**  
Studijní program: **B0914P360019 Laboratorní diagnostika ve zdravotnictví**  
Téma práce: ***Xeroderma pigmentosum***  
Téma práce anglicky: ***Xeroderma pigmentosum***  
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

## Zásady pro vypracování

- 1) Vypracujte literární rešerši a podrobnější charakteristiku o onemocnění "*Xeroderma pigmentosum*".
- 2) Definujte téma z genetického a klinického hlediska.
- 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: **20. prosince 2024**  
Termín odevzdání bakalářské práce: **1. července 2025**

**prof. Ing. Petr Němec, Ph.D.** v.r.  
děkan

L.S.

**prof. RNDr. Tomáš Roušar, Ph.D.** v.r.  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2025

## **Prohlašuji:**

Tuto práci 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., autorský zákon, 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. 9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 30.6.2025

Nelli Strejčková v.r.

## **Poděkování:**

Ráda bych poděkovala vedoucí mé bakalářské práce paní Mgr. Lucii Stříbrné, Ph.D., za její odborné vedení, cenné rady a trpělivost během psaní této práce.

Další poděkování patří mé rodině a blízkým za jejich neustálou podporu. Zvláštní poděkování patří mému příteli, který mi byl po celou dobu studií velkou oporou.

## **ANOTACE**

Bakalářská práce se zabývá vzácným onemocněním Xeroderma pigmentosum. Je to genetická porucha, která se projevuje zvýšenou citlivostí na sluneční záření a predispozicí k rozvoji rakoviny kůže. Bakalářská práce je rozdělena do více částí. V první části je popsána historie a epidemiologie tohoto onemocnění, následuje analýza genetických mutací, jejich vliv na buněčné procesy. V další části se práce zaměřuje na klinické projevy a diagnostické metody, které umožní včasné odhalení poruchy. V posledním oddílu se práce věnuje současným terapeutickým přístupům, včetně možností prevence a managementu spojenými se zdravotními komplikacemi.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

Xeroderma pigmentosum, genetika, klinické projevy, vzácné onemocnění, UV záření, gen

## **TITLE**

Xeroderma pigmentosum

## **ANNOTATION**

This bachelor's thesis focuses on the rare disease Xeroderma pigmentosum, a genetic disorder characterized by increased sensitivity to ultraviolet (UV) radiation and a predisposition to the development of skin cancer. The thesis is divided into several sections. The first section describes the history and epidemiology of this condition, followed by an analysis of the genetic mutations and their impact on cellular processes. The next section focuses on the clinical manifestations and diagnostic methods that enable the early detection of the disorder. The final section addresses current therapeutic approaches, including prevention strategies and the management of related health complications.

## **KEYWORDS**

Xeroderma pigmentosum, genetics, clinical manifestations, rare disease, UV radiation, gene

# OBSAH

<b>SEZNAM ILUSTRACÍ, TABULEK, PŘÍLOH.....</b>	<b>9</b>
<b>SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK .....</b>	<b>10</b>
<b>TERMINOLOGIE.....</b>	<b>13</b>
<b>ÚVOD .....</b>	<b>17</b>
<b>1 HISTORIE A EPIDEMIOLOGIE XERODERMA PIGMENTOSUM ...</b>	<b>18</b>
1.1 Historie objevu Xeroderma pigmentosum.....	18
1.2 Výskyt a geografická rozšířenost.....	19
1.3 Vztah mezi dědičností onemocnění a výskytem v populaci.....	21
<b>2 GENETICKÝ PODTEXT.....</b>	<b>23</b>
2.1 Geny spojené s Xeroderma pigmentosum .....	23
2.1.1 Popis jednotlivých genů a jejich funkce .....	23
2.2 Mechanismy oprav DNA .....	24
2.2.1 Role jednotlivých genů v procesu oprav .....	25
2.2.2 Mutace a jejich důsledky .....	26
2.3 Gen <i>XPC</i> a jeho mutace.....	26
<b>3 DĚDIČNOST XERODERMA PIGMENTOSUM .....</b>	<b>27</b>
3.1 Dědičnost jako autosomálně recesivní porucha .....	27
3.2 Genotypy a fenotypy .....	27
3.3 Vztah mezi genotypem a klinickými projevy .....	28
3.4 Možnost genetického poradenství pro rodiny s Xeroderma pigmentosum ....	28
<b>4 KLINICKÉ PROJEVY A DIAGNOSTIKA .....</b>	<b>30</b>
4.1 Příznaky a symptomy .....	30
4.2 Neurologické příznaky .....	31
4.3 Diagnostické faktory .....	31
4.4 Význam včasné diagnostiky .....	32
4.5 Genetické testování a jeho význam .....	32
4.6 Diferenciální diagnostika.....	33
4.7 Dopad onemocnění na každodenní život pacienta .....	34
<b>5 PATOFYZIOLOGIE .....</b>	<b>35</b>

<b>5.1</b>	<b>Mechanismy poškození DNA a následné účinky .....</b>	<b>35</b>
<b>5.2</b>	<b>Vztah Xeroderma pigmentosum s výskytem nádorového onemocnění .....</b>	<b>37</b>
5.2.1	Vztah expozice světelnému záření a nádorových onemocnění .....	38
5.2.2	Vliv UV záření na kožní malignity u pacientů s Xeroderma pigmentosum ...	40
<b>5.3</b>	<b>Ochranné mechanismy kůže .....</b>	<b>41</b>
<b>6</b>	<b>LÉČBA A PÉČE O PACIENTY S XERODERMA PIGMENTOSUM ..</b>	<b>43</b>
<b>6.1</b>	<b>Prevence a ochrana před UV zářením .....</b>	<b>43</b>
<b>6.2</b>	<b>Léčebné možnosti a terapeutické přístupy .....</b>	<b>43</b>
6.2.1	Význam patientských organizací .....	45
<b>7</b>	<b>SOUČASNÝ VÝZKUM A BUDOUCÍ SMĚRY .....</b>	<b>46</b>
<b>7.1</b>	<b>Nové poznatky v oblasti genetiky Xeroderma pigmentosum .....</b>	<b>46</b>
<b>7.2</b>	<b>Experimentální terapie .....</b>	<b>46</b>
<b>7.3</b>	<b>Perspektiva do budoucna .....</b>	<b>46</b>
<b>8</b>	<b>ZÁVĚR .....</b>	<b>48</b>
<b>9</b>	<b>SEZNAM CITOVANÉ LITERATURY .....</b>	<b>50</b>

## SEZNAM ILUSTRACÍ, TABULEK, PŘÍLOH

Obrázek 1: Klinické projevy u pacientů s XP .....	40
Obrázek 2: Pacient s XP oblečený dle doporučení .....	44

## SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

**A–G** – komplementační skupiny A–G

**AMPK** – adenosinmonofosfát – aktivovaná proteinkináza (Adenosine monophosphate activated Kinase)

**ATP** – adenosintrifosfát (Adenosine triphosphate)

**CNS** – centrální nervový systém (Central nervous system)

**CS** – Cockayneův syndrom (Cockayne Syndrome)

**CSA** – gen Cockayenova syndromu A (Cockayne syndrome group A)

**CSB** – gen Cockayenova syndromu B (Cockayne syndrome group B)

**DDB2** – protein vázající poškození DNA 2 (DNA damage binding protein 2)

**DNA** – deoxyribonukleová kyselina (Deoxyribonucleic acid)

**ERCC2** – protein excizní opravy – komplementační skupina 2 (Excision Repair Cross – Complementation Group 2)

**ERCC3** – protein excizní opravy – komplementační skupina 3 (Excision Repair Cross Complementation Group 3)

**GGR** – globální oprava genomu (Global Genome Repair)

**IVS** – intervenující sekvence (Intervening Sequence)

**MD** – lékař (Medical doctor)

**NER** – nukleotidová excizní oprava (Nucleotide excision repair)

**NIH** – národní institut zdraví, USA (National Institutes of Health)

**NMSC** – nemelanomová rakovina kůže (Non-melanoma skin cancer)

**p53** – tumor supresorový protein s molekulovou hmotností přibližně 53 kDa

**PCR** – polymerázová řetězová reakce (Polymerase chain reaction)

**POLH** – polymeráza eta – lidský gen (Polymerase DNA directed, eta)

**RNA** – ribonukleová kyselina (Ribonucleic acid)

**ROS** – reaktivní kyslíkové druhy

**RT-PCR** – reverzně transkriptázová polymerázová řetězová reakce (Reverse transcription polymerase chain reaction)

**SPF** – ochranný sluneční faktor (Sun Protection Factor)

**TCR** – transkripčně spřažená oprava (Transcription-Coupled Repair)

**TTD** – Trichothiodystrofie (TrichothioDystrophy)

**TTD-A** – Trichothiodystrofie skupina A (Trichothiodystrophy group A)

**TTD-B** – Trichothiodystrofie skupina B (Trichothiodystrophy group B)

**TTD-C** – Trichothiodystrofie skupina C (Trichothiodystrophy group C)

**UDS** – neplánovaná syntéza DNA (Unscheduled DNA Synthesis)

**UV** – ultrafialové záření (Ultraviolet)

**UVB** – ultrafialové záření typu B (Ultraviolet B radiation)

**XP** – Xeroderma pigmentosum

**XP Variant** – varianta Xeroderma pigmentosum, označovaná také jako XP-V

**XP-A** – Xeroderma pigmentosum A (jedna z forem onemocnění)

**XP-B** – Xeroderma pigmentosum B (jedna z forem onemocnění)

**XP-C** – Xeroderma pigmentosum C (jedna z forem onemocnění)

**XP-D** – Xeroderma pigmentosum D (jedna z forem onemocnění)

**XP-E** – Xeroderma pigmentosum E (jedna z forem onemocnění)

**XP-F** – Xeroderma pigmentosum F (jedna z forem onemocnění)

**XP-V** – Xeroderma pigmentosum Variant (variantní forma onemocnění)

**XPA** – Xeroderma pigmentosum skupina A (Xeroderma pigmentosum Group A)

**XPB** – Xeroderma pigmentosum skupina B (Xeroderma pigmentosum Group B)

**XPC** – Xeroderma pigmentosum skupina C (Xeroderma pigmentosum Group C)

**XPD** – Xeroderma pigmentosum skupina D (Xeroderma pigmentosum Group D)

**XPE** – Xeroderma pigmentosum skupina E (Xeroderma pigmentosum Group E)

**XPF** – Xeroderma pigmentosum skupina F (Xeroderma pigmentosum Group F)

***XPF/ERCC4*** – Xeroderma pigmentosum skupina F (Xeroderma pigmentosum group F) /

čtvrtá skupina excizní opravy s křížovým doplněním (Excision Repair Cross -  
Complementation Group four)

***XPG*** – Xeroderma pigmentosum skupina G (Xeroderma pigmentosum Group G)

***XPG/ERCC5*** – Xeroderma pigmentosum skupina G (Xeroderma pigmentosum group G) /

pátá skupina excizní opravy s křížovým doplněním (Excision Repair Cross -  
Complementation Group five)

(zdroj: online Velký lékařský slovník <http://lekarske.slovníky.cz>)

## TERMINOLOGIE

**Abnormalita** – odchylka od normálního stavu nebo struktury

**Aktinické paprsky** – ultrafialové (UV) záření způsobující poškození kůže

**Alela** – varianta genu na určitém místě chromozomu

**Apoptóza** – programovaná buněčná smrt, důležitá pro udržení tkáňové rovnováhy

**Autofagie** – proces, při kterém buňky odstraňují poškozené molekuly a organely

**Autosomálně recesivní dědičnost** – způsob dědičnosti, kdy je nutné zdědit mutaci od obou rodičů, aby se nemoc projevila

**Bazocelulární karcinom** – nejběžnější typ rakoviny kůže, který také může vzniknout v důsledku genetických mutací způsobených poškozením DNA

**Cytoplazma** – vnitřní prostředí buňky mimo jádro, kde probíhá mnoho metabolických procesů

**Defekt** – porucha nebo poškození struktury či funkce

**Defekt oprav DNA** – porucha v mechanismech opravy DNA, která zvyšuje riziko mutací

**Delece** – typ mutace, při níž dojde ke ztrátě části DNA sekvence

**Dermatologická manifestace** – kožní projevy nemoci

**Dimer** – molekula složená ze dvou identických nebo podobných podjednotek (monomerů), které jsou kovalentně nebo nekovalentně spojené

**Dimer pyrimidinů** – poškození DNA způsobené UV zářením, kdy se dvě sousední pyrimidinové báze spojí a vytvoří dimery

**DNA ligáza** – enzym, který spojuje jednotlivé části DNA během opravy

**DNA Polymeráza** – enzym odpovědný za syntézu DNA nebo RNA

**DNA reparace** – buněčné mechanismy opravující poškozenou DNA

**Elastin** – protein, který umožňuje pružnost a elasticitu kůže

**Endogamie** – označuje reprodukci nebo uzavírání sňatků uvnitř omezené skupiny, což zvyšuje riziko výskytu recesivních genetických poruch.

**Endonukleáza** – enzym, který štěpí DNA na specifických místech, aby odstranil poškozené části

**Epidemiologie** – vědní obor zkoumající výskyt a šíření nemocí v populaci

**Epidermis** – vnější vrstva kůže

**Evaginace** – je proces vychlípění nebo vyklenujícího se výčnělku tkáně z její normální polohy

**Excisní oprava DNA** – mechanismus, při němž buňka odstraní a nahradí poškozené segmenty DNA

**Exon** – kódující oblast genu

**Expresse genu** – proces, při kterém se genetická informace přepisuje do RNA a bílkovin

**Fenotyp** – soubor pozorovatelných znaků organismu, ovlivněný genetikou i prostředím

**Fotoaging** – proces stárnutí pleti vlivem UV záření, zahrnující vrásky, ztrátu elasticity, jemné linky a solární elastózu

**Fotodermatóza** – kožní onemocnění způsobené citlivostí na světlo

**Fotodynamická terapie** – léčba využívající světlo k aktivaci fotosenzitivních látek

**Fotofobie** – světloplachost.

**Fotosenzitivita** – zvýšená citlivost kůže na UV záření

**Gen** – úsek DNA nesoucí informaci pro tvorbu určité bílkoviny

**Genetická heterogenita** – situace, kdy stejná nemoc může být způsobena různými genetickými mutacemi

**Genetická predispozice** – zvýšená pravděpodobnost výskytu nemoci na základě dědičných faktorů

**Genetické onemocnění** – nemoc způsobená mutací v DNA

**Genomická nestabilita** – zvýšená míra genetických změn v buňkách, která může vést

**Genotyp** – genetická výbava jedince.

**Gonády** – pohlavní žlázy (varlata u mužů, vaječníky u žen)

**Helikáza** – enzym, který rozplétá šroubovici DNA, aby umožnil přístup dalších enzymů k poškozeným částem DNA. Je to protein, který se pohybuje podél fosfodiesterových vazeb nukleové kyseliny. Helikáza rozděluje DNA do dvou vláken, která jsou izolovaná

**Hematoporfyrin** – látka používaná ve fotodynamické terapii k léčbě nádorů

**Heterogenní onemocnění** – nemoc s různorodými příčinami nebo projevy

**Histologické změny** – mikroskopické změny ve tkáních, často spojené s nemocí

**Hyperpigmentace** – zvýšené zbarvení kůže.

**Hypoplazie** – nedostatečný vývoj tkáně nebo orgánu

**Chromozom** – struktura nesoucí genetickou informaci v jádře buňky

**Chromozomální nestabilita** – zvýšená náchylnost chromozomů k poruchám, což vede k mutacím a rakovině

**Introny** – nekódující oblasti genu

**Kancerogeneze** – proces vzniku rakoviny

**Keratitida** – zánět rohovky

**Keratoakantom** – rychle rostoucí benigní nádor kůže.

**Keratokonjunktivitida** – zánět rohovky a spojivek

**Konjunktivitida** – zánět spojivek

**Konsanguinita** – příbuzenský sňatek nebo pokrevní příbuznost mezi rodiči

**Kožní malignity** – zhoubné nádory kůže

**Kožní melanom** – typ rakoviny kůže, který je spojen s poškozením DNA způsobeným UV zářením, a jeho výskyt je výrazně zvýšen u pacientů s XP

**Langerhansovy buňky** – imunitní buňky v epidermis, podílející se na ochraně proti infekcím a poškozením

**Lentiginy** – jsou drobné, ostře ohraničené pigmentové skvrny na kůži.

**Léze** – poškození nebo patologická změna tkáně

**Makuly** – malé, ploché skvrny na pokožce nebo sliznici, které nevystupují nad povrch, ale mají jinou barvu než okolní tkáň

**Malignita** – zhoubné onemocnění charakterizované nekontrolovaným růstem buněk

**Melanin** – pigment produkovaný melanocyty, který chrání kůži před UV zářením

**Melanocyty** – buňky produkující melanin, pigment zodpovědný za ochranu proti UV záření

**Melanom** – agresivní typ rakoviny kůže vycházející z melanocytů

**Mutace** – změna v DNA, která může vést k onemocnění

**Nádory kůže** – různé typy kožních nádorů, benigních i maligních

**Nanismus** – malý vzrůst způsobený genetickými nebo hormonálními faktory

**Neurodegenerace** – zhoršující se postižení nervového systému.

**Nukleotidová excizní oprava (NER)** – mechanismus opravy poškození DNA způsobeného UV zářením

**Onkogen** – gen, který při mutaci podporuje vznik nádorů.

**Poikilodermie** – změna zabarvení a struktury kůže, často spojená s chronickým UV poškozením

**Prevalence** – počet případů nemoci v populaci k určitému okamžiku

**Prognóza** – předpokládaný vývoj onemocnění

**Progresivní** – označení pro onemocnění, které se postupně zhoršuje

**Pyrimidin** – Typ dusíkaté báze přítomný v nukleových kyselinách DNA a RNA. Mezi pyrimidinové báze patří cytosin (C), thymin (T) v DNA a uracil (U) v RNA. Jejich struktura je založena na jednoruhovém heterocyklickém kruhu

**Recesivní mutace** – mutace, která se projeví pouze při přítomnosti dvou kopií mutovaného genu

**Reparační mechanismus** – soubor buněčných procesů opravujících DNA

**Report** – odborná zpráva shrnující výzkumné nebo klinické výsledky

**Rizikový faktor** – faktor zvyšující pravděpodobnost vzniku onemocnění

**Solární elastáza** – poškození elastinových vláken v pokožce způsobené dlouhodobým vystavením UV záření, což vede ke ztrátě pružnosti pleti

**Telomery** – oblasti koncových chromozomů, které chrání genetickou informaci, jejichž zkrácení je spojeno s předčasným stárnutím buněk

**Translace do klinické praxe** – přenos vědeckých poznatků do medicíny

**Tumor supresorové geny** – geny, které zabraňují nekontrolovanému dělení buněk a vzniku nádoru

**Xeróza** – je lékařský termín pro abnormálně suchou pleť. Označení pochází z řeckého slova „xero“ neboli suchý

(zdroj: online Velký lékařský slovník <http://lekarske.slovníky.cz>)

## ÚVOD

Xeroderma pigmentosum (XP) představuje vzácné geneticky podmíněné onemocnění, pro které je typická výrazná nesnášenlivost ultrafialového záření. Nemoc postihuje především kůži a oči, přičemž první příznaky se objevují již v raném dětství – často jde o neobvykle silnou reakci na slunce, následovanou pigmentovými změnami a suchostí kůže v exponovaných oblastech.

Toto onemocnění je spojeno s mimořádně vysokým rizikem vzniku kožních nádorů, které se mohou objevit již v dětském věku. Některé formy XP navíc vedou k postupnému rozvoji neurologických obtíží, jako jsou poruchy sluchu, pohybu či intelektu. Geneticky lze XP rozdělit do několika skupin, které se liší podle typu mutace a závažnosti klinického průběhu.

Vzhledem k závažným klinickým dopadům, které výrazně ovlivňují kvalitu života pacientů, vyžaduje XP specifický přístup k diagnostice, léčbě i dlouhodobému sledování. Porozumění molekulárním mechanismům, genetickým variantám a klinickému obrazu onemocnění je zásadní pro jeho včasné rozpoznání a adekvátní management.

Tato bakalářská práce se zaměřuje na komplexní přehled XP z genetického i klinického hlediska. Cílem je analyzovat současné poznatky o genech zodpovědných za opravu DNA, shrnout dostupné diagnostické a terapeutické možnosti a přispět tak k hlubšímu porozumění onemocnění s využitím v laboratorní diagnostice a klinické praxi.

Bakalářská práce je rozdělena do několika tematických celků. Úvodní část obsahuje definici XP, vysvětlení významu a stanovení cíle práce. Následující kapitoly se věnují molekulárním a genetickým aspektům onemocnění, včetně popisu mechanismu opravy DNA a přehledu genů, jejichž mutace jsou s tímto onemocněním spojeny. Další část je zaměřena na klinický obraz XP, popis jednotlivých forem onemocnění a diagnostické možnosti.

# 1 HISTORIE A EPIDEMIOLOGIE XERODERMA PIGMENTOSUM

## 1.1 Historie objevu Xeroderma pigmentosum

XP je vzácné autozomálně recesivní onemocnění, které se projevuje přecitlivělostí na sluneční záření. Historie tohoto onemocnění sahá až do 19. století, kdy jej poprvé popsal dermatolog Moriz Kaposi ve Vídni kolem roku 1878. Kaposi ve spolupráci se svým tchánem Ferdinandem Hebrou zaznamenal u několika pacientů změny na kůži, které nazval „parchmentová pleť“. Tento termín popisuje suchost, tenkost a vrásnění epidermy, dále mřížkovitou pigmentaci a dilatace cév, což ukazuje na příznaky poikilodermie. Kaposi rovněž rozlišoval různé druhy pigmentových lézí, mezi které patřily např. tmavě hnědé skvrny připomínající pihy, jež byly jiného charakteru než běžné pihy. Kromě kožních příznaků popsal také výskyt nádorových útvarů, z nichž některé měly charakteristický vzhled hruškovitého tvaru a červené barvy, což vyvolalo jeho zmatení. Jeho výzkum vedl k prohlášení, že k této nemoci nemá více poznatků: „*Nemám již víc, co bych řekl k této podivné nemoci.*“ (Rao, 2009)

O téměř 10 let později, v roce 1883, vědec Albert Neisser v Breslau (dnešní Wrocław) popsal pacienty trpící XP, u nichž se rozvinuly i neurologické abnormality, což bylo spojeno s progresivní neurologickou degenerací, která začínala ve druhé dekádě života (DiGiovanna a Kraemer, 2012). Dnes je známo, že u přibližně 25 % pacientů s XP v USA dochází k progresivnímu neurologickému poškození. V roce 1878 RW Taylor, MD, v USA, informoval o prvních případech tohoto onemocnění, které byly zachyceny na území Spojených států amerických. Taylor se podílel na výzkumu a v roce 1888 publikoval celkový počet zaznamenaných případů XP po celém světě. Příspěvek na toto téma byl založen na jeho 15letém pozorování a věnoval se především jeho malignitám a prvotním stádiím tohoto onemocnění (DiGiovanna a Kraemer, 2012). Stav porozumění nemoci byl shrnut v reportu z roku 1926, kde bylo napsáno následující (Per, 1926 citováno v DiGiovanna a Kraemer, 2012):

- (1) XP je způsobeno extrémní přecitlivělostí pleti na UV paprsky slunce.
- (2) Tato vrozená nedostatečná odolnost kůže vůči aktinickým paprskům se zdá být závislá na příbuzenském vztahu rodičů.
- (3) Fotodynamické látky v organismu (hematoporfyrin) nemají žádnou roli v patogenezi tohoto onemocnění.
- (4) Aktinické paprsky slunce mají nepochybně nepříznivý vliv na průběh XP.

(5) Preventivní lékařská opatření mají v tomto onemocnění vysokou hodnotu.

Per (1926) také uvedl: „*Přestože byly provedeny podrobné patologické studie tohoto onemocnění, nikdy se mi nepodařilo objasnit nejasnou patogenezi této nemoci*“ (Per, 1926 citováno v DiGiovanna a Kraemer, 2012). O 6 let později od reportu z roku 1926 se podařilo v roce 1932 popsat příznaky XP u tří bratrů ze stejné rodiny. Měli také příznaky mentální retardace, nanismus, hypoplazií gonád a také s progresivní neurologickou degenerací, která se začala projevovat ve dvou letech. Tento fenotyp není běžný a je závažný. Popsali ho dva vědci, de Sanctis a Cacchione. Dále byla poprvé popsána u černocho v Africe v roce 1938 (Loewenthal a Trowell, 1938). U amerického černocho v roce 1940 (King a Hamilton, 1940). V roce 1964 Gartler zaznamenal, že buňky pacientů s XP vykazují hypersenzitivitu vůči UV záření, což vzbudilo zájem o mechanismy, které tento fenomén způsobují. V roce 1968 Cleaver identifikoval defekt v opravě DNA u pacientů s XP, což přispělo k objasnění patogeneze onemocnění. Tento defekt je spojen s poruchami v excizní opravě DNA, mechanismu, který normálně opravuje poškození způsobené UV zářením (Cleaver, 1968). Další výzkumy prokázaly, že buňky XP jsou defektní v excizní opravě DNA, což je klíčový proces pro prevenci poškození DNA způsobeného UV zářením (Reed *et al.*, 1969; Epstein *et al.*, 1970).

Díky těmto objevům bylo možné identifikovat různé formy XP, které se liší podle typu genetických mutací. V roce 1972 byla poprvé popsána varianta XP, která má určité schopnosti opravy DNA, označována jako „*XP Variant*“ (Cleaver, 1972). Výzkumy také ukázaly, že různé typy mutací vedou k různým klinickým projevům a byly identifikovány různé komplementační skupiny, které se liší v typu genetických defektů. Tyto komplementační skupiny (A–G) byly charakterizovány a přiřazeny specifickým genům zodpovědným za jednotlivé formy onemocnění (Kraemer *et al.*, 1975 a, b; Arase *et al.*, 1979).

Pokračující výzkum a pokroky v molekulární biologii umožnily identifikovat specifické geny odpovědné za různé formy XP, včetně genů *XPA*, *XPB/ERCC3*, *XPC*, *XPD/ERCC2*, *XPE/DDB2*, *XPF/ERCC4*, *XPG/ERCC5* a XP variant (DiGiovanna a Kraemer, 2012).

## 1.2 Výskyt a geografická rozšířenost

Nejvyšší prevalence onemocnění XP byla zaznamenána na Komorských ostrovech, zejména na ostrově Anjouan, kde bylo diagnostikováno 32 pacientů s XP (Mahfoudh *et al.*, 2021). Tito

pacienti mají specifickou mutaci v genu *XPC* (IVS 12-1G>C), která vede k absenci XPC proteinu a souvisí s dlouhodobou genetickou izolací (Sarasin, 2019).

Genetická analýza odhalila, že tato mutace pochází z bantuovské populace východní Afriky, která migrovala na Komorské ostrovy mezi 7. – 10. stoletím. Původně se XP vyskytovalo na více ostrovech souostroví, avšak historické faktory, jako např. arabský obchod s otroky a následné přesuny obyvatel, vedly k izolaci některých skupin v horských oblastech Anjouanu. Tato izolace přispěla k vysokému výskytu příbuzenských sňatků a tím i fixaci mutace zkrat' tov populaci. Genetické analýzy Y chromozomu ukázaly, že mužská linie XP pacientů pochází převážně z určité části africké populace, přičemž některé běžné haploskupiny v běžné populaci Komorských ostrovů nebyly mezi XP pacienty nalezeny. Tento fakt naznačuje, že nemoc

se rozšířila mezi potomky malého počtu heterozygotních předků, kteří se v minulosti usadili na Anjouanu (Sarasin, 2019).

Všechny rodiny pacientů s XP na Komorských ostrovech pocházejí pouze z ostrova Anjouan, přestože původní migrace zahrnovala celé souostroví. Tento geograficky specifický výskyt je pravděpodobně důsledkem několika faktorů: nízkého počtu heterozygotních nositelů mutace, kteří se dostali na ostrovy a izolace obyvatel Anjouanu v horských oblastech během arabských nájezdů. Populace v těchto izolovaných oblastech byla dlouhodobě uzavřená a vykazovala nízkou genetickou výměnu s ostatními komunitami, což vedlo ke zvýšené konsangvinitě a přenosu mutace v rámci populace. Tento vývoj je v souladu s odhadem stáří mutace na přibližně osm set let, což odpovídá době příchodu Arabů na Komorské ostrovy a následné izolaci místních komunit (Sarasin 2019).

Kromě Komorských ostrovů bylo zvýšené zastoupení XP zaznamenáno také v Japonsku, Severní Africe a na Středním východě, kde se nemoc vyskytuje častěji než v Evropě nebo Severní Americe (DiGiovanna a Kraemer, 2012). Např. v Japonsku je XP diagnostikováno u přibližně jeden z 22 000 novorozenců, zatímco v Evropě a USA je prevalence výrazně nižší, přibližně jeden z 1 000 000 narozených dětí (Moriwaki *et al.*, 2017). Tento rozdíl může být způsoben genetickými faktory i kulturními praktikami, které ovlivňují sňatkovou strukturu populace. V současnosti část pacientů z Anjouanu žije na francouzském ostrově Mayotte, kde mají lepší přístup ke zdravotní péči. Přesto jejich genetický původ směřuje zpět k izolované komunitě na Anjouanu, kde nemoc přetrvává kvůli historickým i sociokulturním faktorům (Sarasin, 2019).

Ve specifickém geografickém kontextu Japonska je výskyt XP vzácný, přičemž se odhaduje, že na 22 000 lidí připadá přibližně jeden případ tohoto onemocnění. Tento výskyt je však ve srovnání se západními zeměmi, kde se vyskytuje pouze jeden případ na 1 000 000 obyvatel, relativně vyšší. V Japonsku je více než polovina pacientů s XP diagnostikována s typem XP-A, který se vyznačuje nejzávažnějšími kožními a neurologickými příznaky. Dále následuje XP-V, variantní forma, která se projevuje pouze kožními symptomy. Další podtypy zahrnují XP-D (8 %), XP-F (7 %) a XP-C (4 %) (Moriwaki *et al.*, 2017).

### 1.3 Vztah mezi dědičností onemocnění a výskytem v populaci

Jak je již zmiňováno i v předchozích kapitolách, tak XP je geneticky podmíněné onemocnění, které je způsobeno mutacemi v genech zodpovědných za opravu DNA, přičemž mutace jsou přenášeny autosomálně recesivně. To znamená, že pro vznik onemocnění musí být přítomny dvě mutované alely recesivního genu – jedna od každého z rodičů. Dědičnost tohoto onemocnění zajišťuje, že pouze osoby, které zdědí mutaci od obou rodičů, vykazují klinické symptomy, zatímco nositelé jedné mutované alely, tzv. heterozygoti, zůstávají většinou bez příznaků, ale jsou přenašeči této genetické chyby (Di Giovanna a Kraemer, 2012; Moriwaki *et al.*, 2017). Tato charakteristika dědičnosti významně přispívá k širokému rozšíření mutace v populaci, často bez viditelného onemocnění v rodinách (Lehmann *et al.*, 2011). Tento genetický model vysvětluje, proč se XP může v populaci dlouhou dobu nepozorovaně šířit, aniž by byla nemoc diagnostikována (Doubaj *et al.*, 2012).

Výskyt XP je ovlivněn nejen genetickými faktory, ale i regionálními a kulturními charakteristikami. Výskyt XP je v některých oblastech světa, jako jsou některé oblasti Blízkého východu, Severní Afriky nebo některé izolované komunity, podstatně vyšší. Důvodem je častější výskyt příbuzenských sňatků v těchto regionech, (Viz–kap. 1.2), což zvyšuje pravděpodobnost, že se setkají dva přenašeči stejné mutace. Tato skutečnost ukazuje na důležitost genetického poradenství a prenatální diagnostiky, zejména v oblastech s vyšší mírou endogamie, kde je vyšší pravděpodobnost přenosu autosomálně recesivních onemocnění (Doubaj *et al.*, 2012).

Z hlediska genetické variability jsou rozlišovány různé typy XP (XP-A až XP-G a XP-V), přičemž každý z těchto typů je spojen s mutacemi v jiném genu a projevuje se různými klinickými příznaky. Některé formy XP jsou častější a lépe studované, jiné jsou vzácné

a vyskytují se spíše ve specifických geografických nebo etnických skupinách (Lehmann *et al.*, 2011). Variabilita v klinických příznaků i genetických defektů je velmi složitá a pro studium onemocnění XP významná.

Např. na ostrově Anjouan byla u většiny pacientů s XP identifikována mutace v genu *XPC*, která má původ v bantuovské populaci z východní Afriky. Historická izolace a kulturní faktory, včetně omezené genetické výměny s okolními komunitami, přispěly k vysoké prevalenci XP v této oblasti (Sarasin, 2019).

Na populační úroveň výskytu XP má vliv i biologický fakt, že přenašeči této mutace nezpůsobují u sebe klinické symptomy a tím mohou neúmyslně předávat mutaci dál. Zatímco klinické příznaky (např. vysoká fotosenzitivita, rakovina kůže) vedou k rychlému zkrácení délky života pacientů, přenašeči této mutace mohou žít běžně dlouhý život, čímž se zvyšuje pravděpodobnost jejího přenosu do dalších generací (Lehmann *et al.*, 2011).

Z epidemiologického hlediska je důležitá i dostupnost genetických testů a prenatální diagnostiky především v oblastech, kde není genetické testování běžně dostupné. Díky tomu lze včas odhalit riziko přenosu XP a nabídnout páru možnosti, jak této nemoci předejít, např. pomocí preimplantační diagnostiky. Pokud v některých regionech není dostatečný přístup k těmto moderním diagnostickým metodám, může zůstat onemocnění nerozpoznáno a pokračovat v generacích, což významně ovlivňuje epidemiologickou situaci (Jan *et al.*, 2011).

Zajímavým zjištěním z některých epidemiologických studií je, že některé mutace vedoucí ke vzniku XP mohou zůstat v populaci dlouhodobě skryté – tedy bez přítomnosti klinických příznaků – a odhalí se až ve chvíli, kdy se v populaci náhodně setkají dva přenašeči. Tento jev ilustruje genetickou „tichost“ autosomálně recesivních onemocnění, která může vést k nečekaným případům onemocnění v rodinách bez předchozí známé anamnézy XP (Parshad, 1990).

## 2 GENETICKÝ PODTEXT

### 2.1 Geny spojené s Xeroderma pigmentosum

Hlavní geny spojené s onemocněním XP zahrnují *XPA*, *XPC*, *XPB*, *XPD*, *XPG*, *XPE*, *XPF* a další, přičemž každý z těchto genů hraje klíčovou roli v procesu opravy poškozené DNA, který je nezbytný pro zachování genetické stability buněk. Tyto geny kódují proteiny, které se podílejí na několika kritických fázích opravného mechanismu, jako je detekce poškozené DNA, excize poškozených částí DNA a její následná syntéza. Proces opravy DNA je zásadní pro odstranění genetických změn způsobených různými faktory, zejména UV zářením, které je hlavním faktorem způsobujícím poškození DNA u pacientů s XP.

Funkce těchto genů je klíčová nejen pro detekci a odstranění poškozené DNA, ale také pro zajištění správného fungování celého mechanismu opravy, který umožňuje zachování integrity genomu. Když dojde k mutacím v těchto genech, schopnost buňky opravit poškozenou DNA je výrazně narušena. Tyto genetické mutace mají za následek, že buňky nejsou schopny adekvátně reagovat na UV poškození DNA, což přispívá k rozvoji kožních nádorů i při minimálním vystavení slunečnímu záření (Martens *et al.*, 2021).

#### 2.1.1 Popis jednotlivých genů a jejich funkce

Geny spojené s onemocněním XP jsou nezbytné pro opravu DNA po poškození způsobeném UV zářením, což je proces, který chrání buňky před genetickými mutacemi. Jeden z těchto genů je *XPA*, který je nezbytný pro rozpoznání poškozené DNA a iniciaci opravných procesů. Tento gen kóduje protein, který se podílí na tvorbě opravných komplexů, jež jsou nezbytné pro správnou funkci dalších opravných mechanismů (Rabie *et al.*, 2021).

Další významný gen, *XPC*, kóduje protein, který detekuje poškozenou DNA. *XPC* je součástí globální dráhy opravy nukleotidů NER, která odstraňuje poškozené části DNA. Bez funkčních proteinů *XPC* a *XPA* je schopnost opravit DNA po UV poškození výrazně snížena, což vede k akumulaci genetických mutací a zvyšuje riziko vzniku kožních nádorů (Rabie *et al.*, 2021).

Tyto geny jsou nezbytné pro ochranu buněk před mutacemi způsobenými UV zářením a hrají klíčovou roli v udržování genomové stability, čímž zabraňují vzniku dalších genetických poruch a onemocnění (Rabie *et al.*, 2021).

## 2.2 Mechanismy oprav DNA

Buňky jsou neustále vystavovány různým vnějším i vnitřním faktorům, které mohou poškodit jejich genetický materiál. Mezi nejběžnější příčiny poškození DNA patří UV záření, ionizující záření, chemické látky, volné radikály a chyby během replikace DNA. K tomu, aby byla zachována genetická stabilita a zabránilo se kumulaci mutací, existují vysoce specializované mechanismy opravy DNA (Martens *et al.*, 2021).

Jedním z nejdůležitějších je NER, která je schopna odstranit širokou škálu poškození DNA, včetně dimerů pyrimidinů, které vznikají působením UV záření. Dimer pyrimidinů je jedním z nejběžnějších typů poškození DNA způsobeného UV zářením, kdy se dvě sousední pyrimidinové báze (typicky thymidin) navzájem spojí a vytvoří dimery, které následně blokují normální replikaci DNA (Martens *et al.*, 2021).

Proces NER zahrnuje několik klíčových kroků: nejprve je poškozená oblast DNA rozpoznána specifickými proteiny, které signalizují nutnost opravy. Poté následuje vyštěpení poškozené oblasti DNA pomocí endonukleáz, které odstraní poškozený úsek. Následně je odstraněná část DNA nahrazena novým úsekem, který je syntetizován pomocí DNA polymerázy, a na závěr je opravena oblast spojena ligázou. Tento mechanismus je vysoce efektivní, protože dokáže opravit i složitější poškození, jako jsou křížové propojení mezi vlákny DNA či ztráta nukleové báze. Kromě UV záření NER opravuje i poškození způsobená chemickými látkami, jako jsou některé mutageny, a chyby, které vznikají při replikaci DNA (Martens *et al.*, 2021).

Pokud dojde k poruše v některém z genů zapojených do procesu NER, může to mít závažné důsledky pro genomovou stabilitu. U pacientů trpících XP jsou mutace v genech odpovědných za NER (např. v genech *XPA*, *XPC*, *XPD*, *XPE*, *XPF* nebo *XPG*) způsobeny buď nefunkčností, nebo nedostatečnou aktivitou těchto genů. To vede k poruše mechanismu opravy poškozené DNA a neschopnosti efektivně opravit poškození způsobené UV zářením. Důsledkem je hromadění genetických mutací, které mají za následek zvýšenou predispozici k vzniku kožních nádorů a jiných rakovinových onemocnění, a to již v dětském věku, často i po minimálním vystavení slunečnímu záření. Pacienti s XP tedy vykazují významně zvýšené riziko vzniku kožních melanomů, bazocelulárních karcinomů a dalších typů rakoviny kůže. Tento mechanismus zároveň zdůrazňuje důležitost schopnosti buněk efektivně detekovat a opravit DNA poškození, protože jakákoliv chyba v těchto opravách může vést k závažným onemocněním a předčasnému stárnutí. Důsledky těchto poruch se projevují nejen zvýšeným

výskytem rakoviny, ale i poruchami v jiných biologických procesech, jako je např. zkrácení délky telomer, což přispívá k rychlejšímu stárnutí buněk a zhoršení jejich funkce (Martens *et al.*, 2021).

### 2.2.1 Role jednotlivých genů v procesu oprav

V procesu NER jsou klíčové různé geny, které kódují proteiny zodpovědné za jednotlivé kroky tohoto složitého a vysoce organizovaného opravného mechanismu. Gen *XPA* hraje zásadní roli v počáteční fázi opravy, kdy je poškozená DNA rozpoznána a komplexní struktura opravného mechanismu je stabilizována, což umožňuje další postupné kroky opravy. Bez správné funkce tohoto genu by poškozená DNA nebyla dostatečně identifikována, což by vedlo k neúplné nebo chybné opravě (Martens *et al.*, 2021).

Geny *XPB* a *XPD* kódují helikázy, které se podílejí na rozpletení DNA v oblasti poškození, čímž umožňují další enzymy přístup k poškozené části molekuly. Helikázy jsou tedy nezbytné pro odvinutí šroubovice a usnadnění procesu jejího „čtení“, což je předpoklad pro opravu. Na druhé straně gen *XPC* je klíčovým faktorem v detekci poškození DNA a v zahájení celého opravného procesu. Tento gen se podílí na první fázi rozpoznání konkrétního poškození způsobeného např. UV zářením. Jakmile je poškození identifikováno, další klíčovou funkcí se stává gen *XPG*, který je zodpovědný za štěpení poškozeného vlákna DNA a odstranění defektní části. Tento proces je nezbytný pro odstranění pyrimidinových dimerů, které vznikají po expozici UV záření a které mohou vést k mutacím a poruchám buněčné funkce, pokud nejsou včas opraveny (Martens *et al.*, 2021).

Důležitou roli v tomto procesu hraje spolupráce mezi geny *XPG* a *XPF*, které umožňují efektivní odstranění poškozené DNA a přípravu na rekonstrukci správné sekvence. Bez této kooperace by nebylo možné dokončit proces opravy a obnovit genetickou informaci na původní, nepoškozenou úroveň. Mutace v těchto genech mohou mít vážné důsledky pro integritu genomu. Pokud některý z těchto genů není funkční nebo vykazuje genetické změny, schopnost buňky opravit poškozenou DNA je výrazně snížena. To může vést k hromadění mutací v genomu, což zvyšuje náchylnost k vzniku různých onemocnění, včetně vzniku rakoviny kůže, jako je tomu u pacientů trpících XP (Martens *et al.*, 2021).

XP je genetické onemocnění, které je způsobeno právě defektními geny zapojenými do NER a charakterizuje se abnormální citlivostí na UV záření. Osoby s tímto onemocněním mají mnohem vyšší pravděpodobnost vzniku kožních nádorů a předčasného stárnutí pleti,

což ukazuje, jak klíčová je funkce těchto opravárenských genů pro ochranu před genetickými změnami vyvolanými vnějšími faktory, jako je UV záření (Martens *et al.*, 2021).

### 2.2.2 Mutace a jejich důsledky

XP je způsobeno mutacemi v genech, které jsou zodpovědné za mechanismy opravy DNA. Tyto mutace ovlivňují procesy jako je excize poškozených bází, což vede k neúplné nebo chybné opravě DNA po vystavení UV záření. Tento poškozený genetický materiál může následně vést k rozvoji kožních nádorů, a to jak u pacientů, kteří mají XP, tak i u nositelů (Lehmann *et al.*, 2011). Pokud dojde k mutaci v jednom z těchto genů, může být mechanismus opravy DNA narušen. U pacientů s XP jsou např. mutace nejčastěji nalezeny v genech *XPA*, *XPC*, *XPD*, *XPG*, což vede k vážným problémům, jakými jsou genetické poruchy a zvýšené riziko vzniku rakoviny kůže. Gen *XPA* je např. zásadní pro zahájení opravy DNA, zatímco *XPC* a *XPD* se podílejí na rozpoznávání poškození DNA (Martens *et al.*, 2021).

### 2.3 Gen *XPC* a jeho mutace

U pacientů s XP patří patogenní varianty v genu *XPC* mezi nejčastější příčiny tohoto onemocnění. Gen *XPC* je klíčový pro opravu poškození DNA v rámci globální genomové opravy (GGR), která zajišťuje odstranění poškození v neaktivních oblastech genomu. Mutace v tomto genu často vedou ke vzniku nefunkčního nebo zkráceného proteinu, čímž je výrazně narušena schopnost opravy DNA (Rivera-Begeman, 2007).

U sledované pacientky byly identifikovány dvě varianty: jedna způsobuje chybný sestřih RNA, druhá představuje delecí 13 nukleotidů v jednom z exonů. Obě mutace vedou k předčasnému ukončení tvorby funkčního proteinu. Další analýza známých genů spojených s XP (*XPA*, *XPD*, *XPV*) neodhalila žádné patogenní varianty, pouze běžné neškodné polymorfismy (Rivera-Begeman, 2007).

### 3 DĚDIČNOST XERODERMA PIGMENTOSUM

#### 3.1 Dědičnost jako autosomálně recesivní porucha

XP se dědí podle autosomálně recesivního vzoru. To znamená, že pro vznik tohoto onemocnění je nezbytné, aby jedinec obdržel mutované kopie příslušného genu od obou rodičů. Pokud má jeden rodič mutaci v genu, dítě, které zdědí tuto mutaci pouze od jednoho z rodičů, bude nositelem bez klinických příznaků a nebude mít žádné zdravotní problémy. K tomu, aby se nemoc projevila, musí dítě zdědit mutaci v obou alelách daného genu. V takovém případě je pravděpodobnost, že onemocnění postihne potomka, ve všech případech stejná, ať už jde o první, druhé nebo třetí dítě. I když jsou rodiče nositeli, kteří nemají příznaky onemocnění, mohou toto onemocnění předávat další generaci. Tento typ dědičnosti zajišťuje, že ve zasažených rodinách je větší pravděpodobnost, že nemoc bude přecházet mezi potomky, pokud oba rodiče jsou nositeli mutace (Lehmann *et al.*, 2011).

Pochopení autosomálně recesivní dědičnosti je klíčové pro pochopení šíření nemoci v populaci a umožňuje stanovit riziko pro budoucí generace. V rodinách, kde jsou přítomny genetické mutace spojené s XP, je také nezbytné, aby rodiče podstoupili genetické poradenství. To jim pomůže vyhodnotit pravděpodobnost přenosu mutace na jejich děti a naplánovat další kroky v prevenci (Lehmann *et al.*, 2011).

#### 3.2 Genotypy a fenotypy

Genotypy spojené s XP vedou k rozsáhlé variabilitě klinických projevů onemocnění. Tato variabilita je důsledkem různých genetických mutací, které ovlivňují schopnost těla opravovat poškozenou DNA. Mutace v klíčových genech, jako jsou *XPA*, *XPC*, *XPD*, *XPG*, *XPE* a *XPF*, mají zásadní vliv na funkci NER, která je klíčová pro opravu poškozené DNA po expozici UV záření (Cleaver, 2012).

Tyto genetické defekty mohou vést k oslabení nebo úplné ztrátě schopnosti opravit poškozenou DNA, což následně způsobuje akumulaci genetických mutací a dramaticky zvyšuje riziko vzniku rakoviny kůže a dalších zdravotních komplikací, včetně neurodegenerativních problémů (Tamura *et al.*, 2010).

Fenotypy spojené s různými mutacemi mohou vykazovat širokou škálu klinických příznaků. Někteří pacienti mohou trpět především kožními problémy, jako jsou nadměrné spáleniny od slunce, zvýšené riziko výskytu rakoviny kůže a obecná citlivost na UV záření. U jiných pacientů mohou být kromě kožních příznaků přítomny i neurologické problémy, včetně mentální retardace, ztráty sluchu a postižení zraku (Tamura *et al.*, 2010).

Tato rozmanitost fenotypových projevů ukazuje, jak významnou roli hraje konkrétní genetická mutace v určení závažnosti onemocnění. Variace v genech, které jsou odpovědné za opravu DNA, určují, jak silně bude pacient postižen a jaké další komplikace se mohou objevit v průběhu života (Tamura *et al.*, 2010).

### **3.3 Vztah mezi genotypem a klinickými projevy**

Vztah mezi genotypem a klinickými projevy XP je přímo závislý na typu mutace v určitém genu. U pacientů, kteří mají specifické mutace v genech *XPA*, *XPC*, *XPD* a *XPB*, je větší pravděpodobnost, že se u nich projeví závažnější forma onemocnění s výraznými kožními příznaky a vysokým rizikem vzniku kožních rakovin. Naopak, mutace v genech *XPG* mohou být spojeny s mírnějším průběhem, kdy se projeví pouze kožní symptomy bez přítomnosti neurologických problémů (Martens *et al.*, 2021).

Tento vztah ukazuje, jak klíčovou roli hraje genetické pozadí pacienta při určování průběhu onemocnění a závažnosti příznaků. Včasná diagnostika a genetické testování jsou nezbytné pro stanovení správné prognózy. Pokud je známa konkrétní mutace, lékaři mohou přizpůsobit léčbu a preventivní opatření, která mohou pacientovi pomoci minimalizovat riziko dalších zdravotních komplikací. V některých případech může být také nutné poskytnout komplexní neurologickou péči, zejména u pacientů, kteří vykazují neurologické příznaky (Martens *et al.*, 2021).

### **3.4 Možnost genetického poradenství pro rodiny s Xeroderma pigmentosum**

Genetické poradenství je nezbytným nástrojem pro rodiny, u kterých se vyskytuje generační zátěž onemocněním jako je právě XP, protože nabízí cenné informace o genetických rizicích a možnostech reprodukce. U rodin, kde byla diagnóza XP potvrzena, může být doporučeno provedení genetického testování. Tímto testováním je možné zjistit, zda jsou rodiče nositeli

mutací, které by mohly být přeneseny na jejich potomky. Pokud jsou oba rodiče nositeli takové mutace, genetické poradenství může poskytnout rodinám podrobnosti o rizicích pro budoucí generace a doporučit kroky, které mohou snížit pravděpodobnost přenosu onemocnění. Takové poradenství může např. zahrnovat metody, jako je preimplantační genetická diagnostika, která umožňuje selekci embryí bez mutace pro následnou implantaci, čímž se výrazně snižuje riziko přenosu této dědičné poruchy (Cleaver, 2012).

Genetické poradenství pro rodiny s XP má také velký význam ve vztahu k prevenci vzniku kožních nádorů, které jsou u těchto pacientů časté. Součástí poradenství jsou důležité pokyny týkající se životního stylu, jako je pravidelná kontrola pokožky, vyhýbání se slunečnímu záření a používání ochranných prostředků proti UV záření. Včasná detekce kožních nádorů a jiných malignit je klíčová pro zajištění lepší prognózy a zlepšení celkové kvality života pacientů. Kromě toho je důležité informovat pacienty o možnostech monitorování zdraví a časné intervence, která může výrazně zlepšit šance na dlouhodobou kontrolu nad nemocí (Tamura *et al.*, 2010).

## 4 KLINICKÉ PROJEVY A DIAGNOSTIKA

### 4.1 Příznaky a symptomy

Klinické příznaky XP zahrnují předčasné stárnutí kůže, vznik pih a časté kožní nádory. Osoby s XP jsou obvykle náchylné k rakovině kůže již od dětství, a to i při minimální expozici slunečnímu záření. Diagnóza XP se obvykle stanoví na základě klinických projevů a genetických testů, které identifikují mutace v příslušných opravách DNA genech (Lehmann *et al.*, 2011).

Mezi prvotní příznaky XP patří extrémní precitlivělost na sluneční záření, a to může trvat mnoho dní až několik týdnů. Příznaky jako takové se objeví u zhruba 60 % pacientů. Občas se tato reakce na sluneční záření zamění s jiným onemocněním, jako je např. celulitida nebo impetigo. Reakce se objevuje už v prvních týdnech života a zbývajících 40 % pacientů nemusí mít zcela žádné příznaky (Lehmann *et al.*, 2011).

U pacientů trpících XP se projevuje poškození očí v důsledku nadměrného vystavení UV záření. Toto záření zasahuje především přední segmenty oka, což vede k různým problémům a patologickým změnám v očích. Mezi nejběžnější symptomy patří xeróza spojivky, což je vysušení a ztlustění spojivky, dále suchost rohovky, která může vést k její poruše a dalším komplikacím. U pacientů se mohou objevit také záněty, jako je konjunktivitida a keratitida, tedy záněty spojivky a rohovky, které mohou způsobit nepříjemné pocity a zhoršení zraku. V některých případech dochází k evaginaci rohovky, při níž rohovka vyčnívá nebo se vydouvá a může se rozvinout také vřed rohovky – závažný stav ohrožující zrak. Dalším problémem je snížená produkce slz, vedoucí k suchým očím a zhoršení komfortu při pohybu očí, což může při neřešení způsobit další komplikace (Moriwaki *et al.*, 2017).

Často je také přítomna fotofobie. Pokud je zanedbávána terapie a celkově ochrana kůže u těchto pacientů, může docházet ke stárnutí kůže, suchosti pokožky a k jejímu zdrsnutí. Následně se již přítomné lentiginy zvyšují ve svém počtu a začínají tmavnout, takže jsou hůře rozpoznatelné a je velmi obtížné je klinicky rozpoznat od plochých pigmentovaných seboroických bradavic. Dále se mezi lentiginami začnou vytvářet hypopigmentové makuly. Jelikož jsou tyto projevy vznikají pouze s expozicí UV záření, tak jsou zcela závislé na míře expozice slunečního záření. Dále jsou také závislé na typu kůže pacienta a také na stupni ochrany kůže. Mezi jednotlivci se tak příznaky mírně liší a každý z nich může mít odlišné

příznaky. Pokud tedy není kůže dostatečně chráněna, může se také objevovat zrychlené foto-stárnutí, oblasti s hypo – a hyperpigmentací, bradavičnaté léze, malignity melanocytů a keratinocytů in situ. Nakonec to může dojít až ke vzniku vícečetných bazocelulárních a invazivním spinocelulárním karcinomům. Občasně se objeví i melanomy. Musíme brát také v potaz i přesnou povahu mutace a neznámé faktory (Lehmann *et al.*, 2011).

#### **4.2. Neurologické příznaky**

Celkově 20–30 % pacientů trpí neurologickými problémy v závislosti na tomto onemocnění. Dále mohou vykazovat i intelektuální deficity. Čas nástupu se může přibližně lišit od dvou let věku do věku středního (Lehmann *et al.*, 2011).

V Japonsku trpí přibližně všichni pacienti s XP-A (což tvoří téměř 100 % těchto pacientů) a asi 10 % pacientů s XP-D progresivní centrální i periferní neurodegenerací, která neustále zhoršuje jejich neurologický stav. U dětí s XP-A, které vykazují nejvážnější formu nemoci, se první známky opožděného vývoje objevují průměrně kolem tří a půl měsíců věku. Děti začínají vykazovat zpoždění ve fyzickém vývoji, např. při zvedání hlavy a otáčení. V období kolem 6. roku života začíná být patrný pokles jejich motorických schopností a problémy s chůzí, které se zhoršují s postupujícím věkem. Kolem 12. roku života mají děti vážné problémy s chůzí, a jak jejich stav postupuje, stávají se závislými na invalidním vozíku, což nastává obvykle kolem 15ti let. Tento proces ztráty motorických funkcí je spojen s rychlým poklesem schopnosti samostatně fungovat (Moriwaki *et al.*, 2017).

Neurologické příznaky se mohou rozvinout v senzorieurální hluchotu, ataxii, areflexii, mikrocefalii, a i k poruše zraku v pokročilém stádiu onemocnění (Lehmann *et al.*, 2011).

#### **4.3. Diagnostické faktory**

Diagnostika XP se zakládá na kombinaci klinického hodnocení, laboratorních testů a genetických analýz. Základním přístupem je vyšetření buněčné odpovědi na UV záření, které hodnotí schopnost fibroblastů opravovat poškozenou DNA. Při této metodě se pacientovy kožní fibroblasty kultivují v laboratorních podmínkách a následně vystavují UV záření. Pokud buňky vykazují sníženou schopnost opravy DNA nebo jsou výrazně citlivější k poškození, XP lze potvrdit (Jan *et al.*, 2011).

Další diagnostickou metodou je měření neopravovaných pyrimidinových dimerů po expozici UV záření, což umožňuje kvantifikovat účinnost DNA opravného systému.

Tento test lze provádět pomocí radioaktivního značení nukleotidů nebo imunochemických metod, které detekují přetrvávající poškození DNA. Kromě toho se využívá metoda unscheduled DNA synthesis (UDS), která sleduje schopnost buněk syntetizovat novou DNA jako odpověď na poškození. Při defektní opravě je syntéza výrazně snížena (Jan *et al.*, 2011).

Dalším přístupem je analýza proteinové exprese, která zjišťuje, zda některé z proteinů zapojených do NER chybí nebo mají sníženou hladinu exprese. Ztráta exprese konkrétního proteinu může přímo ukazovat na defektní gen (Martens *et al.*, 2021).

V posledních letech se do diagnostiky XP stále více zapojuje průtoková cytometrie, která umožňuje sledovat apoptózu buněk po UV ozařování. Tato metoda pomáhá určit, do jaké míry dochází k buněčné smrti v důsledku neschopnosti opravovat poškozenou DNA, což je typická vlastnost XP buněk (Jan *et al.*, 2011).

#### **4.4 Význam včasné diagnostiky**

Diagnóza XP bývá často opožděná, což zvyšuje riziko nevratného poškození kůže a dalších komplikací. U některých pacientů trvá i několik let, než je správně určena. Případ Alexe Webba ukazuje, že i přes opakované epizody těžkých spálenin byla jeho citlivost na sluneční záření dlouho podceňována. Jeho matka uvedla, že ačkoli se snažila syna chránit před sluncem. „*Jeho sestra se nespálila za stejných podmínek, což naznačovalo, že s Alexem není něco v pořádku*“ (Webb, 2008). Po řadě neúspěšných pokusů o stanovení diagnózy nakonec biopsie potvrdila XP. Tento případ ilustruje potřebu větší informovanosti mezi lékaři, aby byla diagnóza stanovena co nejdříve a mohlo se zabránit zbytečné expozici UV záření.

#### **4.5. Genetické testování a jeho význam**

Genetické testování je zásadní pro definitivní potvrzení XP, neboť umožňuje identifikovat specifické mutace v genech odpovědných za opravu DNA. Sekvenování DNA dokáže určit, který konkrétní gen (např. *XPA*, *XPC*, *ERCC2/XPD*, *POLH*) je mutovaný a jaký je jeho dopad na funkci proteinu. Kromě detekce patogenních mutací se sledují také alternativní sestřihové varianty (splice variants), které mohou ovlivnit produkci funkčního proteinu a tím i klinický obraz onemocnění (Martens *et al.*, 2021).

S nástupem moderních sekvenačních technologií, jako je celogenomové sekvenování (WGS) a sekvenování exomu (WES), se diagnostika XP stala přesnější a efektivnější.

Tyto metody umožňují vyhledat mutace nejen v hlavních XP genech, ale i v dosud neznámých regulačních oblastech genomu, které mohou ovlivňovat opravu DNA (Jan *et al.*, 2011).

Genetické testování má význam i pro prenatální diagnostiku, která umožňuje odhalit XP u plodu, pokud jsou mutace známy u rodičů. Rovněž hraje důležitou roli v genetickém poradenství – identifikace mutace umožňuje nosičům XP genu rozhodnout se o reprodukčních možnostech, např. využít preimplantační genetickou diagnostiku při umělém oplodnění (Jan *et al.*, 2011).

Kromě diagnostiky a genetického poradenství může znalost specifické mutace pomoci i při personalizované léčbě. Některé genetické varianty mohou odpovídat na experimentální terapie, které se zaměřují na modulaci opravných mechanismů DNA nebo alternativní cesty ochrany buněk před UV zářením (Martens *et al.*, 2021).

#### **4.6. Diferenciální diagnostika**

XP musí být odlišeno od dalších genetických onemocnění spojených s poruchou opravy DNA. Mezi ně patří např. Cockayneův syndrom (CS), který sdílí některé molekulární defekty s XP, ale liší se absencí kožních malignit a přítomností těžkých neurologických postižení, opožděného růstu a předčasného stárnutí (Jan *et al.*, 2011).

Dalším možným diferenciálním diagnostickým kandidátem je Trichothiodystrofie (TTD), která je spojena s mutacemi v některých XP genech (např. *ERCC2*). Tato porucha se projevuje křehkými vlasy s nízkým obsahem síry, mentální retardací a krátkou postavou, ale na rozdíl od XP má nižší riziko vzniku kožních nádorů (Jan *et al.*, 2011).

Kromě těchto onemocnění existují i další syndromy, které mohou připomínat XP svou fotosenzitivitou a zvýšeným rizikem malignit, např. Bloomův syndrom, Rothmund-Thomsonův syndrom nebo Wernerův syndrom. Tyto nemoci se liší např. výskytem chromozomální nestability, poruch růstu nebo předčasného stárnutí (Martens *et al.*, 2021).

Diferenciální diagnostika XP se proto musí opírat nejen o klinické projevy, ale i o laboratorní testy opravy DNA a genetické analýzy, které dokážou přesně identifikovat příčinu onemocnění. V některých případech mohou pomoci i biochemické testy exprese proteinů opravy DNA, které detekují ztrátu funkce konkrétních proteinů zapojených do excizní opravy nukleotidů (Jan *et al.*, 2011).

#### **4.7 Dopad onemocnění na každodenní život pacienta**

Pacienti s XP čelí významným omezením v běžném životě. Musí dodržovat přísná preventivní opatření, která zahrnují nošení speciálního ochranného oblečení, častou aplikaci opalovacích krémů a instalaci UV filtrů na okna. Alexova rodina se snažila, aby mohl navštěvovat běžnou školu, což vyžadovalo úpravy prostředí a podporu asistenta. „*Naším cílem bylo zajistit, aby Alex mohl žít co nejvíce normálním životem,*“ uvedla jeho matka (Webb, 2008). Díky těmto opatřením se podařilo minimalizovat riziko kožních malignit a zajistit, že se Alex mohl zapojit do vzdělávání bez výrazných omezení.

## 5 PATOFYZIOLOGIE

### 5.1 Mechanismy poškození DNA a následné účinky

XP je geneticky podmíněné onemocnění, které je charakterizováno vážným narušením procesů zajišťujících stabilitu genetického materiálu v buňkách postižených jedinců. Tento stav vede k poruchám v mechanismu opravy DNA, což má dalekosáhlé důsledky pro zdraví a život pacienta. U běžných zdravých buněk je schopnost detekovat a opravit chyby v DNA velmi efektivní, což zajišťuje stabilitu genomu a minimalizuje riziko vzniku onemocnění, jako je rakovina. U osob trpících XP je však tento proces významně omezen nebo zcela nefunkční. Výsledkem tohoto defektu je, že buňky nejsou schopny efektivně reagovat na genetické poškození, což zvyšuje náchylnost k rozvoji vážných zdravotních problémů. Nejvíce postiženým systémem je právě NER, která je zodpovědná za detekci a odstranění poškození DNA, jež vzniká v důsledku vnějších fyzikálních nebo chemických faktorů, jako je UV záření nebo chemické látky. Tento mechanismus zajišťuje, že buňky se mohou zotavit z poškození způsobeného těmito faktory (Garcia-Moreno *et al.*, 2023).

Jedním z nejvýznamnějších důsledků tohoto defektu je nemožnost opravit poškození DNA, které vzniká jak v důsledku exogenních faktorů, jako je UV záření, tak v důsledku endogenní oxidace nebo jiných metabolických procesů. V důsledku tohoto poškození dochází k postupné akumulaci mutací, které následně vedou nejen k maligní transformaci buněk, ale rovněž k buněčné dysfunkci a apoptóze. V případě kožních buněk se tento proces projevuje především vznikem nádorových změn, přičemž u buněk CNS může poškození DNA vést k progresivní neurodegeneraci. Tento vývoj má vážné důsledky pro celkový zdravotní stav pacienta, přičemž neurologické poškození má pro pacienty s XP obzvlášť ničivé účinky, protože postihuje buňky, které jsou již od narození omezené ve své schopnosti se regenerovat nebo dělit (Garcia-Moreno *et al.*, 2023).

Z klinického hlediska je důležité zmínit, že poškození DNA postihuje především neurony, což jsou buňky, které mají omezenou nebo žádnou schopnost regenerace. Neurony postrádají schopnost se dělit a obnovovat poškozené části svého genomu, což znamená, že jakýkoli poškozený genetický materiál v těchto buňkách nemůže být opraven. To vede k postupnému selhání jejich základních funkcí, jako je přenos nervových signálů, syntéza neurotransmiterů, regulace metabolických procesů a další klíčové procesy nezbytné pro správnou funkci mozku.

V důsledku kumulace neléčených poškození DNA dochází k poruchám těchto základních funkcí neuronů, což následně vede k jejich odumírání. S pokračujícím poškozením DNA se hromadí morfologické a funkční změny, které mohou vést k atrofii mozkové tkáně a k ztrátě neuronálních spojení, což výrazně zhoršuje funkci nervového systému (Garcia-Moreno *et al.*, 2023).

V průběhu přirozeného vývoje onemocnění mohou u některých pacientů vznikat neurologické symptomy, které jsou důsledkem dlouhodobého poškození DNA, které nebylo adekvátně opraveno. Neurodegenerativní změny, které se postupně objevují, bývají typicky pozdější, ale rozsah a rychlost jejich progresu závisí na specifickém genovém defektu, který je u každého pacienta přítomen a na aktivitě opravných mechanismů, které jsou stále schopny částečně fungovat. Studie rovněž ukazují, že mezi poruchami opravy DNA a procesem stárnutí neuronů existuje souvislost, přičemž v případě XP může být tento proces urychlen. To je přičítáno nejen defektům v opravných mechanismech, ale i ztrátě schopnosti neuronů regenerovat poškozený genetický materiál, což je u těchto buněk obzvláště problematické (Garcia-Moreno *et al.*, 2023).

Další zajímavý závěr, který studie naznačuje, je fakt, že neuronální poškození a jeho následky mohou být iniciovány i v nepřítomnosti přímého působení vnějších faktorů, jako je UV záření. To znamená, že poškození DNA a jeho následné neurodegenerativní účinky mohou nastat i u pacientů, kteří nejsou výrazně vystaveni UV záření, což podporuje teorii, že oxidativní stres a další vnitřní faktory hrají klíčovou roli ve vývoji onemocnění. Tento fakt zdůrazňuje, že XP není pouze kožním onemocněním, ale jedná se o systémové postižení, které má vliv na celkové zdraví jedince, včetně neurologických funkcí (Garcia-Moreno *et al.*, 2023).

Poškození DNA způsobené UV zářením je známým rizikovým faktorem pro rozvoj rakoviny kůže a kožních nádorů. Tento typ poškození je detekován a opraven prostřednictvím mechanismu zvaného NER, který zajišťuje, že genetický materiál buňky zůstává stabilní i při působení exogenních faktorů. Pokud je tento mechanismus poškozen, např. u pacientů s XP, stoupá riziko vzniku rakoviny kůže. Tento proces zahrnuje rozpoznání poškozené DNA a její opravu pomocí několika klíčových proteinů a enzymů, které spolupracují na detekci a odstranění chybných částí DNA (Shah *et al.*, 2018).

Jedním z nejdůležitějších proteinů, které hrají klíčovou roli v procesu NER, je XPC, který je zodpovědný za ranou fázi rozpoznávání poškozené DNA. XPC spolupracuje s několika

dalšími proteiny, jako je XPA, XPE a další faktory, které zajišťují detekci poškozené DNA a její následnou opravu. Proces opravy DNA je regulován mnoha post-translačními modifikacemi, včetně ubiquitinace a SUMOylace, které ovlivňují stabilitu a aktivitu těchto proteinů. Ubiquitinace je nezbytná pro stabilizaci XPC, zatímco SUMOylace zajišťuje dlouhodobou stabilitu proteinu po vystavení UV záření (Shah *et al.*, 2018).

Důležitým regulačním mechanismem, který ovlivňuje funkci XPC, je fosforylace, která je nezbytná pro správné rozpoznání poškozené DNA. Tento proces je řízen kinázou Casein kinase II (CK2), což je serin/threoninová kináza, která hraje klíčovou roli v mnoha buněčných procesech, včetně buněčného cyklu a opravy DNA. Po vystavení buňky UV záření CK2 fosforyluje XPC, což podporuje jeho interakci s poškozenou DNA a umožňuje efektivní opravu DNA po poškození způsobeném UVB zářením (Shah *et al.*, 2018).

## **5.2 Vztah Xeroderma pigmentosum s výskytem nádorového onemocnění**

Jedním z nejzávažnějších důsledků genetického onemocnění XP je výrazně zvýšená náchylnost k rozvoji zhoubných nádorových onemocnění. Tato rizika se netýkají pouze kůže, která je nejčastěji vystavena UV záření, ale také vnitřních orgánů – např. centrálního nervového systému, štítné žlázy, krevetvorných tkání nebo pohlavních orgánů (Garcia-Moreno *et al.*, 2023).

Kožní nádory, jako jsou bazocelulární karcinom, spinocelulární karcinom a maligní melanom, se u těchto pacientů velmi často objevují již v dětském věku – výjimečně dokonce do 5. roku života. Ve srovnání s běžnou populací, kde se podobné nádory zpravidla objevují až v dospělosti, je jejich výskyt u pacientů s tímto syndromem významně dřívější. Navíc dochází k výraznému zvýšení rizika vzniku nádorů i v jiných tělesných systémech – např. nádory mozku, krevetvorné malignity nebo karcinomy štítné žlázy se mohou u těchto pacientů objevovat i více než třicetkrát častěji (Garcia-Moreno *et al.*, 2023).

Za tímto zvýšeným výskytem malignit stojí porucha opravy DNA, konkrétně dysfunkce v systému nukleotidové excizní reparační. Tento mechanismus je za běžných okolností zodpovědný za opravu poškození DNA vzniklého působením UV zářením. V případě poruchy tohoto mechanismu se poškození v DNA akumuluje, což může vést k mutacím a následné transformaci buňky na nádorovou (Garcia-Moreno *et al.*, 2023).

Riziko vzniku nádorových onemocnění navíc úzce souvisí s konkrétním typem mutace. U pacientů s poruchou genu *XPC* se častěji objevují jak kožní, tak vnitřní nádory. Naproti tomu osoby s mutacemi v genech *XPA* nebo *XPB* bývají více postiženy neurologicky, ačkoliv i u nich je výskyt nádorů stále významně vyšší než v běžné populaci (Garcia-Moreno *et al.*, 2023).

Z těchto důvodů je u pacientů s XP naprosto zásadní pravidelná onkologická prevence, důsledná ochrana před slunečním zářením a pečlivé sledování zdravotního stavu. Výzkum se současně zaměřuje na vývoj cílených terapeutických přístupů, které by mohly minimalizovat mutační zátěž a tím i pravděpodobnost vzniku malignit (Garcia-Moreno *et al.*, 2023).

### 5.2.1 Vztah expozice světelnému záření a nádorových onemocnění

Epidemiologické studie v běžné populaci potvrzují významnou úlohu slunečního záření jako faktoru vzniku kožních nádorů. Vyšší výskyt těchto nádorů byl zaznamenán u osob se světlou pletí, světlými duhovkami a častými spáleninami od slunce, u osob s vysokou expozicí slunečnímu záření (např. venkovní pracovníci, častí návštěvníci pláží) a u jedinců žijících v oblastech blíže k rovníku. Nejjasnějším důkazem vlivu UV záření na vznik nádorů je však pozorování pacientů s XP, u nichž poškození DNA vyvolané UV zářením vede k časnému vzniku a vysoké četnosti kožních nádorů. Medián věku prvního nemelanomového kožního karcinomu (NMSC) u pacientů s XP je devět let, zatímco v běžné populaci je to 67 let (Bradford *et al.*, 2011). Podobně medián věku vzniku prvního melanomu u pacientů s XP je 22 let oproti 55 letům u běžné populace. Tento rozdíl poukazuje na zásadní ochrannou roli opravy DNA proti vzniku nádorů kůže.

Pacienti s XP mohou vyvinout až několik set kožních nádorů. Ve srovnání s běžnou populací mají pacienti s XP mladší 20ti let přibližně 10 000krát vyšší riziko vzniku NMSC, 2 000krát vyšší riziko melanomu, 1 000krát vyšší riziko nádorů sluncem exponovaných tkání oka a až 100 000krát vyšší riziko vzniku nádorů jazyka (Kraemer *et al.*, 1994; Bradford *et al.*, 2011). Anatomické rozložení NMSC u pacientů s XP je podobné jako u běžné populace, přičemž více než 80 % těchto nádorů se nachází na obličejích, hlavě a krku (Kraemer *et al.*, 1994). U melanomu je však situace odlišná – vyskytuje se častěji na končetinách, a to jak u pacientů s XP, tak u běžné populace. Tento fakt naznačuje rozdílné mechanismy vzniku melanomu oproti NMSC. Přesto však podobnost anatomického rozložení těchto nádorů

u pacientů s XP i běžné populace naznačuje, že karcinogeneze u XP pacientů odráží procesy pozorované u běžné populace, avšak s dramaticky urychleným průběhem.

Zvýšené riziko vzniku nádorů u pacientů s XP se neomezuje pouze na kůži. V oblastech vystavených UV záření, jako jsou jazyk a oční tkáň, je také pozorována vyšší četnost malignit (Ramkumar *et al.*, 2011). Zatímco přední segment oka, zejména rohovka a spojivka, je vysoce rizikovou oblastí, přítomnost oční čočky částečně chrání hlubší oční struktury před UV zářením. Podobný ochranný efekt je patrný u sliznic dutiny ústní, kde jsou nádory častější na exponovaných površích (rty, jazyk) než v hlubších částech dutiny ústní. Pozorování, že chráněné části těla mají nižší výskyt nádorových onemocnění u pacientů s XP (Kraemer *et al.*, 1994), jasně ukazuje na důležitost ochrany před UV zářením jako prevence sluncem indukovaných malignit.

Pacienti s XP mladší 20 let mají přibližně 50krát vyšší riziko vzniku nádorů mozku a dalších orgánů centrálního nervového systému (Kraemer *et al.*, 1994). Mezi tyto nádory patří například meduloblastom (Giannelli *et al.*, 1981), glioblastom, astrocytom míchy (DiGiovanna *et al.*, 1998). Tyto nádory se nevyskytují v oblastech přímo vystavených UV záření a jejich vztah k poškození DNA není dosud plně objasněn. Na druhou stranu je známo, že některé chemické karcinogeny, např. ty obsažené v cigaretovém kouři, se vážou na DNA a způsobují poškození, které by za normálních okolností bylo opraveno systémem NER (Maher *et al.*, 1987). Pacienti s XP jsou tedy vystaveni zvýšenému riziku vzniku nádorů indukovaných chemickými karcinogeny. Např. 34letý kuřák s XP zemřel na rakovinu plic (Kraemer *et al.*, 1994).

Dlouhodobé studie pacientů s XP ukázaly, že střední délka života je u těchto pacientů významně zkrácena. V rámci studie, která sledovala 106 pacientů s XP téměř 40 let v National Institutes of Health byl medián věku úmrtí u pacientů s XP 32let, zatímco v běžné populaci je tento věk výrazně vyšší (Bradford *et al.*, 2011). Medián věku úmrtí pacientů s XP, kteří měli neurologickou degeneraci, byl 29 let, zatímco u pacientů bez neurologického postižení to bylo 37 let (Bradford *et al.*, 2011). Neurologická degenerace tak byla druhou nejčastější příčinou úmrtí u pacientů s XP, hned po nádorových onemocněních.

### 5.2.2 Vliv UV záření na kožní malignity u pacientů s Xeroderma pigmentosum

Vědecké studie provedené v běžné populaci oddělují vliv akutního slunečního spálení a chronické nižší expozice na vznik rakoviny kůže. Chronická expozice UV záření u pracovníků se světlou pletí, kteří tráví čas venku, byla spojena s rozvojem bazaliomů a spinocelulárních karcinomů. Naopak akutní spálení s puchýři v dětství bylo považováno za příčinu vzniku melanomu. Avšak zkušenosti s pacienty trpícími XP ukazují, že tento vztah je složitější. XP se obvykle projevuje v jednom ze dvou různých klinických scénářů. U malého dítěte, ve věku od 1 roku až 2 let, může po krátkém pobytu venku, v relativně stinném prostředí dojít k výskytu puchýřů nebo hnisavého výsevu, (viz Obr.1A). Tento výsev se může objevit až po



**Obr.1A:** Pacient (9 měsíců) s těžkým puchýřnatým erytémem v oblasti tváří po minimální expozici slunci. Všimněte si, že čelo a oči, které byly chráněny kloboukem, zůstaly nepostižené.

**Obr.1B:** Pacient (2 roky) neměl sklon ke spálení, ale na obličej se mu objevily četné hyperpigmentované skvrny. Na horním rtu mu rychle narostl spinocelulární karcinom nebo keratoakantom a na čele se objevila prekancerózní léze.

**Obr. 1C:** Pacient ze Severní Afriky (23 let) s četnými hyperpigmentovanými skvrnami na obličej. Na levém kořeni nosu má nodulární bazaliom, na levé tváři pigmentovaný bazaliom. Jeho oči vykazují zjizvení rohovky způsobené nechráněnou expozicí slunci.

**Obr. 1D:** Pacient (35 let) s neurologickou degenerací. Na sluncem exponovaných oblastech obličeje a krku má četné hyperpigmentované skvrny. Progresivní sensorineurální ztráta sluchu vyžaduje použití naslouchadla.

[Zdroj: DiGiovanna a Kraemer, 2012]

dni a může být nesprávně diagnostikován jako impetigo. Po opakovaných případech se rodiče naučí dítě chránit. Na druhé straně u některých pacientů s XP nedochází k puchýřům ani při minimální expozici slunci, (viz Obr. 1B). Většina pacientů s XP ale vykazuje časnou tvorbu pih ještě před dosažením věku dvou let. Děti, které se nespálí, ale pouze mají pihy, si nemusí být vědomy nutnosti důsledné ochrany před sluncem a paradoxně mohou mít větší expozici slunci a vyvinout rakovinu kůže v raném věku (Bradford *et al.*, 2011).

Zajímavé je, že u běžné populace jsou puchýřová spálení spojena s dřívějším výskytem melanomu, zatímco u XP je tento vztah opačný. U pacientů s XP, kteří nikdy neměli puchýře při minimální expozici slunci, bylo zjištěno, že mají výrazně vyšší pravděpodobnost vývoje rakoviny kůže v mladším věku než ti, kteří se při podobné expozici spálili (Bradford *et al.*, 2011). Pacienti s XP, kteří vykazují defekty v komplementačních skupinách A, B, D a G, mají tendenci mít puchýřovitá spálení i při minimální expozici slunci, zatímco u pacientů ve skupinách C, E a variantní se spálení neobjevuje, (viz Obr.1C a 1D) (Bradford *et al.*, 2011).

Všichni pacienti s XP však mají zvýšené riziko vzniku pih, lentiginí a rakoviny kůže. Tyto pozorování oddělují akutní spálení od mechanismu kancerogeneze způsobené UV zářením a ukazují na složitost vztahu mezi různými poruchami DNA opravy a výskytem rakoviny. Zánětlivá reakce spojená s akutním spálením přitom není nezbytná pro vznik rakoviny kůže u pacientů s XP (Bradford *et al.*, 2011).

### **5.3 Ochranné mechanismy kůže**

Kůže je vybavena mnoha ochrannými mechanismy, které ji chrání před negativními účinky UV záření, jež má potenciál narušit její strukturu a způsobit dlouhodobé následky. Mezi těmito následky jsou nejen známky stárnutí pleti, známé jako fotoaging, ale i snížení imunitní odpovědi nebo vznik rakovinných buněk. Prvním obranným štítem kůže je její vrstevná struktura epidermis, která působí jako bariéra proti vnějším vlivům. V této vrstvě se nacházejí i imunitní buňky, především Langerhansovy buňky a T-lymfocyty, které se podílejí na imunitní obraně pokožky. Tyto buňky reagují na poškození, které může být způsobeno UV zářením, a zajišťují ochranu před infekcemi a jinými nebezpečnými vlivy (Gromkowska-Kępa *et al.*, 2021).

Melanocyty, specializované buňky v epidermis, hrají klíčovou roli při ochraně pokožky. Produkují melanin, pigment, který absorbuje UV záření a zabraňuje jeho pronikání do hlubších

vrstev kůže, kde by mohl poškodit DNA. Tato schopnost kůže chránit se před UV zářením není však neomezená. Pokud je kůže vystavena intenzivnímu nebo opakovanému UV záření, může dojít k poškození její struktury na molekulární úrovni. Tento proces je obvykle spojený s narušením kolagenu a elastinu, což vede k příznakům fotoagingu, jako jsou vrásky, ztráta elasticity a jemné linky (Gromkowska-Kępa *et al.*, 2021).

Ochranné mechanismy kůže fungují i na úrovni buněčné DNA. Když je DNA poškozena UV zářením, spustí se mechanismy opravy, které zahrnují odstranění poškozených částí molekuly a jejich nahrazení. Existují také mechanismy, jako je oprava nukleotidů nebo excize bázi, které umožňují opravit DNA a obnovit její funkci. Pokud je poškození příliš rozsáhlé, aktivují se procesy, které vedou k apoptóze, tedy programované buněčné smrti, nebo je narušen buněčný cyklus, což vede k eliminaci poškozených buněk (Gromkowska-Kępa *et al.*, 2021).

Dlouhodobé vystavení UV záření však může způsobit nárůst reaktivních kyslíkových druhů (ROS), které vedou k poškození nejen DNA, ale i dalších důležitých struktur v pokožce, jako jsou kolagenová a elastinová vlákna. Tato poškození přispívají k procesu fotoagingu a zrychlují stárnutí pokožky. Jedním z nejvýraznějších projevů fotoagingu je solární elastóza, která způsobuje degradaci elastinu a v konečném důsledku vede k ztrátě pružnosti kůže. Tento proces, který je známý jako stárnutí pleti způsobené slunečním zářením, zanechává pokožku suchou, vrásčitou a náchylnou k dalšímu poškození (Gromkowska-Kępa *et al.*, 2021).

Kůže se snaží proti těmto škodlivým účinkům bránit nejen strukturálně, ale i na molekulární úrovni. Jedním z mechanismů je autofagie, což je proces, při němž buňky eliminují poškozené molekuly a organely. Tento proces je podporován regulací klíčových genů a proteinů, např. p53, který se aktivuje v reakci na DNA poškození a AMPK, který reguluje energetický stav buňky. Při opakovaném a dlouhodobém vystavení UV záření dochází k oslabení těchto ochranných mechanismů, což vede k trvalým změnám na úrovni pokožky. Tyto změny nejen zrychlují stárnutí pleti, ale mohou také oslabit imunitní reakci kůže, což usnadňuje vznik kožních onemocnění a malignit (Gromkowska-Kępa *et al.*, 2021).

## 6 LÉČBA A PÉČE O PACIENTY S XERODERMA PIGMENTOSUM

### 6.1 Prevence a ochrana před UV zářením

V současnosti neexistuje žádná specifická léčba pro XP, a tak se léčba soustředí především na prevenci dalšího poškození kůže a pravidelné sledování kožních nádorů. Prevence je klíčovým faktorem v péči o pacienty s XP a zahrnuje přísnou ochranu před UV zářením. Tato ochrana zahrnuje nejen používání opalovacích krémů s vysokým SPF, ale také nošení speciálního ochranného oblečení, které blokuje UV záření. Důležité je i vyhýbání se slunečnímu záření, především během denních hodin, kdy je intenzita UV záření nejvyšší (Lehmann *et al.*, 2011).

Ačkoli není možné XP vyléčit, přísná prevence a pravidelná ochrana před slunečním zářením výrazně zlepšují prognózu pacientů. Alex Webb, pacient, který byl diagnostikován s XP v raném věku, je příkladem efektivní prevence. Díky pečlivé ochraně a pravidelnému sledování se vyhnul vážným komplikacím, a i po devíti letech od stanovení diagnózy má stále „*normální kůži, bez lentiginózních lézí či kožních nádorů*“ (Webb, 2008).

### 6.2 Léčebné možnosti a terapeutické přístupy

Jelikož stále léčba není možná, lze příznaky společně s dostatečnou ochranou minimalizovat. Některé projevy spálení nebo poškození kůže však mohou nastoupit i několik let po stanovení diagnózy, i když je od té doby ochrana dostatečná. Proto je klíčové co nejvíce omezit kontakt s ultrafialovým zářením, aby se zabránilo dalšímu poškození pokožky (Tamura *et al.*, 2014).

Základním preventivním krokem je aplikace speciálních UV filtrů na okna ve všech prostředích, kde pacient tráví čas – doma, ve škole i v autě. Také je nutné vyhýbat se některým zdrojům umělého osvětlení, například operačním světelným zdrojům nebo halogenkám (Tamura *et al.*, 2014).

Na pokožku by se měl aplikovat kvalitní opalovací krém s vysokým ochranným faktorem, který chrání i rty. Doporučuje se rovněž nošení oděvu s dlouhými rukávy, dlouhých kalhot a rukavic, případně speciálních ochranných masek na obličej, (viz Obr. 2). Pokud jsou tyto možnosti pro pacienta nepřijatelné, mohou je částečně nahradit klobouk s širokou krempou či kapuce a ochranné brýle (Tamura *et al.*, 2014).



**Obr 2:** *Pacient s XP oblečený podle doporučení. Čtyřletý pacient s diagnózou XP-D má na sobě dlouhé rukávy, dlouhé džínové kalhoty, rukavice blokuující UV záření, uzavřené boty a kapuci s průhledným štítem na obličej, která chrání před UV zářením. K ochraně očí a snížení citlivosti na světlo (fotofobie) nosí také sluneční brýle. Zdroj [Tamura, 2014]*

Pravidelné návštěvy dermatologa pomáhají odhalovat a léčit přednádorové změny na kůži co nejdříve. Oční lékař by měl pacienty sledovat kvůli možným komplikacím očí, které jsou u XP běžné. Protože dlouhodobá ochrana před sluncem může způsobit nedostatek vitamínu D, je vhodné jej pravidelně doplňovat. Dále by pacienti měli omezit kouření a expozici dalším škodlivým látkám, které by mohly zvýšit riziko nádorů (Tamura *et al.*, 2014).

Psychická pohoda pacientů je rovněž velmi důležitá, neboť nemoc často vede k sociálnímu vyloučení a omezením v běžném životě. Proto je třeba věnovat pozornost i psychosociální podpoře (Tamura *et al.*, 2014).

Neurologické komplikace, které se u části pacientů mohou vyvinout, je vhodné pravidelně sledovat pomocí vyšetření sluchu, motorických funkcí a reflexů. Přestože příčina těchto neurologických potíží není zatím úplně objasněná, je možné nabídnout podpůrnou léčbu v podobě rehabilitace a pomůcek (Tamura *et al.*, 2014).

Ve vyspělých zemích fungují specializované zdravotnické týmy a kliniky, kde pacienti získávají komplexní péči od odborníků z různých oblastí medicíny, což významně zlepšuje jejich životní podmínky a usnadňuje zvládání nemoci (Tamura *et al.*, 2014).

#### 6.2.1 Význam patientských organizací

Rodina Alexe Webba se po stanovení diagnózy rozhodla aktivně podílet na podpoře dalších pacientů. Založila podpůrnou skupinu, která poskytuje nejen psychologickou pomoc, ale také praktické rady ohledně ochrany před UV zářením. Podle Webba (2008) *„nejdůležitější částí naší cesty bylo přesvědčit odborníky, že rodiče znají realitu života s XP lépe než oni sami, a že můžeme pomoci dalším rodinám zvládnout tuto diagnózu.“* Organizace navázala spolupráci s dermatology a dalšími odborníky, přičemž se zapojila i do vývoje speciálního ochranného oblečení ve spolupráci s Evropskou kosmickou agenturou.

## 7 SOUČASNÝ VÝZKUM A BUDOUCÍ SMĚRY

### 7.1 Nové poznatky v oblasti genetiky Xeroderma pigmentosum

V posledních letech se daří odhalovat stále více změn v genech, které stojí za vznikem XP. Zvláštní pozornost vědci věnují tzv. zkracujícím mutacím, které zastaví tvorbu bílkoviny dříve, než se úplně vytvoří. Takto zkrácený bílkovinný řetězec pak ztrácí svou funkci a tělo není schopno správně opravovat poškozenou DNA. To vede ke zvýšené citlivosti na sluneční záření a může způsobit i neurologické problémy. Velmi důležitým faktorem je i to, kde přesně se mutace v genu nachází. Pokud se vada objeví v místech, která jsou pro správnou funkci bílkoviny zásadní, dopad na organismus bývá vážnější. Některé varianty, které se dříve považovaly za neškodné, se nyní ukazují jako rizikové, pokud ovlivňují klíčové části opravného mechanismu DNA. Ukazuje se také, že u různých pacientů může být stejná mutace spojena s odlišným průběhem onemocnění. To je nejspíš způsobeno tím, že u některých jedinců se chybně vytvořená genetická informace brzy rozloží a nedojde k vytvoření škodlivé bílkoviny. Tento obranný mechanismus buňka využívá k tomu, aby zabránila vzniku nefunkčních produktů (Hossain, 2021).

### 7.2 Experimentální terapie

Léčba XP zatím není možná, ale probíhá výzkum různých přístupů, které by mohly zmírnit následky této nemoci. Jedním z nadějných směrů je použití speciálních látek, které umožňují buňce „přeskočit“ chybný signál pro ukončení tvorby bílkoviny. Díky tomu by se mohl vytvořit téměř úplný a funkční protein, i když je genetická informace poškozená (Hossain, 2021).

Zatím se ale tyto látky zkoušejí hlavně u jiných nemocí a výzkum u XP je teprve v začátcích. Účinnost těchto látek navíc závisí na typu mutace a dalších okolnostech, takže jejich použití zatím není běžnou praxí. Naději do budoucna přináší i výzkum oprav DNA přímo na úrovni genů. Tato metoda by mohla jednou umožnit opravit chybný úsek DNA v buňkách pacienta. Zatím se však jedná spíše o laboratorní výzkum než o skutečnou léčbu v praxi (Hossain, 2021).

### 7.3 Perspektiva do budoucna

Vzhledem k tomu, že se XP projevuje velmi různorodě a je způsobeno mnoha různými genetickými vadami, je do budoucna zásadní přístup přizpůsobený konkrétnímu pacientovi.

Díky podrobným genetickým vyšetřením bude možné lépe určit rizika, předvídat průběh onemocnění a zvolit vhodný postup sledování nebo podpůrné léčby. Velký přínos by mohly mít také databáze, které budou shromažďovat informace o konkrétních mutacích a jejich důsledcích. Lékaři i vědci by pak mohli rychleji rozpoznat, jaká varianta XP se u pacienta vyskytuje a co to může znamenat (Hossain, 2021).

Vědecký pokrok v oblasti genetiky, vývoje léků a laboratorní diagnostiky dává naději, že v budoucnu se podaří najít účinnější způsoby, jak nemoc zpomalit nebo zcela zastavit. I když v tuto chvíli není možné XP vyléčit, vývoj v oblasti výzkumu ukazuje, že se situace může v následujících letech výrazně zlepšit (Hossain, 2021).

## 8 ZÁVĚR

XP je vzácné genetické onemocnění způsobené defektem v NER, který je klíčový pro opravu DNA poškozené UV zářením. Mutace v některém z genů systému NER (*XPA*, *XPC*, *XPB*, *XPD*, *XPE*, *XPF*, *XPG* a dalších) vedou k výraznému snížení schopnosti buněk opravovat DNA, což způsobuje hromadění genetických mutací a vedou k vysoké náchylnosti k rozvoji kožních nádorů již v raném věku. Mezi nejčastější patří bazocelulární karcinomy, spinocelulární karcinomy a melanomy. Bez důsledné ochrany před UV zářením dochází u pacientů k opakovanému vzniku nádorů a výraznému zkrácení délky života.

Kromě kožních projevů představují závažné riziko také neurologické komplikace, které se manifestují poruchami koordinace, sluchu, intelektu a dalšími neurodegenerativními příznaky. Tyto neurologické projevy často zhoršují celkovou prognózu a snižují kvalitu života pacientů.

Studium XP přispělo k lepšímu pochopení molekulárních mechanismů fotostárnutí a UV – indukované karcinogeneze, což je důležité nejen pro pacienty s tímto onemocněním, ale i pro obecnou populaci. Výzkum odhalil klíčové procesy, které u zdravých jedinců zabraňují vzniku mutací a nádorů, a pomáhá v rozvoji nových preventivních a terapeutických strategií.

Ochrana před sluncem je nezbytná nejen u pacientů s XP, ale i u zdravých jedinců, kteří jsou každodenně vystaveni riziku poškození kůže a předčasného stárnutí. Používání ochranných krémů s vhodným faktorem SPF, nošení ochranného oblečení a vyhýbání se přímému slunečnímu záření zejména v poledních hodinách jsou základními kroky k ochraně zdraví kůže a prevenci kožních nádorů. Díky genetickému poradenství lze snížit výskyt XP v populaci a zároveň zlepšit informovanost o významu ochrany před UV zářením. Individualizovaný přístup k diagnostice a léčbě je nezbytný vzhledem ke genetické i klinické heterogenitě této choroby a vyžaduje spolupráci odborníků z různých oblastí.

Současný výzkum v oblasti XP přináší cenné poznatky o genetických příčinách onemocnění a nabízí nové možnosti do budoucna. Ukazuje se, že nejen typ mutace, ale i její konkrétní umístění v genu významně ovlivňuje závažnost projevů nemoci. Rozvoj genetických technologií umožňuje přesnější diagnostiku i predikci průběhu onemocnění, což otevírá cestu k cílenějšímu přístupu k péči o pacienty. Přestože zatím neexistuje kauzální léčba, probíhají

experimenty se sloučeninami, které by mohly zmírnit účinky některých mutací. Do budoucna se očekává, že kombinace detailního genetického mapování, vývoje databází mutací a pokroku v genové terapii povede k výraznému zlepšení péče i kvality života nemocných s XP.

Závěrem lze konstatovat, že XP je komplexní onemocnění s vážnými dopady na život postižených, vyžadující multidisciplinární přístup a důraz na prevenci. Další výzkum v oblasti genové terapie, molekulárních mechanismů a nových léčebných metod je klíčový pro zlepšení prognózy a kvality života pacientů i širší populace.

## 9 SEZNAM CITOVANÉ LITERATURY

ARASE, S.; KOZUKA, T.; TANAKA, K.; IKENAGA, M.; TAKEBE, H. 1979. A sixth complementation group in *Xeroderma pigmentosum*. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, **59**(1), s. 143–146. ISSN 0027-5107 [online]. [cit. 2025-05-01]. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/0027-5107\(79\)90202-1](https://doi.org/10.1016/0027-5107(79)90202-1).

BEN REKAYA, M.; JERBI, M.; MESSAOUD, O.; BEN BRICK, A. S.; ZGHAL, M.; MBAREK, C.; CHADLI-DEBBICHE, A.; JONES, M.; MOKNI, M.; BOUSSEN, H.; BOUBAKER, M. S.; FAZAA, B.; YACOUB-YOUSSEF, H.; ABDELHAK, S. 2013. Further evidence of mutational heterogeneity of the XPC gene in Tunisian families: A spectrum of private and ethnic specific mutations. *BioMed Research International*, **2013**(0), s. 1–7. ISSN 2314-6133 [online]. [cit. 2025-04-21]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1155/2013/316286>.

BLACK, J. O. 2016. *Xeroderma Pigmentosum*. *Head and Neck Pathology*, **10**(2), s. 139–144. ISSN 1936-055X [online]. [cit. 2025-05-15]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s12105-016-0707-8>.

BRADFORD, P. T.; GOLDSTEIN, A. M.; TAMURA, D.; KHAN, S. G.; UEDA, T.; BOYLE, J.; OH, K.-S.; IMOTO, K.; INUI, H.; MORIWAKI, S.; EMMERT, S.; PIKE, K. M.; RAZIUDDIN, A.; PLONA, T. M.; DIGIOVANNA, J. J.; TUCKER, M. A.; KRAEMER, K. H. 2011. Cancer and neurologic degeneration in *Xeroderma pigmentosum*: long term follow-up characterises the role of DNA repair. *Journal of Medical Genetics*, **48**(3), s. 168–176. ISSN 0022-2593 [online]. [cit. 2025-04-21]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1136/jmg.2010.083022>.

BREDBERG, A.; KRAEMER, K. H.; SEIDMAN, M. M. 1986. Restricted ultraviolet mutational spectrum in a shuttle vector propagated in *Xeroderma pigmentosum* cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **83**(21), s. 8273–8277. ISSN 0027-8424 [online]. [cit. 2025-04-21]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1073/pnas.83.21.8273>.

BURK, P. G.; LUTZNER, M. A.; CLARKE, D. D.; ROBBINS, J. H. 1971. Ultraviolet-stimulated thymidine incorporation in *Xeroderma pigmentosum* lymphocytes. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, **77**(5), s. 759–767. ISSN 0022-2143.

CLEAVER, J. E. 1968. Defective repair replication of DNA in Xeroderma pigmentosum. *Nature*, **218**(5142), s. 652–656. ISSN 0028-0836 [online]. [cit. 2025-05-01]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/218652a0>.

CLEAVER, J. E. 1972. Xeroderma pigmentosum: Variants with normal DNA repair and normal sensitivity to ultraviolet light. *Journal of Investigative Dermatology*, **58**(3), s. 124–128. ISSN 0022-202X [online]. [cit. 2025-04-21]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12538913>.

DIGIOVANNA, J. J.; KRAEMER, K. H. 2012. Shining a light on Xeroderma pigmentosum. *Journal of Investigative Dermatology*, **132**(3), s. 785–796. ISSN 0022-202X [online]. [cit. 2025-04-21]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/jid.2011.426>.

EPSTEIN, J. H.; FUKUYAMA, K.; REED, W. B.; EPSTEIN, W. L. 1970. Defect in DNA synthesis in skin of patients with Xeroderma pigmentosum demonstrated in vivo. *Science*, **168**(3938), s. 1477–1478. ISSN 0036-8075 [online]. [cit. 2025-05-01]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1126/science.168.3938.1477>.

FASSIHI, H. 2012. Spotlight on ‘Xeroderma pigmentosum’. *Photochemical & Photobiological Sciences*, **12**(1), s. 78–84. ISSN 1474-905X [online]. [cit. 2025-04-21]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1039/c2pp25267h>.

FASSIHI, H.; SETHI, M.; FAWCETT, H.; WING, J.; CHANDLER, N.; MOHAMMED, S.; CRAYTHORNE, E.; MORLEY, A. M. S.; LIM, R.; TURNER, S.; HENSHAW, T.; GARROOD, I.; GIUNTI, P.; HEDDERLY, T.; ABIONA, A.; NAIK, H.; HARROP, G.; MCGIBBON, D.; JASPERS, N. G. J.; BOTTA, E.; NARDO, T.; STEFANINI, M.; YOUNG, A. R.; SARKANY, R. P. E.; LEHMANN, A. R. 2016. Deep phenotyping of 89 Xeroderma pigmentosum patients reveals unexpected heterogeneity dependent on the precise molecular defect. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **113**(9), s. E1236–E1245. ISSN 0027-8424 [online]. [cit. 2025-04-21]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1073/pnas.1519444113>.

GARCIA-MORENO, H.; LANGBEHN, D. R.; ABIONA, A.; GARROOD, I.; FLESZAR, Z.; MANES, M. A.; MORLEY, A. M. S.; CRAYTHORNE, E.; MOHAMMED, S.; HENSHAW, T.; TURNER, S.; NAIK, H.; BODI, I.; SARKANY, R. P. E.; FASSIHI, H.; LEHMANN, A. R.; GIUNTI, P. 2023. Neurological disease in Xeroderma pigmentosum: prospective cohort

study of its features and progression. *Brain*, **146**(12), s. 5044–5059. ISSN 0006-8950 [online]. [cit. 2025-04-21]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/brain/awad266>.

GIANNELLI, F.; AVERY, J.; POLANI, P. E.; TERRELL, C.; GIAMMUSSO, V. 1981. Xeroderma Pigmentosum and Medulloblastoma: Chromosomal Damage to Lymphocytes during Radiotherapy. *Radiation Research*, **88**(1). ISSN 0033-7587 [online]. [cit. 2025-05-01]. Dostupné z: <https://doi.org/10.2307/3575764>

GLASS, A. G.; HOOVER, R. N. 1989. The emerging epidemic of melanoma and squamous cell skin cancer. *JAMA*, **262**(15), s. 2097–2100. ISSN 0098-7484 [online]. [cit. 2025-05-11]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1001/jama.262.15.2097>

GROMKOWSKA-KĘPKA, K. J.; PUŚCION-JAKUBIK, A.; MARKIEWICZ-ŻUKOWSKA, R.; SOCHA, K. 2021. The impact of ultraviolet radiation on skin photoaging — review of in vitro studies. *Journal of Cosmetic Dermatology*, **20**(11), s. 3427–3431. ISSN 1473-2130 [online]. [cit. 2025-04-28]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/jocd.14033>

HOSSAIN, M.; HASAN, A.; SHAWAN, M. M. A. K.; BANIK, S.; JAHAN, I., 2021. Current Therapeutic Strategies of Xeroderma Pigmentosum. *Indian Journal of Dermatology*, **66**(6), s. 660–667. ISSN 0019-5154 [online]. [cit. 2025-05-18]. Dostupné z: [https://doi.org/10.4103/ijd.ijd\\_329\\_21](https://doi.org/10.4103/ijd.ijd_329_21)

CHEO, D. L.; MEIRA, L. B.; BURNS, D. K.; REIS, A. M.; ISSAC, T.; FRIEDBERG, E. C. 2000. Ultraviolet B radiation-induced skin cancer in mice defective in the Xpc, Trp53, and Apex (HAP1) genes: genotype-specific effects on cancer predisposition and pathology of tumors. *Cancer Research*, **60**(6), s. 1580–1584. ISSN 0008-5472 [online]. [cit. 2025-05-11]. Dostupné z: <https://cancerres.aacrjournals.org/content/60/6/1580>

JAN, S. N.; KHAN, F. A.; KHAN, B. A. 2011. Xeroderma pigmentosum. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan: JCPSP*, **21**(2), s. 93–96. ISSN 1022-386X [online]. [cit. 2025-05-11]. Dostupné z: <https://jcpsp.pk/archive/2011/Feb2011/08.pdf>

KING, H. 1940. Xeroderma pigmentosum in a Negress. *Archives of Dermatology*, **42**(4). ISSN 0003-987X [online]. [cit. 2025-05-01]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1001/archderm.1940.01490160030005>

KRAEMER, K. H. 1994. The Role of Sunlight and DNA Repair in Melanoma and Nonmelanoma Skin Cancer. *Archives of Dermatology*, **130**(8). ISSN 0003-987X [online]. [cit. 2025-05-01]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1001/archderm.1994.01690080084012>

KRAEMER, K. H.; DE WEERD-KASTELEIN, E. A.; ROBBINS, J. H.; KEIJZER, W.; BARRETT, S. F.; PETINGA, R. A.; BOOTSMA, D. 1975. Five complementation groups in Xeroderma pigmentosum. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, **33**(2–3), s. 327–339. ISSN 0027-5107 [online]. [cit. 2025-05-01]. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/0027-5107\(75\)90208-0](https://doi.org/10.1016/0027-5107(75)90208-0)

LAI, J. P.; LIU, Y. C.; ALIMCHANDANI, M.; LIU, Q.; AUNG, P. P.; MATSUDA, K.; LEE, C. C. R.; TSOKOS, M.; HEWITT, S.; RUSHING, E. J.; TAMURA, D.; LEVENS, D. L.; DIGIOVANNA, J. J.; FINE, H. A.; PATRONAS, N.; KHAN, S. G.; KLEINER, D. E.; OBERHOLTZER, J. C.; QUEZADO, M. M.; KRAEMER, K. H. 2013. The influence of DNA repair on neurological degeneration, cachexia, skin cancer and internal neoplasms: autopsy report of four Xeroderma pigmentosum patients (XP-A, XP-C and XP-D). Online. *Acta Neuropathologica Communications*, 2013, **1**(1). ISSN 2051-5960. Dostupné z: <https://doi.org/10.1186/2051-5960-1-4> [cit. 2025-04-21].

LEHMANN, A. R.; MCGIBBON, D.; STEFANINI, M. 2011. Xeroderma pigmentosum. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **6**(1). ISSN 1750-1172 [online]. [cit. 2025-04-21]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-70>.

LOEWENTHAL, L. J. A.; TROWELL, H. C. 1938. Xeroderma pigmentosum in African Negroes. *British Journal of Dermatology*, **50**(2), s. 66–71. ISSN 0007-0963 [online]. [cit. 2025-05-01]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1938.tb10474.x>.

MAHER, V. M.; PATTON, J. D.; YANG, J. L.; WANG, Y. Y.; YANG, L. L.; AUST, A. E.; BHATTACHARYYA, N.; MCCORMICK, J. J. 1987. Mutations and homologous recombination induced in mammalian cells by metabolites of benzo[a]pyrene and 1-nitropyrene. *Environmental Health Perspectives*, **76**, s. 33–39. ISSN 0091-6765 [online]. [cit. 2025-05-01]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1289/ehp.877633>.

MARTENS, M. C.; EMMERT, S.; BOECKMANN, L. 2021. Xeroderma pigmentosum: gene variants and splice variants. *Genes*, **12**(8). ISSN 2073-4425 [online]. [cit. 2025-04-21]. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/genes12081173>.

MORIWAKI, S.; KANDA, F.; HAYASHI, M.; YAMASHITA, D.; SAKAI, Y.; NISHIGORI, C. 2017. Xeroderma pigmentosum clinical practice guidelines. *The Journal of Dermatology*, **44**(10), s. 1087–1096. ISSN 0385-2407 [online]. [cit. 2025-04-21]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.13907>.

PARSHAD, R.; SANFORD, K. K.; KRAEMER, K. H.; JONES, G. M.; TARONE, R. E. 1990. Carrier detection in Xeroderma pigmentosum. *Journal of Clinical Investigation*, **85**(1), s. 135–138. ISSN 0021-9738 [online]. [cit. 2025-05-01]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1172/JCI114403>.

PER, Dr. M. 1926. Xeroderma pigmentosum (Kaposi): report of a case, with special reference to clinical features and pathogenesis. *British Journal of Dermatology*, **38**(6), s. 241–252. ISSN 0007-0963 [online]. [cit. 2025-05-01]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1926.tb10262.x>.

RABIE, E.; AMR, K.; ZADA, S.; EL-SAYED, H.; EL DAROUTI, M. 2021. Clinical and Mutational Spectrum of Xeroderma Pigmentosum in Egypt: Identification of Six Novel Mutations and Implications for Ancestral Origins. *Genes*, **12**(2), s. 295. ISSN 2073-4425 [online]. [cit. 2025-04-21]. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/genes12020295>.

RAHBAR, Z.; NARAGHI, M. 2015. De Sanctis–Cacchione syndrome: A case report and literature review. *International Journal of Women's Dermatology*, **1**(3), s. 136–139. ISSN 2352-6475 [online]. [cit. 2025-04-21]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2015.05.003>.

RAMKUMAR, H. L.; BROOKS, B. P.; CAO, X.; TAMURA, D.; DIGIOVANNA, J. J.; KRAEMER, K. H.; CHAN, C. C. 2011. Ophthalmic Manifestations and Histopathology of Xeroderma Pigmentosum: Two Clinicopathological Cases and a Review of the Literature. *Survey of Ophthalmology*, **56**(4), s. 348–361. ISSN 0039-6257 [online]. [cit. 2025-05-01]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2011.03.001>.

RAO, T. N.; BHAGYALAXMI, A.; AHMED, K.; MOHANA RAO, T. S.; VENKATACHALAM, K. 2009. A case of melanoma in Xeroderma pigmentosum. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, **52**(4), s. 561–563. ISSN 0377-4929 [online]. [cit. 2025-05-01]. Dostupné z: <https://doi.org/10.4103/0377-4929.56149>.

REED, W. B. 1969. Xeroderma pigmentosum. Clinical and laboratory investigation of its basic defect. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, **207**(11), s. 2073–2079. ISSN 0098-7484 [online]. [cit. 2025-05-01]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1001/jama.207.11.2073>.

RIVERA-BEGEMAN, A.; MCDANIEL, L. D.; SCHULTZ, R. A.; FRIEDBERG, E. C. 2007. A novel XPC pathogenic variant detected in archival material from a patient diagnosed with Xeroderma Pigmentosum: A case report and review of the genetic variants reported in XPC. *DNA Repair*, **6**(1), s. 100–114. ISSN 1568-7864 [online]. [cit. 2025-05-15]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2006.09.008>.

SARASIN, A.; MUNIER, P.; CARTAULT, F. 2020. How history and geography may explain the distribution in the Comorian archipelago of a novel mutation in DNA repair-deficient Xeroderma pigmentosum patients. *Genetics and Molecular Biology*, **43**(1 suppl 1). ISSN 1678-4685 [online]. [cit. 2025-05-01]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1590/1678-4685-gmb-2019-0046>.

SHAH, P.; ZHAO, B.; QIANG, L.; HE, Y.-Y. 2018. Phosphorylation of Xeroderma pigmentosum group C regulates ultraviolet-induced DNA damage repair. *Nucleic Acids Research*, **46**(10), s. 5050–5060. ISSN 0305-1048 [online]. [cit. 2025-04-21]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/nar/gky239>.

STENSON, S. 1982. Ocular findings in Xeroderma pigmentosum: report of two cases. *Annals of Ophthalmology*, **14**(6), s. 580–585.

TAMURA, D.; DIGIOVANNA, J. J.; KHAN, S. G.; KRAEMER, K. H., 2014. Living with xeroderma pigmentosum: comprehensive photoprotection for highly photosensitive patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, **30**(2–3), s. 146–152. ISSN 0905-4383 [online]. [cit. 2025-05-15]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/phpp.12108>

TAMURA, D.; DIGIOVANNA, J. J.; KRAEMER, K. H. 2010. Founder Mutations in Xeroderma Pigmentosum. *Journal of Investigative Dermatology*, **130**(6), s. 1491–1493. ISSN 0022-202X [online]. [cit. 2025-04-21]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/jid.2010.76>.

WEBB, S. 2008. Xeroderma pigmentosum. *BMJ*, **336**(7641), s. 444–446. ISSN 0959-8138 [online]. [cit. 2025-04-21]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1136/bmj.39485.698356.AD>.

XERODERMA PIGMENTOSUM. 1888. *Journal of the American Medical Association*, **X**(7).  
ISSN 0002-9955 [online]. [cit. 2025-05-01]. Dostupné  
z: <https://doi.org/10.1001/jama.1888.02400330017003>.