

## Abstrakt

Hedgehog signální dráha se účastní řízení diferenciací embryonálních buněk, segregace těla, vývoje mozku, skeletu, svalstva, gastrointestinálního traktu, plic a udržování a regenerace tkání dospělého jedince. Dráha obsahuje více než 10 proteinů: receptorů, koreceptorů, ligandů, transkripčních efektorů a represorů zapojených do komplexních funkčních interakcí. Porucha hedgehog signalizace během embryonálního vývoje může vést k závažné vývojové vadě – holoprosencefalii. Mutace způsobující ztrátu funkce *PTCH1* vedou ke Gorlinovu syndromu – hereditární predispozici k basocelulárnímu karcinomu, asociované s anomáliemi mozku, lebky, obratlů a žeber. Bylo zjištěno, že holoprosencefalie i Gorlinův syndrom jsou geneticky heterogenní, mohou být způsobeny zárodečnými mutacemi různých genů Hedgehog signální dráhy.

V letech 2006–2016 byl v Ústavu biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN v Motole pro diagnostické účely analyzován gen *PTCH1* u 70 nepříbuzných nemocných s podezřením na Gorlinův syndrom (MIM 109400). U 35 (50 %) z nich byla zjištěna patogenní varianta v genu *PTCH1*, u 10 nemocných, kteří splňovali diagnostická kritéria a 25 nemocných, kteří kritéria nesplňovali, nebyla příčina onemocnění zjištěna.

Předmětem této studie bylo rozšířit diagnostické možnosti u Gorlinova syndromu a u holoprosencefalie a ověřit, zda u dosud negativně testovaných nemocných s projevy Gorlinova syndromu není onemocnění způsobeno zatím neidentifikovanou patogenní variantou genu kódujícího protein *SUFU*, který se také účastní Hedgehog signální dráhy. Byla zavedena analýza genu *SUFU* metodou Sangerova sekvenování a metodou MLPA. Byla zavedena analýza genů *PTCH1* a *SUFU* pomocí NGS panelu genů. U dvaceti *PTCH1*-negativních nemocných byl vyšetřen gen *SUFU* Sangerovým sekvenováním, u jednoho z deseti nově zařazených pacientů byly geny *PTCH1* a *SUFU* vyšetřeny Sangerovým sekvenováním, u ostatních devíti pacientů byly oba geny vyšetřeny současně panelem NGS.

Ve vyšetřovaném souboru nebyla zjištěna patogenní varianta genu *SUFU* u žádného z vyšetřovaných pacientů. V genu *PTCH1* byly zjištěny dvě velmi pravděpodobně patogenní varianty u dvou pacientek, které splňovaly dvě majoritní a několik minoritních kritérií. Jedná se o varianty c.3037dupT p.(Tyr1013Leufs\*132) v exonu 18 a c.3306+1G>T p.(?) v sestřihovém místě exonu 19 (Ref. Seq. GenBank NM\_000264.4).

Práce přinesla nové poznatky o molekulárně genetické podstatě Gorlina syndromu a přispěla ke zlepšení molekulárně genetické diagnostiky v České republice. Záradečné mutace genu *SUFU* jsou pravděpodobně jen velmi vzácně příčinou Gorlina syndromu v české populaci. Využití technik NGS je přínosem pro molekulárně genetickou diagnostiku Gorlina syndromu a holoprosencefalie, chorob s možnou poruchou Hedgehog signální dráhy.

**Klíčová slova:** Hedgehog signální dráha, Gorlinův syndrom, Holoprosencefalie, gen *PTCH1*, gen *SUFU*, mutační analýza, mutace