

Abstrakt

Nosiči balancovaných chromozomových aberací (BCA) jsou obvykle fenotypově normální. Avšak až 27 % *de novo* vzniklých BCA může být spojeno s patologií fenotypu způsobenou nejčastěji submikroskopickou imbalance nebo genovou disrupcí v oblastech zlomových míst, případně vlivem pozičního efektu. Molekulárně cytogenetické techniky oproti karyotypování umožňují detailnější popsání aberace a tím usnadňují korelaci genotypu s fenotypem pacienta.

Cílem práce bylo zhodnocení výskytu variant v počtu kopií (CNV) v místech zlomů aberace i v jiných oblastech genomu u pacientů s abnormálním fenotypem, kteří byli nosiči *de novo* i familiárních BCA.

Metodou array CGH bylo vyšetřeno 54 případů BCA (20 *de novo*, 27 familiárních, 7 bez objasnění původu), z toho 32 reciprokových translokací, šest robertsonských translokací, 12 inverzí a čtyři komplexní přestavby. U klinicky významných nálezů, bylo-li to možné, byli vyšetřeni i rodiče pacienta pro objasnění původu CNV. Za účelem upřesnění nálezů či vyloučení genové disrupce byla u vybraných případů použita metoda FISH.

U 31,5 % pacientů (17/54) byla zachycena alespoň jedna (z toho u osmi osob více než jedna) klinicky významná CNV. U čtyř případů byly zjištěny imbalance pouze v oblastech zlomových míst, u deseti pouze CNV jinde v genomu a u tří jedinců v oblastech zlomů i mimo ně. Z celkového počtu 34 relevantních CNV bylo za jasně patogenní označeno osm variant (23,5 %), za pravděpodobně patogenní pět variant (14,5 %) a 16 (47 %) za varianty nejasného klinického významu (VOUS); zbývající CNV byly pravděpodobně benigní, resp. benigní v oblastech zlomů. Ve třech případech byla prokázána vyšší komplexita BCA, vzniklé nejspíše následkem chromotripse. Ačkoli se celkové četnosti nálezů u případů *de novo* a familiárních BCA významně nelišily, byl pozorován rozdíl v lokalizaci a povaze CNV. Patogenní CNV v oblastech zlomových míst byly detekovány výhradně u *de novo* aberací. U pěti pacientů bez nálezů CNV byla kauzální mutace identifikována cíleným molekulárně genetickým vyšetřením, nejčastěji sekvenováním kandidátního genu.

Naše studie ve shodě s předchozími ukazuje, že podstatná část zjevně balancovaných aberací je ve skutečnosti nebalancovaná, a proto by metoda array CGH měla být nedílnou součástí podrobného vyšetření nejen *de novo*, ale i zděděných přestaveb.

Klíčová slova: array CGH, varianta v počtu kopií, zjevně balancovaná chromozomová aberace, abnormální fenotyp, *de novo* a familiární BCA