

# ABSTRAKT

Osteogenesis imperfecta je dědičné onemocnění člověka způsobené především mutacemi genů kolagenu typ I, COL1A1 a COL1A2. Tyto mutace svým klinickým dopadem postihují zejména pohybový aparát. Onemocnění je charakteristické křehkými kostmi, deformacemi a vyšší četností zlomenin. Jedná se o poruchu vyskytující se ve všech populacích bez ohledu na věk, pohlaví, národnost či etnickou skupinu. Incidence této choroby je 1 : 16 - 20 000 narozených dětí. V současné době je popisováno devět klinicky odlišných forem Osteogenesis imperfecta, přičemž pouze první čtyři typy, OI typ I-IV, mají svou genetickou podstatu v mutacích genů kolagenu typ I. V rámci těchto devíti typů OI rozlišujeme lehké a závažné formy onemocnění. Za letální formy označujeme typy II a III, neboť u těchto forem dochází k úmrtí již během prenatálního vývoje či prvních dnů života postiženého jedince. Mezi charakteristické znaky kolagenních forem OI řadíme zvýšenou incidenci fraktur, deformace kostí, modré bělmo, nedoslýchavost, poruchu tvorby dentinu či podprůměrný vzrůst (Marini, 2010).

Diplomová práce je zaměřena na popis klinických forem, zkoumání molekulární podstaty vzniku onemocnění a zjištění vztahu mezi typem a pozicí mutace a výsledným klinickým dopadem na postižené jedince.

V rámci této práce byla provedena genetická analýza exonů 31 – 40, včetně přilehlých nekódujících oblastí, (tzv. **MLBR** = **M**ajor **L**igand **B**inding **R**egion) genu COL1A1 u 25 českých pacientů s diagnózou OI, typ I-IV. Zkoumaná oblast tohoto genu kóduje úsek molekuly kolagenu typ I, k němuž se během posttranslačních úprav váží další komponenty mezibuněčné hmoty, jako jsou např. integriny, COMP, fibronektin a další. Výsledkem těchto posttranslačních modifikací je zvýšení pružnosti a pevnosti kostí.

Molekulární analýzy odhalily mutace a polymorfismy v genu COL1A1 u sedmi z pětadvaceti zkoumaných jedinců. Tyto změny se nalézají v kódujících i v nekódujících oblastech genu. Ve všech případech genetických změn exonů se jedná o jednobodové mutace mající za následek buď záměnu aminokyselin, tvorbu STOP kodónu, nebo tyto mutace nemění smysl čtení během translace.

Klíčová slova: Osteogenesis imperfecta, COL1A1, kolagen typ I, kolagenopatie, mutace, česká populace