

Abstrakt

Předkládaná práce shrnuje výsledky výzkumu zaměřeného na studium kryptických přestaveb lidských chromosomů. Konkrétně se zaměřuje na tři základní oblasti výzkumu.

První oblast představuje výzkum kryptických přestaveb identifikovaných jako kauzální příčiny onemocnění u mentálně retardovaných pacientů s původně neznámou etiologií. Nejčastěji se jedná o tzv. mikrodeleční syndromy. Velká variabilita fenotypu a často překrývající se symptomy mikrodelečních syndromů vyžadují celogenomový přístup. V rámci výzkumu bylo vyšetřeno 64 probandů a u 10 (16 %) z nich byly nalezeny kryptické přestavby, jež byly dále analyzovány.

Druhou oblast představuje výzkum kryptických přestaveb asociovaných s pseudoautosomálním regionem 1 (konkrétně s oblastí genu *SHOX*), jež mohou být přirozenou součástí variability genomu i příčinami vzniku onemocnění. V rámci výzkumu bylo vyšetřeno 98 pacientů s Léři-Weillovou dyschondrosteózou nebo idiopatickým malým vzrůstem, přičemž kauzální mutace byla nalezena u 68,8 %, resp. 7,8 % probandů. Současně byla drobná delece, tzv. delece L05101 nalézající se v blízkosti regulačních oblastí genu *SHOX*, vyhodnocena jako populační polymorfismus bez zjevného fenotypového dopadu. Komparativní analýza duplikací detekovaných v souboru 250 zdravých jedinců v porovnání s rozsahem a umístěním duplikací u pacientů označila duplikace s vysokým patogenním potenciálem. Výsledky byly podpořeny metaanalýzou publikovaných duplikací ve sledované oblasti.

Třetí oblast představují přestavby chromosomálního regionu 8q24 a mutace v genu *TRPS1* asociované s velmi vzácným trichorhinofalangeálním syndromem. V rámci výzkumu bylo vyšetřeno 9 pacientů, u 7 byla nalezena pravděpodobná příčina onemocnění. Zvolená metodika umožnila rovněž analýzu rozsáhlých 5' a 3' netranslatovaných oblastí genu *TRPS1* a detekovala zde řadu polymorfismů.

Práce poukazuje na význam výzkumu kryptických přestaveb lidských chromosomů pro lepší porozumění strukturní variabilitě lidského genomu a pro pochopení vzniku určitých patologií s jednoduchým i komplexním genetickým pozadím.

Klíčová slova

kryptické přestavby lidských chromosomů; mentální retardace; gen *SHOX*; duplikace v oblasti *SHOX*; trichorhinofalangeální syndrom; gen *TRPS1*; molekulární cytogenetika člověka