

Abstrakt

Práce je zaměřena na molekulárně genetické testování pacientů s Usherovým syndromem - na potvrzení správné diagnózy, určení kauzální příčiny vzniku onemocnění a popis nových mutací způsobující Usherův syndrom u českých pacientů. Usherův syndrom je klinicky a geneticky heterogenní onemocnění, které je nejčastější příčinou dědičné hluchoslepoty. Je klasifikováno do tří klinických subtypů. Vzhledem k tomu, že v současné době neexistuje žádná specifická léčba, je potřeba pochopit patofyziologii tohoto onemocnění a rozšířit spektrum kauzálních mutací.

Teoretická část práce se věnuje anatomii oka, a to především stavbě sítnice. Pozornost je rovněž věnována onemocnění sítnice, jako je progresivní ztrátou zraku charakteristická *Retinitis pigmentosa* (RP). RP se může vyskytovat buď jako izolovaná porucha nebo také spolu s dalšími poškozeními jako tzv. syndromová RP. Mezi klasické syndromové RP patří Usherův syndrom, jímž se práce zabývá. V teoretické části se práce věnuje především mechanismu vzniku onemocnění, funkcím jednotlivých usherovských proteinů a genům, které tyto proteiny kódují. Rovněž jsou uvedeny nejčastější mutace způsobující Usherův syndrom v Evropě a výsledky haplotypových analýz, které byly u těchto frekventovaných mutací provedeny. Na základě jejich výsledků byl již dříve potvrzen efekt zakladatele.

V praktické části pak byla provedena testování usherovských genů a haplotypová analýza. Pomocí molekulárně genetického testování 20 českých probandů přímým, celoexomovým či celogenomovým sekvenováním, byly nalezeny nové mutace pravděpodobně způsobující Usherův syndrom. Jedná se o mutace v genu *USH2A*: c.1651C>T; p.(Arg551Cys), c.485+1G>A; p.?, c.5414_5416delTTA; p.(Ile1805del) a v genu *PCDH15*: c.2305G>A; p.(Gly769Arg). Dále byly zmapovány delece v genu *USH2A* o rozsahu 167 569 bp a v genu *ADGRV1* o rozsahu 10 641 bp. Také byly nalezeny vzácné intronové varianty v genu *USH2A*, pro potvrzení jejichž patogenity bude třeba provést další vyšetření a funkční studie.

Kromě molekulárně genetického vyšetření 20 českých probandů s USH, byla u 9 pacientů s mutací *USH2A*: c.11864G>A; p.(Trp3955*) provedena haplotypová analýza, která potvrdila vliv efektu zakladatele. U těchto pacientů byla vymezena sdílená oblast na chromozomu 1 o rozsahu 83 743 bp.

Podrobná molekulárně genetická testování pacientů s Usherovým syndromem mohou rozšířit spektrum známých mutací způsobující onemocnění a mohou přispět k pochopení mechanismu vzniku onemocnění.

Klíčová slova

Sítnice; Usherův syndrom; Retinitis pigmentosa; kongenitální hluchota, molekulárně genetická analýza, Sangerovo sekvenování, sekvenování nové generace, mutace, haplotypová analýza, haplotyp, efekt zakladatele