

Univerzita Karlova v Praze
Přírodovědecká fakulta

Katedra antropologie a genetiky člověka



Bakalářská práce

**Nanismus. Patogeneze onemocnění se zvláštním
zaměřením na genetické příčiny**

Lucie Procházková

Školitel: RNDr. Pavlína Čejková Ph.D.

Praha 2012

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem tuto bakalářskou práci s názvem „Nanismus. Patogeneze onemocnění se zvláštním zaměřením na genetické příčiny“ napsala samostatně a výhradně s použitím citovaných pramenů, literatury a dalších odborných zdrojů.

V Praze, dne 9. 7. 2012

Lucie Procházková

Tímto bych chtěla poděkovat RNDr. Pavlíně Čejkové Ph.D. za její trpělivost, cenné rady a připomínky při zpracování mé bakalářské práce.

Obsah

1. ABSTRAKT	5
2. ÚVOD.....	6
3. SKELETÁLNÍ DYSPLÁZIE	8
4. MUTACE	9
5. GENETICKÉ ASPEKTY NANISMU	11
5.1. <i>FGFR3</i>	11
5.1.1. Achondroplázie.....	13
5.1.2. Thanatoforická dysplázie.....	15
5.1.3. Hypochondroplázie.....	17
5.2. <i>COMP</i>	18
5.2.1. Pseudoachondroplázie	19
5.2.2. Mnohočetná epifyzární dysplázie	20
5.3. <i>COL2A1</i>	20
5.3.1. Achondrogeneze typu II	21
5.3.2. Kniestova dysplázie	22
5.3.3. Česká dysplázie	23
5.3.4. Sticklerův syndrom.....	23
5.3.5. Další typy nanismu spojené s genem <i>COL2A1</i>	24
5.4. <i>DTDST</i>	24
5.4.1. Achondrogeneze 1B	25
5.4.2. Atelosteogeneze typu II.....	26
5.4.3. Diastrofická dysplázie	26
5.5. <i>PTH/PTHrP</i>	27
5.5.1. Typy nanismu spojené s genem <i>PTH/PTHrP</i>	28
6. ZÁVĚR.....	29
7. SEZNAM ZKRATEK	30
8. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	33

1. ABSTRAKT

Nanismus je porucha vyznačující se extrémně nízkou postavou, která může být zapříčiněna hormonálními, genetickými nebo metabolickými vadami. Tato práce, která je zpracována na základě studia materiálů převážně zahraničních autorů ve formě odborných článků a publikací, se zabývá vybranými typy nanismu a jejich patogenezí. Všechny vybrané typy tohoto onemocnění jsou způsobeny genetickými vadami a to v genech *FGFR3*, *COMP*, *COL2A1*, *DTDST* a *PTH/PTHrP*. Častou příčinou nanismu jsou bodové mutace, které vznikají z velké části *de novo* a většina z nich se dědí autozomálně dominantně. Jedná se o obsáhlou skupinu poruch s různým stupněm závažnosti od mírné formy jako je mnohočetná epifyzární dysplázie, po letální formu, kterou je například thanatoforická dysplázie.

Klíčová slova: Nanismus, skeletální dysplázie, mikromelie, chondrocyt, mutace

ABSTRACT

Nanism is a kind of disorder characterized by an extremely small figure. It can be caused by hormonal, genetic or metabolic defects. This work, which is composed by study of materials in the form of article and publication mainly by foreign authors, is concerned with chosen types of nanism and their pathogenesis. All these types of this disease are caused by genetic defects in following genes: *FGFR3*, *COMP*, *COL2A1*, *DTDST* and *PTH/PTHrP*. Point mutations arising *de novo* are frequent cause of nanism and mostly are inherited autosomal- dominantly. It's a large group of disorders with different seriousness level: from light form like multiple epiphyseal dysplasia to lethal form such as thanatophoric dysplasia.

Key words: Nanism, skeletal dysplasia, micromelia, chondrocyte, matation

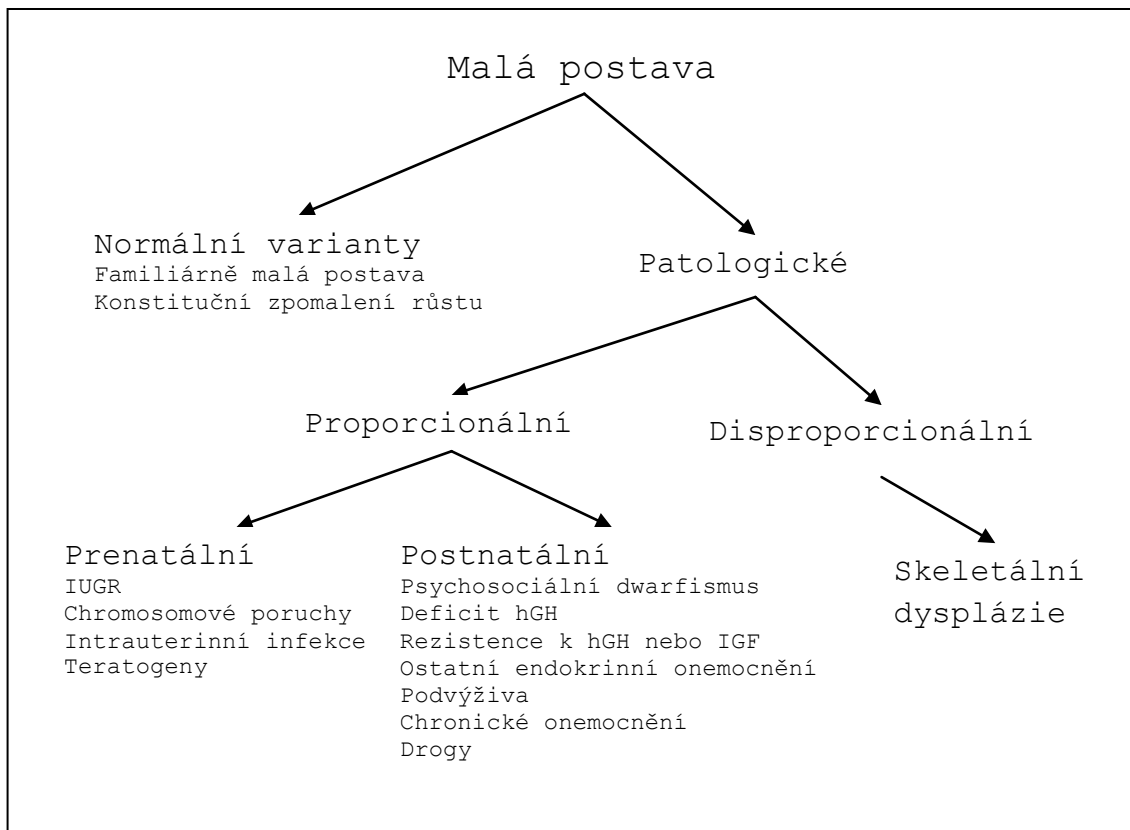
2. ÚVOD

Jednou ze základních charakteristik jedince i celých populací je tělesná výška. V různých etnických skupinách se průměrná výška postavy liší (Rimoin, Borochowitz et al. 1986). Podle 6. Celostátního antropologického výzkumu dětí a mládeže (6.CAV) z roku 2001, je průměrná tělesná výška mužů v ČR 180,1 cm a žen 167,2 cm, zatímco průměrná výška afrických pygmejů, jedněch z nejmenších lidí na světě je přibližně 150 cm (Jarvis, Scheinfeldt et al. 2012).

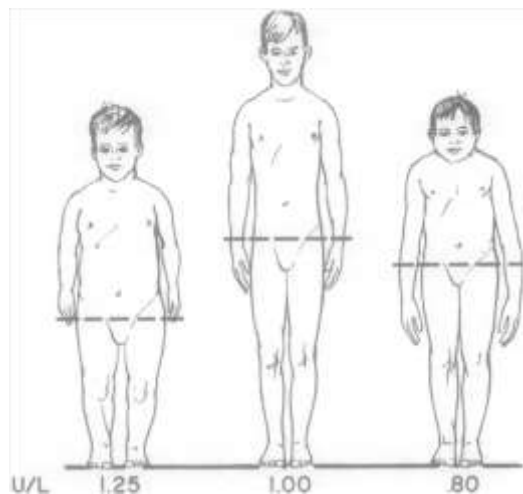
Tělesná výška má polygenní dědičnost, je ovlivněna genetickými a enviromentálními faktory. Jakákoliv delší nemoc v období růstu může negativně ovlivnit přírůstek výšky (Mason 1972). Důležitou roli v růstu hraje lidský růstový hormon (hGH), který je kódován genem nacházejícím se na dlouhém raménku 17. chromosomu a je produkován buňkami hypofýzy (Rimoin, Borochowitz et al. 1986).

Poruchy růstu se vyskytují na celém světě. Nanismus (dwarfismus, trpaslictví) je porucha růstu vyznačující se velmi nízkou postavou, může být spojena s genetickými vadami, hormonálními poruchami nebo poruchami metabolismu. O nanismu můžeme hovořit, pokud dosahuje muž tělesné výšky do 145 cm a žena do 135 cm (dostupné z <http://int-prop.lf2.cuni.cz/zof/vysetreni/vyvojrust.htm>). Rozlišujeme několik typů nanismu, prvním z nich je disproporcionální nanismus, vyznačující se krátkými končetinami a poměrně dlouhým trupem. Dalším typem je hypofyzární nanismus, způsobený nižší produkcí STH (somatotropní hormon) před uzavřením růstových štěrbin. Nanismus u předčasné puberty (pubertas praecox) vzniká tím, že se předčasně uzavřou růstové štěrbin. Posledním typem je nanismus při kretenismu, který vzniká při snížené funkci štítné žlázy intrauterinně nebo v dětství.

Geneticky podmíněné typy nanismu mohou být způsobeny mutacemi, které mají za následek hormonální poruchy, například poruchu receptoru pro růstový faktor. Další mutace souvisí se skeletálními dyspláziemi. Právě jimi se bude tato práce zabývat.



Obr. 1: Dělení malého vzrůstu. hGH = lidský růstový hormon, IGF = insulinu podobný růstový faktor, IUGR = intrauterinní růstová retardace (převzato z Rimoin, Borochowitz et al. 1986).



Obr. 2: Disproporcionálně malá postava: srovnání zdravého osmiletého chlapce uprostřed s chlapcem s krátkými končetinami na levé straně a chlapcem s krátkým trupem na straně pravé (Rimoin, Borochowitz et al. 1986).

3. SKELETÁLNÍ DYSPLÁZIE

Skeletální dysplázie (osteochondrodysplázie) je rozsáhlá, geneticky heterogenní skupina nemocí s variabilní manifestací klinických příznaků. Do poloviny minulého století se většina skeletálních dysplázií řadila pod společný název „chondrodystrofia fetalis“. Později se začaly vývojové vady skeletu dělit do více skupin, a to na základě klinických příznaků jako je porodní délka, závažnost růstové retardace, disproporce těla a další malformace.

V současnosti se tyto poruchy dělí do tří hlavních skupin: osteodysplázie, chondrodysplázie a dysostózy (Rimoin, Cohn et al. 2007). Osteodysplázie jsou obvykle spojovány s primárními abnormalitami kostí, které vedou ke změnám v hustotě kostí a v jejich mineralizaci. Chondrodysplázie jsou výsledkem genetických abnormalit, které působí na chrupavku a to vede k malému vzrůstu. Dysostózy představují malformace jednotlivých kostí nebo skupin kostí.

Existuje přibližně 100 různých skeletálních dysplázií (Wynne-Davies 1987), které vznikají na základě více než 200 příčin. Mívají dominantní dědičnost, ale většinou vznikají *de novo*. Nejtypičtějším projevem je malá postava a malformace skeletu.

Výskyt skeletální dysplázie se odhaduje na 1 z 2000 až 2500 narozených (dostupné z http://www1.lf1.cuni.cz/sbornik_hab_inaugur_2004.pdf) a významně se podílí na neonatální mortalitě. Přibližně 70 % trpaslíků trpí nejčastější skeletální dysplázií, achondroplazií. Nejčastějším typem letální skeletální dysplázie je thanatoforická dysplázie (Matsushita, Wilcox et al. 2009).

Diagnostika se provádí odběrem choriových klků nebo amniocentézou a následnými molekulárními testy. Většina z forem nanismu je zjištělná také ultrazvukem, například achondroplazii je možné zjistit od 26. týdne těhotenství (Trotter and Hall 2005). Ovšem některé formy jsou detekovány až během prvních let života.

4. MUTACE

Mutace je náhodný proces, při kterém dochází ke změně genetické informace. V některých oblastech genomu dochází k mutacím častěji než v jiných, tato místa jsou označována jako hot-spots. Mutace se vyskytují ve všech genech a u všech živých organismů, vnášejí variabilitu do genetického materiálu a díky tomu jsou nezbytné pro evoluci.

Mutace mohou ovlivnit jediný gen, ale i celý genom. Genové mutace zasahují jen gen a při chromosomových mutacích dochází ke změně počtu nebo struktury chromosomů. Za zvláštní skupinu jsou považovány tzv. genomové mutace, při kterých je zmnožena celá chromosomová sada (KOČÁREK, Eduard. *Genetika*. 2. vyd. Praha: SCIENTIA, 2008).

Genové mutace se dělí na posunové mutace, duplikace, transpozice a substituce. Při posunových mutacích dochází k posunu čtecího rámce. K těmto mutacím patří delece, kde je jeden nebo více nukleotidů ztraceno, a inserce, kde je jeden nebo více nukleotidů přidáno. Posunové mutace vedou téměř vždy k syntéze nefunkčních genomových produktů. Jako duplikace se označuje zdvojení nukleotidu, transpozice je výměna dvou nukleotidů v řetězci. Další skupinou genových mutací jsou substituce, kde je nukleotid nahrazen jiným. Pokud je purin nahrazen purinem nebo pyrimidin pyrimidinem, jedná se o tranzici. Záměna purinu za pyrimidin a naopak se nazývá transverze. Genové mutace, které způsobí změnu v jediném nukleotidu, se označují jako bodové mutace (SNUSTAD, D. Peter a Michael J. SIMMONS. *Genetika*. Brno: Masarykova univerzita, 2009). Právě tyto bodové mutace jsou častou příčinou nanismu.

Podle toho zda kodon, ve kterém je mutace, kóduje aminokyselinu (AMK) stejnou nebo jinou než kodon před mutací anebo nekóduje žádnou, se mutace dělí na synonymní (silent, zde je zařazena stejná AMK), missense (zařazena jiná AMK), nonsense (má za následek vznik stop kodonu, čímž je zkrácen genový produkt, který bude nejspíš nefunkční) (KOČÁREK, Eduard. *Genetika*. 2. vyd. Praha: SCIENTIA, 2008) a elongační mutace, které umožňují prodloužení genového produktu za stop kodon tím, že dojde k záměně stop kodonu za kodon pro AMK.

Mutace může být recesivní, kdy se mutační gen nedokáže prosadit proti nemutovanému. Pro projev recesivní mutace jsou potřebné oba dva mutační geny. Druhým typem je mutace dominantní, kdy k projevu mutace stačí jen jeden mutační gen.

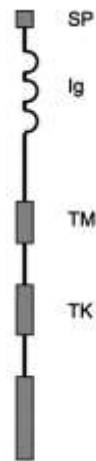
5. GENETICKÉ ASPEKTY NANISMU

Jednotlivé typy nanismu vznikají mutacemi v různých genech na různých chromosomech. Nejčastějšími mutacemi, které tyto vady způsobují, jsou bodové mutace, které mají za následek delecí nukleotidu nebo nahrazení jednoho nukleotidu jiným. Následkem toho poté vznikají chybné produkty toho určitého genu. Jsou to například vadná kolagenní vlákna, nebo receptory pro růstové faktory. Tyto vadné produkty mohou poté způsobit poruchy v konzistenci chrupavky či osifikace kostí, tím zkrácení dlouhých kostí a následně i sníženou postavu.

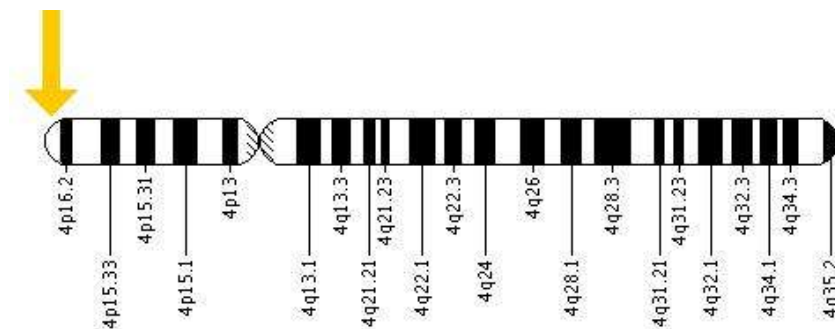
V následující části této práce budou popsány vybrané geny způsobující nanismus, jejich produkty a také onemocnění s nimi související.

5.1. *FGFR3*

Oficiální název pro *FGFR3* je receptor pro fibroblastový růstový faktor 3. *FGFR3* je kódován genem *FGFR3* nacházejícím se na krátkém raménku 4. chromosomu (4p- 16.3) blízko lokusu pro Huntingtonovu chorobu, zahrnuje oblast od 1795038 do 1810598 bp. Tento gen se skládá z 19 exonů a 18 intronů. Normálním genovým produktem je transmembránový receptor skládající se z extracelulární části, která obsahuje tři imunoglobulinu podobné domény, z hydrofobního transmembránového segmentu a cytoplasmatické tyrosin-kinázové domény (di Martino, L'Hote et al. 2009). Extracelulární část interaguje s růstovými fibroblastovými faktory (FGFs), ty aktivují kaskádu signálů, která nakonec ovlivňuje mitogenezi a diferenciaci buněk. *FGFR3* je silně exprimován chondrocyty v epifyzárních růstových ploténkách a slouží jako negativní regulátor lineárního růstu kostí tím, že omezuje osifikaci (Hatzaki, Sifakis et al. 2011).



Obr. 3: Receptor FGFR. SP: signální peptid, Ig: imunoglobulinu podobná doména, TM: transmembránová doména, TK: tyrosin-kinázová doména. (upraveno podle Guan, Zhu et al. 2009).



Obr. 4: Chromosom 4 s naznačeným místem, kde se nachází gen *FGFR3*.
(<http://ghr.nlm.nih.gov/gene/FGFR3>)

V genu *FGFR3* jsou časté dvě mutace ($G>A$, $G>C$), obě se vyskytují v nukleotidu 1138 a jejich výsledkem je substituce glycinu na arginin v kodonu 380 (Nahar, Saxena et al. 2009). Mutace tohoto genu vede ke zvýšení aktivace receptorů FGFR3.

Pro aktivaci tohoto receptoru jsou potřebné dva ligandy: FGF a HSPG (heparan-sulfát proteoglykan). Po navázání ligandů dojde k dimerizaci receptoru, fosforylaci a navázání Grb2 přes jeho SH2 doménu. Na SH3 doménu Grb2 se naváže SOS, ten poté interaguje s Ras-GDP, který je pomocí SOS aktivován a uvolní se z tohoto komplexu jako Ras-GTP. Ras-GTP aktivuje Raf a sebe tím inaktivuje. Raf potom aktivuje MEK a ta

nakonec aktivuje MAPK, která ovlivňuje proliferaci buňky (Vajo, Francomano et al. 2000).

Pokud se v genu pro FGFR3 nachází mutace, která způsobuje TD II (thanotoforickou dysplázií typu II) nebo SADDAN (těžkou achondroplázií s vývojovým zpožděním a akantózou), je aktivována také Jak/STAT dráha (Lievens, Mutinelli et al. 2004). Tato dráha se skládá z receptoru, Jak (janus kináza) a STAT (signal transducer and activator of transcription). STAT je traslokován do buněčného jádra, kde se váže na DNA a podporuje transkripci genů.

Aktivační mutace v genu *FGFR3* způsobují zejména achondroplázií a thanotoforickou dysplázií, nejobvyklejší lidské skeletální dysplázie (Matsushita, Wilcox et al. 2009). Obě tyto poruchy jsou autozomálně dominantní.

5.1.1. Achondroplázie

Achondroplázie (Ach), jiným názvem chondrodystrofie, je vada spojená s disproporcionálně malou postavou. Je to porucha s vysokou genetickou homogenitou, u 95% postižených se vyskytuje stejná mutace, a to transice G>A v nukleotidu 1138 v *FGFR3* genu (Trujillo-Tiebas, Fenollar-Cortes et al. 2009). Ve stejném nukleotidu se může také nacházet transverze G>C. Obě tyto mutace vedou k záměně argininu za glycin v kodonu 380 (Heuertz, Le Merrer et al. 2006; Trujillo-Tiebas, Fenollar-Cortes et al. 2009).

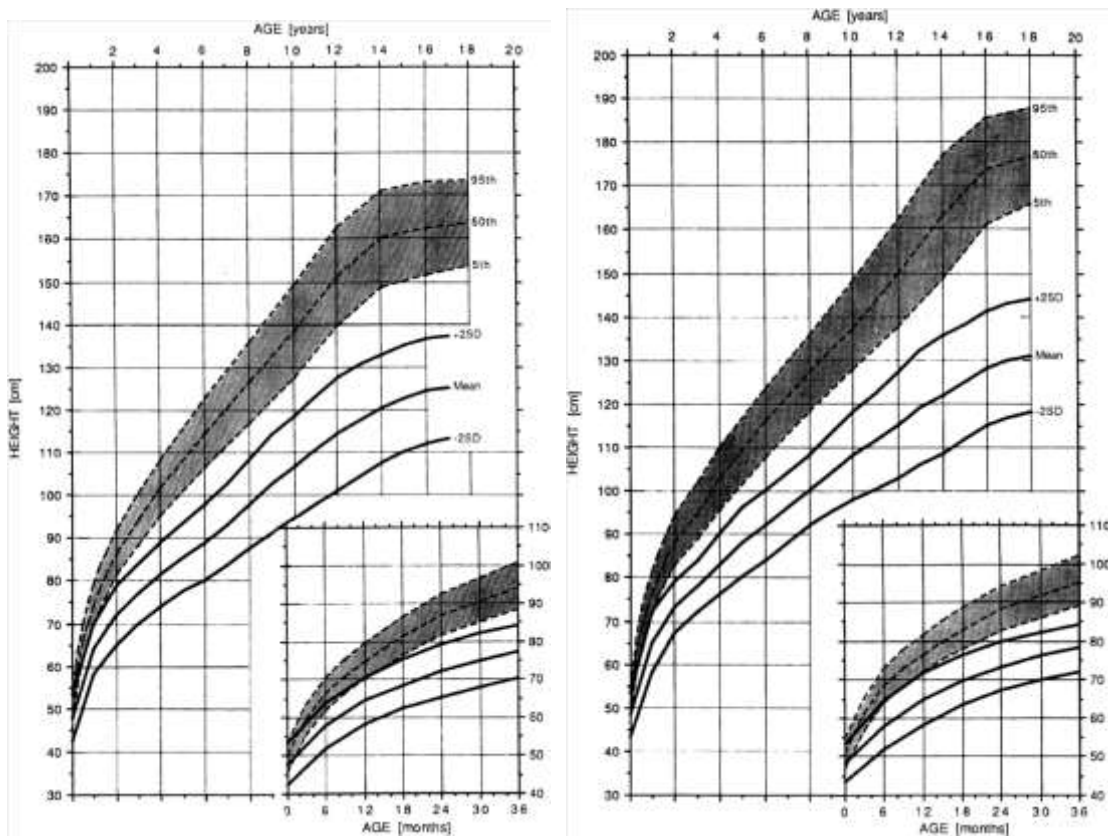


Obr. 5: Dvouletý pacient postižený Ach.

(<http://ucebnice.euromise.cz/index.php?conn=0§ion=biostat2&node=7>)

Achondroplázie je nejčastější forma dwarfismu a vyskytuje se u 1 z 26000 až 28000 narozených (Nahar, Saxena et al. 2009). Je to autozomálně dominantní porucha s rodinným výskytem, ale většina případů (více než 90%) je spojena s mutací vznikající *de novo*. U všech pozorovaných pacientů s *de novo* mutací, bylo zjištěno, že mutace pochází od otce (Wilkin, Szabo et al. 1998; Sobetzko, Braga et al. 2000). Někteří z autorů uváděli, že rizikovým faktorem pro tuto mutaci je pokročilý věk otce (věk nad 35 let) (Penrose 1955; shrnuto v Pauli 1993).

Plody s homozygotní formou Ach umírají krátce po narození nebo se již mrtvé narodí. Hlavním znakem heterozygotní Ach je poměrně normální délka trupu a zkrácení dlouhých kostí končetin, přičemž šířka kostí není ovlivněna. U postižených jedinců chybí pubertální růstový spurt a definitivní výška je u chlapců v průměru 131 cm a u dívek 124 cm (shrnuto v Pauli 1993). Dalšími malformacemi jsou makrocefalie, vystouplé čelo, sedlovitý kořen nosu, ruce ve tvaru trojzubce, zúžené foramen magnum a stenální spinóza. Ach může být doprovázena obezitou a častými záněty středního ucha.



Obr. 6: Výška žen a mužů s Ach ve srovnání s výškou žen a mužů normálního vzrůstu. (upraveno podle Trotter and Hall 2005)

Navzdory svému postižení mají lidé postižení Ach normální inteligenci, často vynikají svým smyslem pro humor a jsou schopni vést normální a nezávislý život.

SADDAN je těžká achondroplázie s vývojovým zpožděním a akantózou (ztluštění pokožky zejména v hlubších vrstvách epidermis). Je to vzácné onemocnění způsobené mutací Lys650Met v genu *FGFR3* (Zankl, Elakis et al. 2008). Vyznačuje se extrémně nízkou postavou a vyklenutím tibie.

5.1.2. Thanatoforická dysplázie

Thanatoforická dysplázie (TD) je nejčastější letální skeletální dysplázie. Název TD je odvozen z řeckého slova, které znamená „nesoucí smrt“ (Orioli, Castilla et al. 1986;

Naveen, Murlimanju et al. 2011). Je to autozomálně dominantní vada, jejíž výskyt se pohybuje v rozmezí od 1 do 3 z 60000 narozených (Trujillo-Tiebas, Fenollar-Cortes et al. 2009).

Mutace, které tuto vadu způsobují, vznikají většinou *de novo* a jediným genem spojovaným s TD je gen pro *FGFR3*. Podle mutace, která se v tomto genu nachází, se TD dělí na dva typy. TD I vzniká na základě několika mutací, 742 C>T, 746 C>G, 1108 G>T, 1111 A>T, 1118 A>G, 1949 A>T, 2420 G>T, 2419 T>G, 2419 T>C, 2419 T>A, 2421 A>C, 2421 A>T, 2421 A>G, avšak více než 60% případů je způsobeno jen dvěma z nich, 742 C>T nebo 1118 A>G (shrnutí v Karczeski and Cutting 1993). Všechny uvedené mutace postihují exon 7, 10, 15 a 19. Typickým znakem TD I je zakřivení femuru (tvar telefonního sluchátka), může a nemusí být přítomna kraniostenóza (dostupné z <http://omim.org/entry/187600#reference28>)

TD II je způsobena jedinou mutací Lys650Glu (Bellus, Spector et al. 2000) v exonu 15 genu *FGFR3* (Trujillo-Tiebas, Fenollar-Cortes et al. 2009). TD II se vyznačuje rovným femurem a kraniostenózou (lebka ve tvaru jetelového listu).

Společnými znaky obou typů TD jsou zkrácené končetiny, úzký hrudník, krátká žebra, makrocefalie, brachydaktylie a plochá těla obratlů (Noe, Yoo et al. 2010). TD je obvykle letální v perinatálním období, většina postižených dětí umírá krátce po narození na respirační tíseň.



Obr. 7: Rentgenový snímek dítěte s TD I s typickými znaky popsány výše (Miller, Blaser et al. 2009)

5.1.3. Hypochondroplázie

Hypochondroplázie (Hch), jinými názvy též chondrohypoplasia nebo chondrodystrophia tarda, je autozomálně dominantní, klinicky i geneticky heterogenní onemocnění (Rousseau, Bonaventure et al. 1996).

Hch je způsobena mutacemi v jediném genu. U většiny postižených se nachází mutace N540K (1620C>A, 1620 C>G) v *FGFR3* genu (shrnutí v Francomano 1993; Bellus, McIntosh et al. 1995). Méně než 2% způsobují mutace 1619 A>C (Deutz-Terlow, Losekoot et al. 1998), 1619 A>G (Mortier, Nuytinck et al. 2000), 1612 A>G (Grigelioniene, Hagenas et al. 1998), 983 A>T (Winterpacht, Hilbert et al. 2000), 1948 A>C, 1650 G>T, 1650 G>C (Bellus, Spector et al. 2000; shrnutí v Francomano 1993). Tyto mutace způsobují aktivaci FGFR3, ale v menší míře než mutace způsobující Ach a TD. *De novo* mutace mohou souviset s věkem otce. Přibližně 70% postižených jsou heterozygoti.



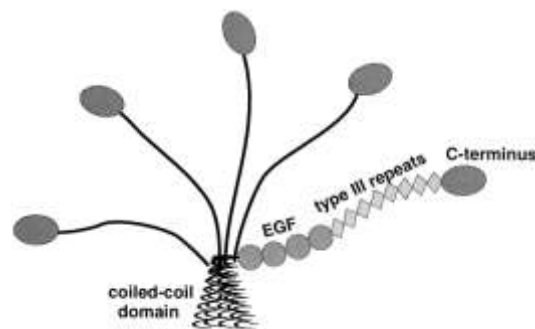
Obr. 8: Tříletá dívka trpící hypochondroplázi. Jsou zde vidět typické znaky jako krátké končetiny, poměrně dlouhý trup a bederní lordóza (Glasgow, Nevin et al. 1978).

Hch bývá diagnostikována u dětí kolem tří let, protože porodní hmotnost a délka je často v normě a disproporce končetin může být mírná. Typickými znaky (Obr. 8) je podprůměrná výška (127-152 cm) (Wynne-Davies, Walsh et al. 1981), způsobená zkrácením dlouhých kostí, dále silný svalnatý vzhled, makrocefalie, bederní lordóza,

skolióza, vyčnívající břicho, porucha učení, mírné mentální postižení, které je častější než u Ach (shrnutí v Francomano 1993).

5.2. COMP

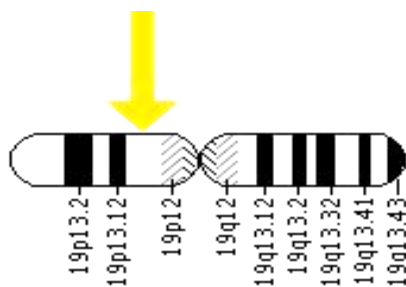
COMP, celým názvem cartilage oligomeric matrix protein, je také znám jako thrombospondin 5 (TSP 5) a patří do thrombospondinové (TSP) rodiny extracelulárních glykoproteinů. Jedná se o glykoprotein nacházející se především v extracelulární matrix chrupavky. COMP obsahuje pět flexibilních ramen s velkou globulární doménou na konci každého z nich. Tento protein je tvořen 757 aminokyselinami a obsahuje N-terminální coiled-coil doménu, čtyři EGF-like repetic, osm kalmodulin-vazebných repetic a C-terminální globulární doménu (shrnutí v Cohn 1993). Kalmodulin-vazebné domény vážou vápník a C-terminální doména interaguje s kolagenem typu I, II, III a IX. COMP se uplatňuje při růstu buňky, proliferaci a apoptóze (dostupné z <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/COMP>).



Obr. 9: Struktura COMP s výše popsány doménami (upraveno podle Maddox, Keene et al. 1997).

Gen *COMP* je tvořen 19 exony a nachází se na krátkém raménku 19. chromosomu v pozici 19p13.1. Zahrnuje oblast od 18893583 po 18902114 bp. Nejsou známy žádné lidské patologie spojené s členy TSP rodiny s výjimkou COMP (Maddox, Mokashi et al. 2000). Většina mutací se nachází v exonech 8 - 14 a jsou to bodové mutace, které mají za následek substituci AMK (Elliott, Bocangel et al. 2010). Mutace v tomto genu způsobují

dvě dominantně dědičné skeletální dysplázie, pseudoachondroplazii (PSACH) a mnohočetná epifyzární dysplazii (MED) (Maddox, Mokashi et al. 2000).



Obr. 10: Chromosom 19 s vyznačeným místem, kde se nachází gen *COMP* (ghr.nlm.nih.gov/gene/COMP)

Mutace v *COMP* genu mají za následek nesprávné skládání bílkoviny COMP v endoplazmatickém retikulu (ER). Tyto abnormální bílkoviny COMP nejsou schopné opustit ER a hromadí se v něm. ER se zvětšuje a nemůže normálně fungovat, to způsobuje předčasnou smrt chondrocytu. Tento děj má za následek snížení růstu dlouhých kostí a malý vzrůst. V důsledku nedostatku COMP v prostorách mezi chondrocyty se chrupavka tvoří abnormálně a hroutí se, což vede k brzké osteoartróze (dostupné z <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/COMP>).

5.2.1. Pseudoachondroplázie

Pseudoachondroplázie (PSACH) je autozomálně dominantní porucha, která může být způsobena asi 60 mutacemi v *COMP*. Přibližně u 30 % postižených se nachází jediná mutace, která má za následek odstranění jedné aminokyseliny (kyseliny asparagové) v *COMP*. Tato mutace je označována Asp473del (D473del) (shrnutí v Cohn 1993). V důsledku toho dochází k dějům (popsaným výše), které způsobí smrt chondrocytů, a tím zkrácení dlouhých kostí. PSACH patří mezi disproporcionální typ dwarfismu a fenotypově se podobá achondroplazii.

Klinicky je PSACH identifikována až kolem dvou let, protože porodní délka je normální a PSACH se projeví až tím, že dojde k prudkému snížení lineárního růstu. Dalšími projevy PSACH je kolébavá chůze, krátké končetiny, skolióza, mírná

brachydaktylie a společenská laxnost, avšak inteligence poznamenaná není a velikost i tvar hlavy jsou normální (Newman, Donnan et al. 2000). V dětství se mohou objevit bolesti kloubů, zejména velkých kloubů dolních končetin. Již na začátku dospělosti se může projevit artróza horních končetin a páteře (shrnuto v Cohn 1993). Průměrná výška v dospělosti je 116 cm u dívek a 120 cm u chlapců.

5.2.2. Mnohočetná epifyzární dysplázie

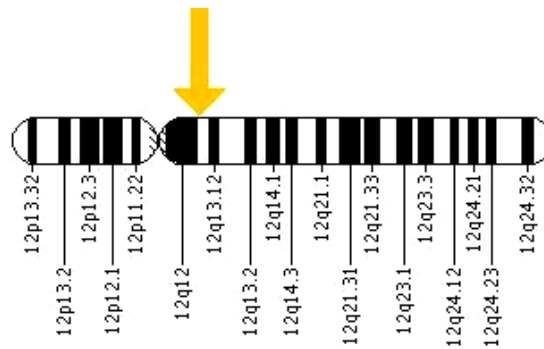
Některé mutace v genu *COMP* mohou vést k mírnější formě choroby, mnohočetné epifyzární dysplazii (MED) (Dinser, Zaucke et al. 2002). Není jasné, proč některé mutace tohoto genu způsobují PSACH a jiné MED.

Mnohočetná epifyzární dysplázie je autozomálně dominantní onemocnění, které je způsobeno více než 20 mutacemi. Tyto mutace se vyskytují v pěti genech (*COMP*, *COL9A1*, *COL9A2*, *COL9A3* a *MATN3*), většina z nich však postihuje právě gen *COMP* (Briggs, Hoffman et al. 1995; Ballhausen, Bonafe et al. 2003). Jedná se o missense mutace, delece nebo duplikace v exonech, které kódují kalmodulin-vazebné a karboxy-terminální globulární doménu (shrnuto v Cohn 1993). 25 až 35 % jedinců s MED jsou heterozygoti pro *COMP* mutaci. MED byla také spojena s mutacemi v genech kódujících $\alpha 1$, $\alpha 2$ a $\alpha 3$ řetězce kolagenu IX (van Mourik, Hamel et al. 1998; Dinser, Zaucke et al. 2002).

MED se projevuje v dětství bolestmi kyčlí nebo kolen po námaze (Mortier, Chapman et al. 2001). Končetiny jsou v poměru k trupu krátké, ale konečná výška v dospělosti není výrazně snížena, pohybuje se na dolní hranici normálu (145-170 cm).

5.3. *COL2A1*

Gen *COL2A1* (collagen, type II, alpha 1) kóduje $\alpha 1$ řetězec kolagenu typu II. Tento gen se nachází na dlouhém raménku 12. chromosomu a zaujímá oblast mezi 48366747 bp a 48398284 bp.



Obr. 11: Chromosom 12 s vyznačeným místem, kde se nachází gen *COL2A1*.
(ghr.nlm.nih.gov/gene/COL2A1)

Kolagen typu II je exprimován zejména v chondrocytech a nachází se v hyalinní chrupavce, meziobratlových ploténkách a tkáních oka. Skládá se ze tří řetězců, které jsou syntetizovány jako delší prokolagenové řetězce obsahující N a C terminální aminokyselinové sekvence zvané propeptidy. Po sekreci do extracelulární matrix se propeptidy odštěpí, takto vzniklé molekuly spolu interagují a vznikají kolagenní fibrily (Strom and Upholt 1984).

Při mutacích v genu *COL2A1* dochází většinou k nahrazení glycinu v trojitě šroubovici α řetězců objemnější AMK. Tato změna snižuje tepelnou stabilitu šroubovice a zpomaluje rychlost skládání prekurzoru prokolagenu za fyziologických teplot (Cohen 2002).

Mutace v *COL2A1* mohou být spojeny s obrovským rozsahem abnormalit od letálního disproportionálního dwarfismu s krátkými končetinami po relativně normální fenotyp s krátkozrakostí a předčasnou artritidou (Godfrey and Hollister 1988).

5.3.1. Achondrogeze typu II

Achondrogeze typu II (ACG2) byla popsána Langerem et al. roku 1969 a poté Saldinem roku 1971, proto je také nazývána Langer-Saldino achondrogeze. Jedná se o letální chondrodysplazii, která se vyskytuje v průměru u 1 ze 40000 narozených (Lee, Doh et al. 2000).

ACG2 je způsobená mutací v genu *COL2A1*, která mění kodon 574 kódující glycin (GGC) za kodon pro serin (AGC). Tato mutace má za následek poruchu ve vzniku kolagenu a tím i tvorbu kvalitativně i kvantitativně vadné chrupavky (Horton, Machado et al. 1992).

Typickými rysy jsou extrémní mikromelie, nízká postava, dále pak velká hlava a krátký krk.

Hypochondrogeze a achondrogeze typu II byly dříve popisovány jako odlišné choroby. Nově jsou však řazeny ke stejnému onemocnění s různým stupněm fenotypového projevu. Porucha osifikace obratlů je u hypochondrogeze méně závažná, kosti jsou delší a méně zahnuté.

5.3.2. Kniestova dysplázie

Kniestova dysplázie je autozomálně dominantní chondrodysplázie. Poprvé byla popsána Vilémem Kniestem roku 1952 (Subramanian, Gamanagatti et al. 2007).

Většina mutací zodpovědných za Kniestovu dysplazii odstraňuje jeden nebo více nukleotidů v *COL2A1* genu. Díky těmto delecím vznikají abnormálně krátké kolagenní pro- α 1 řetězce, výsledný kolagen typu II je pak kratší než obvykle, což ovlivňuje vývoj chrupavky a tím i lineární růst kostí (dostupné z <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/COL2A1>). Další mutací, která způsobuje Kniestovu dysplazii, je bodová mutace, při které se mění kodon pro alanin (GCG) na kodon pro valin (GTG) v pozici 102 (Bogaert, Wilkin et al. 1994).

Jedinci trpící Kniestovou dysplazií dosahují v dospělosti výšky 107-147 cm. Typickými znaky jsou krátké končetiny, krátký trup, skolióza, malá pánev, rozštěp patra, poruchy sluchu a krátkozrakost. Klouby jsou abnormálně velké a díky tomu mají omezenou pohyblivost. Chrupavka je drobivé konzistence (Poole, Pidoux et al. 1988), matrix má pěnovitou strukturu a kolagenní fibrily jsou tenké a mají nepravidelný tvar (Weis, Wilkin et al. 1998).

5.3.3. Česká dysplázie

Českou dysplazii popsal roku 2004 Mařík et al. (Hoornaert, Marik et al. 2007). S touto poruchou souvisí mutace v exonu 13 v genu *COL2A1*, při které dochází k substituci argininu cysteinem (Arg275Cys) v troj-šroubovicové doméně pro- α 1 řetězce kolagenu (Hoornaert, Marik et al. 2007; Bedeschi, Bianchi et al. 2011). Česká dysplázie je autozomálně dominantní porucha ovlivňující kolagen typu II.

Všichni pacienti mají podobný fenotyp s normální výškou. Typickým znakem je zejména zkrácení jednoho, dvou nebo tří prstů na noze v důsledku metatarzální hypoplázie. U takto postižených jedinců se vyskytuje omezená pohyblivost velkých kloubů dolních končetin, skolióza a orofaciální anomálie. Těžká atrofie, které způsobuje silné bolesti zad a velkých kloubů dolních končetin, se vyskytuje již v dětství.

5.3.4. Sticklerův syndrom

Sticklerův syndrom byl poprvé popsán roku 1965 Sticklerem et al. (Van Camp, Snoeckx et al. 2006). Tato porucha může být vyvolána mutací v genu *COL2A1* (Sticklerův syndrom typu I), *COL11A1* (Sticklerův syndrom typu II) a *COL11A2* (Sticklerův syndrom typu III) (Faber, Winterpacht et al. 2000). Všechny tyto typy Sticklerova syndromu jsou autozomálně dominantní a projevují se poruchami očí, kloubů a sluchu. Další příčinou Sticklerova syndromu může být mutace R295X v genu *COL9A1*, který se nachází na 6. chromosomu. V tomto případě se dědí autozomálně recesivně (Van Camp, Snoeckx et al. 2006).

Sticklerův syndrom se vyskytuje u 1 ze 7500 až 9000 narozených (Hoornaert, Vereecke et al. 2010). Nejběžnější formou je Sticklerův syndrom typu I, kde více než 50 % pacientů jsou heterozygoti pro mutaci v genu *COL2A1*. V důsledku mutace v genu *COL2A1* se tvoří extrémně krátké pro- α 1 řetězce kolagenu typu II. Buňky produkují pouze polovinu z normálního množství kolagenních řetězců. Jejich nedostatek v chrupavce a v jiných tkáních pak způsobuje nadměrnou pružnost kloubů, ztrátu sluchu a krátkozrakost.

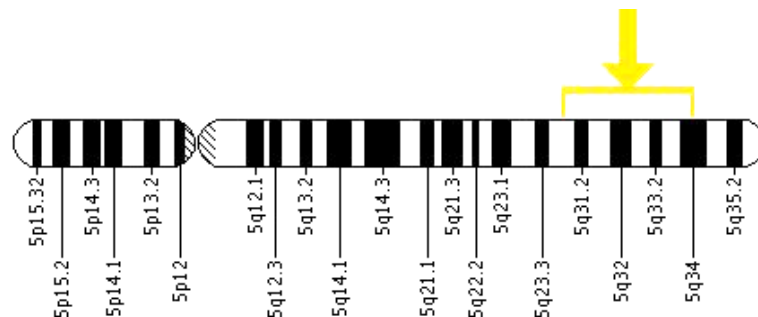
5.3.5. Další typy nanismu spojené s genem *COL2A1*

Strudwickův syndrom je typ spondyloepimetafyzární dysplázie a je způsoben bodovou mutací v exonu 20 genu *COL2A1*. Jedná se o substituci glycinu kyselinou asparagovou v kodonu 262 (Tysoe, Saunders et al. 2003). Tato porucha se vyznačuje nízkou postavou, krátkými končetinami, velkou hlavou a zkrácenou, ale ne zúženou páteří.

Spondyloepifyzární dysplázie kongenita (SEDC) je autozomálně dominantní porucha způsobená mutací v genu *COL2A1*. SEDC je vzácná forma vrozené zakrslosti vyznačující se krátkým trupem, zkrácením končetin a epifyzární dysplazií dlouhých kostí a těl obratlů (Anderson, Goldberg et al. 1990). Jedinci postižení SEDC trpí skoliózou, kompresí míchy, hypoplazií hlavice stehenní kosti a coxa vara (Gembun, Nakayama et al. 2001). Tato porucha nezpůsobuje mentální retardaci.

5.4. *DTDST*

Gen *DTDST* (Diastrophic Dysplasia Transporter) je také znám jako *SLC26A2* (Solute Carrier Family 26 (sulfate transporter), Member 2). Tento gen se nachází na 5. chromosomu a zaujímá oblast od 149340300 bp do 149373018 bp. Normálním genovým produktem je transmembránový protein o 739 AMK (shrnutí v Bonafe and Superti-Furga 1993), který transportuje sulfát do chondrocytů, aby se udržela adekvátní sulfatace proteoglykanů (Karniski 2001).



Obr. 12: Gen *DTDST* na dlouhém raménku 5. chromosomu (<http://ghr.nlm.nih.gov/gene/SLC26A2>)

Většina mutací *DTDST* má za následek zkrácený polypeptidový řetězec nebo změnu AMK, které se nacházejí v transmembránové doméně. Dochází tak k poruše v transportu sulfátu a syntetizují se tak proteoglykany s nedostatkem sulfátu, což způsobí abnormální formaci chrupavky a následně poruchu endochondrální osifikace kostí.

Přibližně 70% patologických změn v tomto genu představují mutace Cys653Ser, Arg178X, -26+2T>C a nejčastější Arg279Trp (shrnutí v Bonafe and Superti-Furga 1993).

Mutace v *DTDST* jsou zodpovědné za rodinu chondrodysplázií zahrnující achondrogezi 1B (ACG1B), diastrofickou dysplázií (DTD), atelosteogenezi typu II (AO2) a recesivní mnohočetnou epifyzární dysplázií (rMED). Nejzávažnější z těchto poruch je achondrogeze 1B (Karniski 2001).

5.4.1. Achondrogeze 1B

Achondrogeze typu 1B (ACG1B) je nejčastější formou chondrodysplázií, které jsou způsobené mutacemi v genu *DTDST*. ACG1B byla pojmenována roku 1952 Marcem Fraccarem (Lauder, Ellis et al. 1976; shrnutí v Bonafe, Mittaz Crettol et al. 1993; Superti-Furga 1996), proto je také někdy nazývána achondrogeze fraccarova typu. Název achondrogeze má původ v řečtině a znamená „neprodukující chrupavku“ (Superti-Furga 1996). Tato chondrodysplázie je způsobená mutacemi Arg178X a -26+2T>C (finská mutace). Jedná se o autozomálně recesivní poruchu, která je u heterozygotů bez příznaků.

Matrix chrupavky je částečně nahrazena větším množstvím buněk, je nehomogenní a obsahuje hrubá kolagenní vlákna (shrnutí v Bonafe, Mittaz Crettol et al. 1993). V důsledku chybné formace chrupavky dochází k nedostatečné osifikaci těl obratlů. Na lebce se mohou vyskytovat mírné deformity, jako je snížená osifikace vzhledem k věku nebo mikrognacie.

ACG1B je letální porucha, smrt může nastat před narozením nebo krátce po narození a to na selhání dýchání (Karniski 2001). Tato porucha se projevuje extrémně krátkými končetinami, brachydaktylií, hypoplázií hrudníku, vystouplým břichem a krátkým krkem.

5.4.2. Atelosteogeneze typu II

Atelosteogeneze typu II (AO2) je chondrodysplázie, která je považována za těžkou formu DTD (diastrofické dysplázie). Jediný gen spojovaný s touto poruchou je gen *DTDST*. Mutace, které AO2 způsobují, jsou Arg279Trp, Arg178X a -26+2T>C (shrnutí v Bonafe, Mittaz-Crettol et al. 1993), dále může být spojena s mutací, která má za následek DTD v kombinaci s mutacemi způsobujícími závažnější vady. AO2 je autozomálně recesivní porucha, u heterozygotů se neprojevuje.

Pro AOII je typické zkrácení končetin, normální velikost lebky, vystupující břicho, rozštěp patra, deprese nosního mostu, koňská noha a malformace hrtanu. Jedinci trpící AO2 se rodí mrtví nebo umírají krátce po narození na plicní hypoplazii (shrnutí v Bonafe, Mittaz-Crettol et al. 1993).

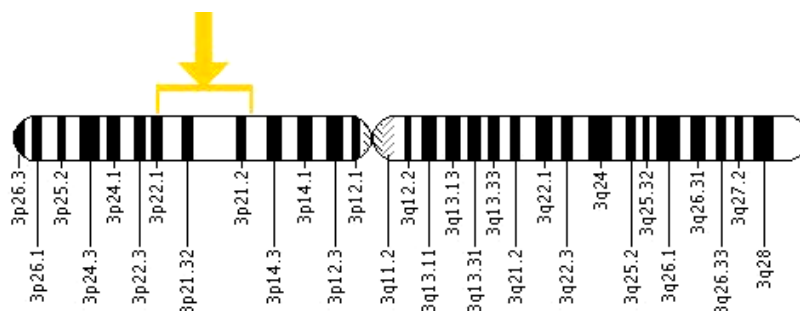
5.4.3. Diastrofická dysplázie

Diastrofická dysplázie (DTD) je autozomálně recesivní porucha spojená s mutací v *DTDST* genu (Hastbacka, Kaitila et al. 1990). Tuto dysplazii způsobují mutace Arg279Trp v kombinaci s mutacemi jako je například finská mutace nebo Val340del.

U dlouhých kostí se tvoří abnormální chrupavka podobná chrupavce, která se tvoří při AO2 a ACG1B. Jedinci trpící DTD mají krátké končetiny a mírně zkrácený trup. V dospělosti dosahují výšky 100 až 140 cm (shrnutí v Bonafe and Superti-Furga 1993). Obvyklými znaky jsou deformity páteře, brzký počátek osteoartritidy, vystupující břicho a rozštěp patra. Pro vzhled obličeje je u pacientů s DTD typické vysoké a široké čelo, úzké oční štěrby a malá ústa. Běžný je mírný stupeň svalové hypoplázie nohou. U novorozenců se vyskytují potíže s dýcháním, v důsledku malého hrudního koše a tracheální nestability, v souvislosti s tím je zvýšená úmrtnost v prvních měsících života (shrnutí v Bonafe and Superti-Furga 1993). Duševní vývoj a inteligence jsou normální.

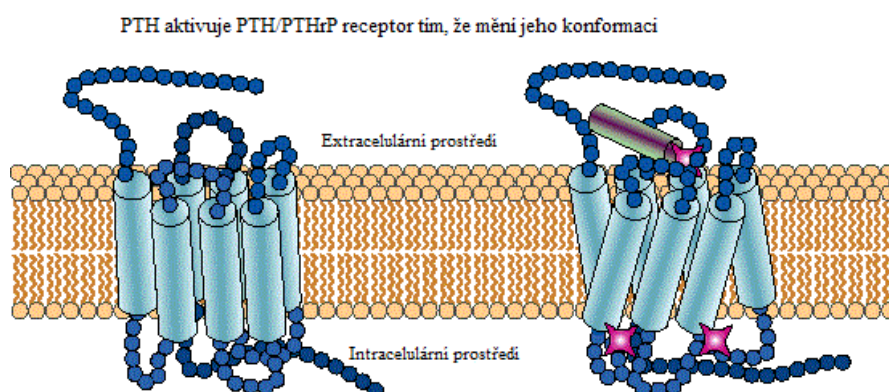
5.5. PTH/PTHrP

Gen *PTH/PTHrP* (*PTH1R*, Parathyroid Hormone 1 Receptor) se nachází na 3. chromosomu v oblasti mezi 46919236 bp a 46951581 bp.



Obr. 13: Chromosom 3, šipka ukazuje místo, kde se nachází gen *PTH/PTHrP*
(<http://ghr.nlm.nih.gov/gene/PTH1R>)

Protein kódovaný tímto genem je členem G proteinové receptorové rodiny. Receptor PTH/PTHrP se skládá z 593 AMK a obsahuje extracelulární N-terminální doménu, 7 transmembránových domén a intracelulární C-terminální doménu. Ligandem tohoto receptoru je parathormon (PTH) a parathormonu příbuzný protein (PTHrP). PTH je produkován příštítná tělíska a působí na kosti a ledviny regulací homeostázy vápníku. PTHrP je syntetizován v periartikulárním perichondriu. Receptor PTH/PTHrP je exprimován proliferujícími chondrocyty a zabraňuje jejich další diferenciaci.



Obr. 14: Struktura PTH/PTHrP v neaktivované formě a ve formě aktivované pomocí PTH
(dostupné z <http://www2.massgeneral.org/pubaffairs/releases/MGHosteoresrch.htm>)

Missense mutace v tomto genu vede k inaktivaci PTH/PTHrP receptoru. Mutantní receptor za 364. AMK neobsahuje hydrofobní domény schopné překlenout cytoplazmatickou membránu (Karperien, van der Harten et al. 1999). Receptor tak obsahuje jen čtyři ze sedmi transmembránových domén.

5.5.1. Typy nanismu spojené s genem *PTH/PTHrP*

Jansenova metafyzární chondrodysplázie je vzácná autozomálně dominantní porucha způsobená mutací His223Arg v *PTH/PTHrP* genu. V důsledku této mutace dochází ke zpomalení kalcifikace chrupavky. Postižení jedinci se vyznačují malým vzrůstem a krátkými zahnutými končetinami.

Blomstrandova osteochondrodysplázie (BOCD) je autozomálně recesivní skeletální dysplázie způsobená inaktivující bodovou mutací v genu *PTH/PTHrP*. Poprvé byla popsána roku 1985 Blomstrandem na finském novorozenci, který zemřel na tehdy ještě neznámou skeletální dysplázii (Blomstrand, Claesson et al. 1985; Young, Zuccollo et al. 1993). Missense mutace vede k posunu čtecího rámce a ke zkrácení proteinu. Mutantnímu receptoru chybí 5., 6. a 7. transmembránová doména (Karperien, van der Harten et al. 1999). Dochází ke zrychlení endochondrální a intramembranózní osifikace. Blomstrandova osteochondrodysplázie je smrtelná porucha vyznačující se krátkými končetinami. BOCD má dvě formy, BOCD typu I je závažnější forma charakterizovaná krátkými a malformovanými kostmi, BOCD typu II má ve srovnání s typem I mírnější fenotyp (Hoogendam, Farih-Sips et al. 2007). BOCD I je způsobena mutací, která úplně inaktivuje gen *PTHRI*, zatímco mutace způsobující BOCD II inaktivuje gen *PTHRI* jen částečně (Oostra, van der Harten et al. 2000; Hoogendam, Farih-Sips et al. 2007).

6. ZÁVĚR

Tato práce je zaměřena na nanismy patřící do skeletálních dysplázií, to znamená, že jde primárně o poruchu skeletu, která v důsledku způsobí nízký vzrůst. Většina z nich je spojena s vadnou konzistencí chrupavky, avšak u všech dochází k narušení osifikace kostí, která je pro správný růst nezbytná.

Všechny typy nanismu popsané v této bakalářské práci jsou způsobené genetickými vadami. Mezi ně patří bodové mutace a to zejména substituce. Většina z těchto poruch souvisí s mutacemi v jediném genu, ale některé, například MED, mohou být následkem mutací ve více genech, které se nacházejí na různých chromosomech. Mnoho typů nanismu se dědí autozomálně dominantně (např. achondroplázie), avšak další mají autozomálně recesivní typ dědičnosti (diastrofická dysplázie aj.). Proteiny kódované geny popsanými v této práci jsou buď produkovány chondrocyty a lze je nalézt v chrupavce, a to zejména v hyalinní chrupavce epifyzární růstové ploténky, či se nacházejí v extracelulární matrix chrupavky, a podílejí se na její správné tvorbě a pozdější osifikaci.

Nejznámější a nejčastější formou nanismu je achondroplázie, která vzniká v důsledku mutací genu *FGFR3*. Stejně jako mnoho dalších typů nanismu je achondroplázie vážná, avšak ne smrtelná porucha spojená s mnohočetnými vadami. Mutace jiných genů jsou však pro nositele letální až už v prenatálním období vývoje nebo krátce po narození z důvodu těžké poruchy tvorby chrupavky, jak je tomu např. u mutace genu *DTDST* u achondrogeneze typu 1B.

7. SEZNAM ZKRATEK

ACG1B	Achondrogeneze typu 1B
ACG2	Achondrogeneze typu II
Ach	Achondroplázie
AMK	Aminokyselina
AO2	Atelosteogeneze typu II
BOCD	Blomstrandova osteochondrodysplázie
COL11A1	Collagen, type XI, alpha 1
COL11A2	Collagen, type XI, alpha 2
COL2A1	Collagen, type II, alpha 1
COL9A1	Collagen, type IX, alpha 1
COL9A2	Collagen, type IX, alpha 2
COL9A3	Collagen, type IX, alpha 3
COMP	Cartilage oligomeric matrix protein
DTD	Diastrofická dysplázie
DTDST	Dyastrophic dysplasia transporter
EGF	Epidermal growth factor
EISD	Eikenova skeletální dysplázie
ER	Endoplazmatické retikulum
FGFR3	Receptor pro fibroblastový růstový faktor 3
FGFs	Fibroblastové faktory
GDP	Guanosine diphosphate

Grb2	Growth factor receptor-bound protein 2
GTP	Guanosine triphosphate
hGH	Lidský růstový hormon
Hch	Hypochondroplázie
HSPG	Heparan-sulfát proteoglykan
IGF	Insulinu podobný růstový faktor
IUGR	Intrauterinní růstová retardace
Jak	Janus kináza
MAPK	Mitogen activated protein kinase
MATN3	Matrilin 3
MED	Mnohočetná epifyzární dysplázie
MEK	MAPK/ERK kinase
PSACH	Pseudoachondroplázie
PTH	Parathormon
PTHrP	Parathormon related protein
Raf	Ser/Thr kinase
Ras	Rat sarcoma
rMED	Recesivní mnohočetná epifyzární dysplázie
SADDAN	Těžká achondroplázie s vývojovým zpožděním a akantózou
SEDC	Spondyloepifyzární dysplázie kongenita
SH2	Src homology 2
SH3	Src homology 3

SOS	Son of sevenless
STAT	Signal transducer and activator of transcription
STH	Somatotropní hormon
TD	Thanatoforická dysplázie
TSP	Thrombospodin

8. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- Anderson, I. J., R. B. Goldberg, et al. (1990). "Spondyloepiphyseal dysplasia congenita: genetic linkage to type II collagen (COL2A1)." Am J Hum Genet **46**(5): 896-901.
- Ballhausen, D., L. Bonafe, et al. (2003). "Recessive multiple epiphyseal dysplasia (rMED): phenotype delineation in eighteen homozygotes for DTDST mutation R279W." J Med Genet **40**(1): 65-71.
- Bedeschi, M. F., V. Bianchi, et al. (2011). "Prenatal manifestation and management of a mother and child affected by spondyloperipheral dysplasia with a C-propeptide mutation in COL2A1: case report." Orphanet J Rare Dis **6**: 7.
- Bellus, G. A., I. McIntosh, et al. (1995). "A recurrent mutation in the tyrosine kinase domain of fibroblast growth factor receptor 3 causes hypochondroplasia." Nat Genet **10**(3): 357-359.
- Bellus, G. A., E. B. Spector, et al. (2000). "Distinct missense mutations of the FGFR3 lys650 codon modulate receptor kinase activation and the severity of the skeletal dysplasia phenotype." Am J Hum Genet **67**(6): 1411-1421.
- Blomstrand, S., I. Claesson, et al. (1985). "A case of lethal congenital dwarfism with accelerated skeletal maturation." Pediatr Radiol **15**(2): 141-143.
- Bogaert, R., D. Wilkin, et al. (1994). "Expression, in cartilage, of a 7-amino-acid deletion in type II collagen from two unrelated individuals with Kniest dysplasia." Am J Hum Genet **55**(6): 1128-1136.
- Bonafe, L., L. Mittaz-Crettol, et al. (1993). Atelosteogenesis Type 2. GeneReviews. R. A. Pagon, T. D. Bird, C. R. Dolan, K. Stephens and M. P. Adam. Seattle (WA).
- Bonafe, L., L. Mittaz Crettol, et al. (1993). Achondrogenesis Type 1B. GeneReviews. R. A. Pagon, T. D. Bird, C. R. Dolan, K. Stephens and M. P. Adam. Seattle (WA).
- Bonafe, L. and A. Superti-Furga (1993). Diastrophic Dysplasia. GeneReviews. R. A. Pagon, T. D. Bird, C. R. Dolan, K. Stephens and M. P. Adam. Seattle (WA).
- Briggs, M. D., S. M. Hoffman, et al. (1995). "Pseudoachondroplasia and multiple epiphyseal dysplasia due to mutations in the cartilage oligomeric matrix protein gene." Nat Genet **10**(3): 330-336.
- Cohen, M. M., Jr. (2002). "Some chondrodysplasias with short limbs: molecular perspectives." Am J Med Genet **112**(3): 304-313.
- Cohn, D. H. (1993). Pseudoachondroplasia. GeneReviews. R. A. Pagon, T. D. Bird, C. R. Dolan, K. Stephens and M. P. Adam. Seattle (WA).
- Deutz-Terlouw, P. P., M. Losekoot, et al. (1998). "Asn540Thr substitution in the fibroblast growth factor receptor 3 tyrosine kinase domain causing hypochondroplasia." Hum Mutat Suppl **1**: S62-65.
- di Martino, E., C. G. L'Hote, et al. (2009). "Mutant fibroblast growth factor receptor 3 induces intracellular signaling and cellular transformation in a cell type- and mutation-specific manner." Oncogene **28**(48): 4306-4316.
- Dinser, R., F. Zaucke, et al. (2002). "Pseudoachondroplasia is caused through both intra- and extracellular pathogenic pathways." J Clin Invest **110**(4): 505-513.

- Elliott, A. M., P. Bocangel, et al. (2010). "A novel COMP mutation in an Inuit patient with pseudoachondroplasia and severe short stature." Genet Mol Res **9**(3): 1785-1790.
- Faber, J., A. Winterpacht, et al. (2000). "Clinical variability of Stickler syndrome with a COL2A1 haploinsufficiency mutation: implications for genetic counselling." J Med Genet **37**(4): 318-320.
- Francomano, C. A. (1993). Hypochondroplasia. GeneReviews. R. A. Pagon, T. D. Bird, C. R. Dolan, K. Stephens and M. P. Adam. Seattle (WA).
- Gembun, Y., Y. Nakayama, et al. (2001). "A case report of spondyloepiphyseal dysplasia congenita." J Nihon Med Sch **68**(2): 186-189.
- Glasgow, J. F., N. C. Nevin, et al. (1978). "Hypochondroplasia." Arch Dis Child **53**(11): 868-872.
- Godfrey, M. and D. W. Hollister (1988). "Type II achondrogenesis-hypochondrogenesis: identification of abnormal type II collagen." Am J Hum Genet **43**(6): 904-913.
- Grigelioniene, G., L. Hagenas, et al. (1998). "A novel missense mutation Ile538Val in the fibroblast growth factor receptor 3 in hypochondroplasia. Mutations in brief no. 122. Online." Hum Mutat **11**(4): 333.
- Guan, M., L. Zhu, et al. (2009). "Bortezomib therapeutic effect is associated with expression of FGFR3 in multiple myeloma cells." Anticancer Res **29**(1): 1-9.
- Hastbacka, J., I. Kaitila, et al. (1990). "Diastrophic dysplasia gene maps to the distal long arm of chromosome 5." Proc Natl Acad Sci U S A **87**(20): 8056-8059.
- Hatzaki, A., S. Sifakis, et al. (2011). "FGFR3 related skeletal dysplasias diagnosed prenatally by ultrasonography and molecular analysis: presentation of 17 cases." Am J Med Genet A **155A**(10): 2426-2435.
- Heuertz, S., M. Le Merrer, et al. (2006). "Novel FGFR3 mutations creating cysteine residues in the extracellular domain of the receptor cause achondroplasia or severe forms of hypochondroplasia." Eur J Hum Genet **14**(12): 1240-1247.
- Hoogendam, J., H. Farih-Sips, et al. (2007). "Novel mutations in the parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor type 1 causing Blomstrand osteochondrodysplasia types I and II." J Clin Endocrinol Metab **92**(3): 1088-1095.
- Hoornaert, K. P., I. Marik, et al. (2007). "Czech dysplasia metatarsal type: another type II collagen disorder." Eur J Hum Genet **15**(12): 1269-1275.
- Hoornaert, K. P., I. Vereecke, et al. (2010). "Stickler syndrome caused by COL2A1 mutations: genotype-phenotype correlation in a series of 100 patients." Eur J Hum Genet **18**(8): 872-880.
- Horton, W. A., M. A. Machado, et al. (1992). "Characterization of a type II collagen gene (COL2A1) mutation identified in cultured chondrocytes from human hypochondrogenesis." Proc Natl Acad Sci U S A **89**(10): 4583-4587.
- Jarvis, J. P., L. B. Scheinfeldt, et al. (2012). "Patterns of ancestry, signatures of natural selection, and genetic association with stature in Western african pygmies." PLoS Genet **8**(4): e1002641.
- Karczeski, B. and G. R. Cutting (1993). Thanatophoric Dysplasia. GeneReviews. R. A. Pagon, T. D. Bird, C. R. Dolan, K. Stephens and M. P. Adam. Seattle (WA).

- Karniski, L. P. (2001). "Mutations in the diastrophic dysplasia sulfate transporter (DTDST) gene: correlation between sulfate transport activity and chondrodysplasia phenotype." *Hum Mol Genet* **10**(14): 1485-1490.
- Karperien, M., H. J. van der Harten, et al. (1999). "A frame-shift mutation in the type I parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor causing Blomstrand lethal osteochondrodysplasia." *J Clin Endocrinol Metab* **84**(10): 3713-3720.
- Lauder, I., H. A. Ellis, et al. (1976). "Achondrogenesis type I. A familial subvariant?" *Arch Dis Child* **51**(7): 550-557.
- Lee, H. S., J. W. Doh, et al. (2000). "Achondrogenesis type II (Langer-Saldino achondrogenesis): a case report." *J Korean Med Sci* **15**(5): 604-608.
- Lievens, P. M., C. Mutinelli, et al. (2004). "The kinase activity of fibroblast growth factor receptor 3 with activation loop mutations affects receptor trafficking and signaling." *J Biol Chem* **279**(41): 43254-43260.
- Maddox, B. K., D. R. Keene, et al. (1997). "The fate of cartilage oligomeric matrix protein is determined by the cell type in the case of a novel mutation in pseudoachondroplasia." *J Biol Chem* **272**(49): 30993-30997.
- Maddox, B. K., A. Mokashi, et al. (2000). "A cartilage oligomeric matrix protein mutation associated with pseudoachondroplasia changes the structural and functional properties of the type 3 domain." *J Biol Chem* **275**(15): 11412-11417.
- Mason, A. S. (1972). "Short stature and its treatment." *Br Med J* **2**(5812): 519-522.
- Matsushita, T., W. R. Wilcox, et al. (2009). "FGFR3 promotes synchondrosis closure and fusion of ossification centers through the MAPK pathway." *Hum Mol Genet* **18**(2): 227-240.
- Miller, E., S. Blaser, et al. (2009). "Brain and bone abnormalities of thanatophoric dwarfism." *AJR Am J Roentgenol* **192**(1): 48-51.
- Mortier, G., L. Nuytinck, et al. (2000). "Clinical and radiographic features of a family with hypochondroplasia owing to a novel Asn540Ser mutation in the fibroblast growth factor receptor 3 gene." *J Med Genet* **37**(3): 220-224.
- Mortier, G. R., K. Chapman, et al. (2001). "Clinical and radiographic features of multiple epiphyseal dysplasia not linked to the COMP or type IX collagen genes." *Eur J Hum Genet* **9**(8): 606-612.
- Nahar, R., R. Saxena, et al. (2009). "Molecular studies of achondroplasia." *Indian J Orthop* **43**(2): 194-196.
- Naveen, N. S., B. V. Murlimanju, et al. (2011). "Thanatophoric dysplasia: a rare entity." *Oman Med J* **26**(3): 196-197.
- Newman, B., D. Donnah, et al. (2000). "Molecular diagnosis is important to confirm suspected pseudoachondroplasia." *J Med Genet* **37**(1): 64-65.
- Noe, E. J., H. W. Yoo, et al. (2010). "A case of thanatophoric dysplasia type I with an R248C mutation in the FGFR3 gene." *Korean J Pediatr* **53**(12): 1022-1025.
- Oostra, R. J., J. J. van der Harten, et al. (2000). "Blomstrand osteochondrodysplasia: three novel cases and histological evidence for heterogeneity." *Virchows Arch* **436**(1): 28-35.

- Orioli, I. M., E. E. Castilla, et al. (1986). "The birth prevalence rates for the skeletal dysplasias." J Med Genet **23**(4): 328-332.
- Pauli, R. M. (1993). Achondroplasia. GeneReviews. R. A. Pagon, T. D. Bird, C. R. Dolan, K. Stephens and M. P. Adam. Seattle (WA).
- Penrose, L. S. (1955). "Parental age and mutation." Lancet **269**(6885): 312-313.
- Poole, A. R., I. Pidoux, et al. (1988). "Kniest dysplasia is characterized by an apparent abnormal processing of the C-propeptide of type II cartilage collagen resulting in imperfect fibril assembly." J Clin Invest **81**(2): 579-589.
- Rimoin, D. L., Z. Borochowitz, et al. (1986). "Short stature--physiology and pathology." West J Med **144**(6): 710-721.
- Rimoin, D. L., D. Cohn, et al. (2007). "The skeletal dysplasias: clinical-molecular correlations." Ann N Y Acad Sci **1117**: 302-309.
- Rousseau, F., J. Bonaventure, et al. (1996). "Clinical and genetic heterogeneity of hypochondroplasia." J Med Genet **33**(9): 749-752.
- Sobetzko, D., S. Braga, et al. (2000). "Achondroplasia with the FGFR3 1138g-->a (G380R) mutation in two sibs sharing a 4p haplotype derived from their unaffected father." J Med Genet **37**(12): 958-959.
- Strom, C. M. and W. B. Upholt (1984). "Isolation and characterization of genomic clones corresponding to the human type II procollagen gene." Nucleic Acids Res **12**(2): 1025-1038.
- Subramanian, S., S. Gamanagatti, et al. (2007). "Kniest syndrome." Indian Pediatr **44**(12): 931-933.
- Superti-Furga, A. (1996). "Achondrogenesis type 1B." J Med Genet **33**(11): 957-961.
- Trotter, T. L. and J. G. Hall (2005). "Health supervision for children with achondroplasia." Pediatrics **116**(3): 771-783.
- Trujillo-Tiebas, M. J., M. Fenollar-Cortes, et al. (2009). "Prenatal diagnosis of skeletal dysplasia due to FGFR3 gene mutations: a 9-year experience : prenatal diagnosis in FGFR3 gene." J Assist Reprod Genet **26**(8): 455-460.
- Tysoe, C., J. Saunders, et al. (2003). "A glycine to aspartic acid substitution of COL2A1 in a family with the Strudwick variant of spondyloepimetaphyseal dysplasia." QJM **96**(9): 663-671.
- Vajo, Z., C. A. Francomano, et al. (2000). "The molecular and genetic basis of fibroblast growth factor receptor 3 disorders: the achondroplasia family of skeletal dysplasias, Muenke craniosynostosis, and Crouzon syndrome with acanthosis nigricans." Endocr Rev **21**(1): 23-39.
- Van Camp, G., R. L. Snoeckx, et al. (2006). "A new autosomal recessive form of Stickler syndrome is caused by a mutation in the COL9A1 gene." Am J Hum Genet **79**(3): 449-457.
- van Mourik, J. B., B. C. Hamel, et al. (1998). "A large family with multiple epiphyseal dysplasia linked to COL9A2 gene." Am J Med Genet **77**(3): 234-240.
- Weis, M. A., D. J. Wilkin, et al. (1998). "Structurally abnormal type II collagen in a severe form of Kniest dysplasia caused by an exon 24 skipping mutation." J Biol Chem **273**(8): 4761-4768.

- Wilkin, D. J., J. K. Szabo, et al. (1998). "Mutations in fibroblast growth-factor receptor 3 in sporadic cases of achondroplasia occur exclusively on the paternally derived chromosome." Am J Hum Genet **63**(3): 711-716.
- Winterpacht, A., K. Hilbert, et al. (2000). "A novel mutation in FGFR-3 disrupts a putative N-glycosylation site and results in hypochondroplasia." Physiol Genomics **2**(1): 9-12.
- Wynne-Davies, R. (1987). "Skeletal dysplasias." Br Med J (Clin Res Ed) **295**(6600): 685-686.
- Wynne-Davies, R., W. K. Walsh, et al. (1981). "Achondroplasia and hypochondroplasia. Clinical variation and spinal stenosis." J Bone Joint Surg Br **63B**(4): 508-515.
- Young, I. D., J. M. Zuccollo, et al. (1993). "A lethal skeletal dysplasia with generalised sclerosis and advanced skeletal maturation: Blomstrand chondrodysplasia?" J Med Genet **30**(2): 155-157.
- Zankl, A., G. Elakis, et al. (2008). "Prenatal and postnatal presentation of severe achondroplasia with developmental delay and acanthosis nigricans (SADDAN) due to the FGFR3 Lys650Met mutation." Am J Med Genet A **146A**(2): 212-218.

Internetové zdroje

Genetics Home Reference

- <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/COL2A1>, stáhnuto 28. 5. 2012, 1. 6. 2012
- <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/COMP>, stáhnuto 28. 5. 2012, 6. 6. 2012, 7. 6. 2012
- <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/SLC26A2>, stáhnuto 29. 5. 2012
- <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/FGFR3>, stáhnuto 6. 6. 2012
- <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/PTH1R>, stáhnuto 7. 6. 2012

EuroMISE

- <http://ucebnice.euromise.cz/index.php?conn=0§ion=biostat2&node=7>, stáhnuto 2. 6. 2012

OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man)

- <http://omim.org/entry/187600#reference28>, stáhnuto 28. 5. 2012

Pracovní text z Interní propedeutiky, Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta, Interní klinika UK 2. LF a FN Motol

- <http://int-prop.lf2.cuni.cz/zof/vysetreni/vyvojrusrst.htm>, stáhnuto 4. 6. 2012

Massachusetts General Hospital

- <http://www2.massgeneral.org/pubaffairs/releases/MGHosteoresrch.htm>, stáhnuto 14. 6. 2012

BAXOVÁ, Alice. Klinicko-genetický přístup ku geneticky podmíněným vývinovým vadám skeletu. In: *Habilitační a inaugurační přednášky na 1. lékařské fakultě UK v Praze 2004*. Praha: Galén, 2005, s. 25-31.

http://www1.lf1.cuni.cz/sbornik_hab_inaugur_2004.pdf, stáhnuto 20. 6. 2012

6. *celostátní antropologický výzkum dětí a mládeže 2001 Česká republika*. Praha: PŘF UK a SZÚ, 2006.

<http://www.szu.cz/publikace/data/kniha-6-cav-2001-ke-stazeni>, stáhnuto 4. 6. 2012

Knihy

SNUSTAD, D. Peter a Michael J. SIMMONS. *Genetika*. Brno: Masarykova univerzita, 2009

KOČÁREK, Eduard. *Genetika*. 2. vyd. Praha: SCIENTIA, 2008