

UNIVERZITA KARLOVA

2. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Klinika rehabilitace a tělovýchovného lékařství

Tomáš Krýda

Vliv specifických genů na hypermobilitu

Bakalářská práce

Praha 2021

Autor práce: **Tomáš Krýda**

Vedoucí práce: **Ing. Ladislav Žatečka**

Konzultant práce: **Mgr. Kateřina Kodříková**

Oponent práce: **Ing. Bc. Adéla Rašková**

Datum obhajoby: **2021**

Bibliografický záznam

KRÝDA, Tomáš. Vliv specifických genů na hypermobilitu. Praha: Univerzita Karlova, 2. Lékařská fakulta, Klinika rehabilitace a tělovýchovného lékařství, 2021. 76 s., 9 příloh. Vedoucí bakalářské práce Ing. Ladislav Žatečka.

Abstrakt

Práce se zabývá vlivem konkrétních variant specifických genů na výskyt kloubní hypermobility. Cílem práce je ověřit, zda se ve skupině osob otestovaných na polymorfismy genů COL5A1, ACTN3, COL1A1 a GDF-5 liší výsledky vyšetření kloubní hypermobility mezi jednotlivými genotypy.

V teoretické části práce byla probrána specifika oboru sportovní genetiky, základní přehled poznatků o hypermobilitě, způsobech jejího vyšetření a jejích klinických projevech a dále podrobně rozebrána role zmíněných genů, jejich asociace se zdravotními a výkonnostními atributy a souvislost s hypermobilitou a rozsahem pohybu.

Praktická část práce spočívala ve vyšetření 15 probandů (9 mužů a 6 žen) ve věku $28,7 \pm 5,6$ let pomocí čtyř systému pro hodnocení hypermobility. Všichni probandi prošli genetickým testováním pomocí metody PCR.

Ke statistickému vyhodnocení byla užita jednofaktorová ANOVA. Hladiny významnosti $p < 0,05$ nebylo dosaženo v souvislosti s žádným z testovaných genů. Pro SNP rs 12722 genu COL5A1 byly průměry mediánů souhrnného skóre hypermobility jednotlivých genotypů 10,82 (CC), 7,30 (CT) a 10,99 (TT). Pro SNP rs 1815739 genu ACTN3 byly průměry mediánů souhrnného skóre hypermobility jednotlivých genotypů 6,22 (RR), 10,62 (RX) a 15,38 (XX). Pro SNP rs 1107946 genu COL1A1 byly průměry mediánů souhrnného skóre hypermobility jednotlivých genotypů 9,08 (CC), 10,99 (AC) a 5,37 (AA). Pro SNP rs 143383 genu GDF-5 byly průměry mediánů souhrnného skóre hypermobility jednotlivých genotypů 8,49 (CC), 8,59 (TT) a 12,03 (CT).

Klíčová slova

hypermobilita, flexibilita, gen, genotyp, polymorfismus, kolagen, rozsah pohybu

Bibliographic identification

KRÝDA, Tomáš. The Influence of Specific Genes on Joint Hypermobility. Prague: Charles University, 2nd Faculty of Medicine, Department of Rehabilitation and Sports Medicine, 2021. 76 p. Supervisor Ing. Ladislav Žatečka

Abstract

This thesis is concerned with the influence of specific genes on the occurrence of joint hypermobility. The main goal is to verify, whether the hypermobility test results differ among persons tested for the polymorphism of COL5A1, ACTN3, COL1A1 and GDF-5 gene with the respect to a particular genotype.

The theoretical part of the thesis presented the specifics of sports genetics, general overview of the most important findings about hypermobility, the manners in which it can be examined, its clinical features and also a detailed analysis of the role of the above stated genes, their association with health and performance attributes and their relation to hypermobility and range of motion.

In the practical part, an examination of 15 probands (9 males and 6 females) at the age of $28,7 \pm 5,6$ years was conducted applying four scoring systems for measuring hypermobility. All probands were genetically tested by the PCR method.

The statistical analysis was carried out by one-factor ANOVA. The statistical significance $p < 0,05$ wasn't reached with respect to any of the analysed genes. For SNP rs 12722 of COL5A1 gene, the average medians of the total hypermobility score with respect to a particular genotype were 10,82 (CC), 7,30 (CT) and 10,99 (TT). For SNP rs 1815739 of ACTN3 the average medians of the total hypermobility score with respect to a particular genotype were 6,22 (RR), 10,62 (RX) and 15,38 (XX). For SNP rs 1107946 of COL1A1 gene the average medians of the total hypermobility score with respect to a particular genotype were 9,08 (CC), 10,99 (AC) and 5,37 (AA). For SNP rs 143383 of GDF-5 gene the average medians of the total hypermobility score with respect to a particular genotype were 8,49 (CC), 8,59 (TT) and 12,03 (CT).

Keywords

hypermobility, flexibility, gene, genotype, polymorphism, collagen, range of motion

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem bakalářskou zprávu zpracoval samostatně pod vedením Ing. Ladislava Žatečky, uvedl všechny použité literární a odborné zdroje a dodržoval zásady vědecké etiky. Dále prohlašuji, že stejná práce nebyla použita pro k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze 29. 4. 2021

Tomáš Krýda

Poděkování

Tímto bych chtěl poděkovat Ing. Ladislavu Žatečkovi za odborné vedení práce, trpělivost s vysvětlováním mnohých specifik sportovní genetiky a také vstřícnost ohledně realizace praktické části výzkumu na České zemědělské univerzitě v Praze. Rovněž bych rád poděkoval Mgr. Kateřině Kodříkové za přínosné konzultace, rady a doplňující připomínky jak k teoretické, tak praktické části práce, stejně tak jako za zajištění prostor k vyšetření na rehabilitační klinice ve FN Motol.

OBSAH

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	7
ÚVOD.....	8
1 ÚVOD DO SPORTOVNÍ GENETIKY	9
1.1 ZÁKLADNÍ POJMY SPORTOVNÍ GENETIKY	9
1.2 GENY A SPORTOVNÍ ATRIBUTY ZKOUMANÉ SPORTOVNÍ GENETIKOU	11
1.2.1 Výkonnostní znaky asociované s genetickými polymorfismy.....	11
1.2.2 Zdravotní rizika asociované s genetickými polymorfismy	12
2 HYPERMOBILITA	13
2.1 POJIVOVÉ TKÁNĚ.....	13
2.2 TYPY HYPERMOBILITY A PŘÍČINY JEJÍHO VZNIKU	14
2.2.1 Konstituční hypermobilita	15
2.3 KLINICKÉ PROJEVY ASOCIOVANÉ S HYPERMOBILITOU	15
2.4 DIAGNOSTIKA HYPERMOBILITY.....	17
2.4.1 Beighton score	17
2.4.2 Contompasis score	18
2.4.3 Hospital del Mar criteria	19
2.4.4 Vyšetření hypermobility dle Jandy	20
3 GENY ASOCIOVANÉ S ROZSAHEM POHYBU A HYPERMOBILITOU	21
3.1 COL5A1	22
3.1.1 Asociace COL5A1.....	22
3.1.2 COL5A1 a kloubní rozsah	23
3.2 ACTN3	25
3.2.1 Asociace ACTN3	26
3.2.2 ACTN3 a rozsah pohybu	28
3.3 COL1A1	28
3.3.1 Asociace COL1A1	29
3.3.2 COL1A1 a kloubní rozsah	30
3.4 GDF-5.....	31
3.4.1 Asociace GDF-5	31
3.4.2 GDF-5 a rozsah pohybu.....	32
4 CÍLE PRÁCE	33
5 VĚDECKÉ OTÁZKY A HYPOTÉZY	34
6 METODIKA	35
6.1 TESTOVÁNÍ GENETICKÝCH POLYMORFISMŮ	35
6.1.1 Použité genetické vyšetření	35
6.1.2 Testované polymorfismy genů.....	35
6.2 VYŠETŘENÍ HYPERMOBILITY	36
6.2.1 Vyšetření hypermobility dle Jandy	36
6.2.2 Beighton score	38
6.2.3 Contompasis score	39
6.2.4 Hospital del Mar criteria	41
6.3 ANALÝZA DAT A STATISTICKÉ ZPRACOVÁNÍ	42
7 VÝSLEDKY.....	44
7.1 PROFIL DOBROVOLNÍKŮ A CHARAKTER VÝZKUMU.....	44
7.2 VÝSLEDKY VYŠETŘENÍ HYPERMOBILITY	45
7.2.1 Výsledky vyšetření hypermobility dle Jandy.....	45
7.2.2 Výsledky vyšetření hypermobility dle Beighton score	45
7.2.3 Výsledky vyšetření hypermobility dle Contompasis score	46
7.2.4 Výsledky vyšetření hypermobility dle Hospital del Mar criteria	46
7.2.5 Souhrn výsledků vyšetření hypermobility	47

7.3	DISTRIBUCE GENOVÝCH POLYMORFISMŮ V TESTOVANÉ SKUPINĚ	48
7.4	ROZDĚLENÍ GENOTYPŮ NA ZÁKLADĚ VÝSLEDKŮ VYŠETŘENÍ HYPERMOBILITY	49
7.5	OVĚŘENÍ STANOVENÝCH HYPOTÉZ	50
7.5.1	Hypotéza č. 1	50
7.5.2	Hypotéza č. 2	50
7.5.3	Hypotéza č. 3	50
7.5.4	Hypotéza č. 4	50
8	DISKUSE	51
8.1	DISKUSE K TEORETICKÉ ČÁSTI PRÁCE	51
8.1.1	Diskuse k tématu sportovní genetiky a jejího významu pro zdraví	51
8.1.2	Diskuse k tématu hypermobility a jejich klinických projevů.....	52
8.1.3	Diskuse ke genu COL5A1	52
8.1.4	Diskuse ke genu ACTN3	54
8.1.5	Diskuse ke genu COL1A1	55
8.1.6	Diskuse ke genu GDF-5.....	56
8.2	DISKUSE K PRAKTICKÉ ČÁSTI PRÁCE	57
8.2.1	Diskuse ke vzorku zúčastněných probandů	57
8.2.2	Diskuse k vyšetření kloubní hypermobility	58
8.2.3	Diskuse k první výzkumné otázce	59
8.2.4	Diskuse k druhé výzkumné otázce.....	60
8.2.5	Diskuse ke třetí výzkumné otázce	61
8.2.6	Diskuse ke čtvrté výzkumné otázce	61
8.3	LIMITACE PRÁCE	62
ZÁVĚR	63	
REFERENČNÍ SEZNAM	64	
SEZNAM OBRÁZKŮ	73	
SEZNAM GRAFŮ	74	
SEZNAM TABULEK.....	75	
SEZNAM PŘÍLOH.....	76	
PŘÍLOHY	77	

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

ACE	angiotensin konvertující enzym
ACL	přední zkřížený vaz
DNA	deoxyribonukleová kyselina
PCR	polymerázová řetězová reakce
SNP	single nucleotide polymorphism
TGF- β	transforming growth factor β

ÚVOD

Ústředním tématem této práce je genetické pozadí nadměrného rozsahu kloubního pohybu, známého též pod pojmem hypermobilita. Jakožto stav pojící se s kloubní nestabilitou a zvýšenou incidencí zranění pohybového aparátu je pro prevenci těchto potíží klíčové porozumění jeho etiologii. Práce si klade za cíl poodhalit genetické determinanty fenoménu konstituční hypermobility a zasadit zjištěné informace do kontextu vědních oborů jak fyzioterapie, tak nově se prosazující výzkumné disciplíny sportovní genetiky.

Dané téma v sobě kombinuje dvě oblasti zájmu autora. V první řadě se jedná o problematiku vrozené (konstituční) hypermobility, která představuje významnou otázku pro fyzioterapii a rehabilitaci, což jsou obory, kterým se autor věnuje v rámci vysokoškolského studia. Autor sám si navíc následkem své vlastní hypermobility prošel řadou zdravotních peripetií. Zadruhé je pak pro autora atraktivní vědecké pole sportovní genetiky umožňující individualizaci životního stylu na míru zdravotních specifik každého jednotlivce.

Práce se zabývá konkrétními variantami genů, které mají dle moderních studií vliv na mechanické vlastnosti měkkých tkání, a které by mohly hrát v etiopatogenezi kloubní hypermobility roli. U skupiny dobrovolníků otestovaných na genetické polymorfismy, tedy konkrétní varianty genů lišící se mezi jedinci napříč populací, bylo provedeno vyšetření hypermobility dle čtyř hodnotících systémů. Výsledky těchto měření pak sloužily jako data pro výstup praktické části této práce.

1 ÚVOD DO SPORTOVNÍ GENETIKY

Lidstvu byl odedávna zřejmý jak dědičný podklad fyzických atributů, které jedince předurčují k vyššímu výkonu v určitých oblastech, tak jejich ovlivnitelnost stravou či tréninkem. Odvěká debata na téma „nurture vs nature“, tedy do jaké míry je fenotyp jedince determinován nezměnitelnou genetickou komponentou a jak moc jej můžeme ovlivnit pomocí úpravy vnějších podmínek, však stále zaměstnává odbornou veřejnost. Pokrok ve výzkumných technikách molekulární biologie posledních let umožnil vědcům zkoumat lidský genom do mnohem větší hloubky. Spolu s postupným rozšířením pole působnosti a zvětšujícím se množstvím znaků, které jsou v rámci studií sledovány, se vědci začali soustředit na charakteristiky související se sportovním výkonem. Nově vzniklý podobor sportovní genetiky se zabývá zákonitostmi dědičnosti aplikovanými na oblast sportu. Poznatky, se kterými sportovní genetika přichází, souvisejí s řadou fyzických i psychických atributů. Kromě parametrů výkonnostních je kladen důraz především na odhalení determinantů ovlivňujících riziko sportovního zranění a jejich prevenci (Petr, 2017, s. 7-8; Guilherme et al., 2014, s. 177-178).

1.1 Základní pojmy sportovní genetiky

Souhrn veškerého genetického materiálu, který je jedinec schopen předat svým potomkům, se nazývá genom. U člověka je obsažen zejména v nukleárních chromozomech, které se skládají z dvoušroubovice deoxyribonukleové kyseliny (DNA) a proteinů, minoritně pak v chromozomech mitochondriálních. Sekvence DNA je dána posloupností nukleotidových bází, tedy dusíkatých sloučenin adeninu, thyminu, guaninu a cytosinu. Tyto báze se řídí pravidlem komplementarity, tedy vzájemného párování mezi adeninem a thyminem, respektive mezi guaninem a cytosinem, jež vede ke vzniku dvoušroubovice DNA. Jako gen pak označujeme tu část DNA, která kóduje určitý biologicky aktivní prvek. Jedná se o základní jednotku dědičnosti. Geny slouží jako podklad pro tvorbu proteinů se specifickými úlohami.

Alela představuje kopii genu existující vždy ve dvojnásobném provedení, jednou na každém homologním chromozomu. U jedince se může vyskytovat trojice kombinace alel. Jako homozygoty označujeme jedince, kteří disponují v obou alelách stejnými variantami, a to vyskytujícími se v populaci buď dominantně nebo recesivně. Třetí možností jsou heterozygoti s jednou dominantní a jednou recesivní alelou. S touto problematikou souvisí dva pojmy – mutace a polymorfismus. Pokud se alela vyskytuje v dané populaci v zastoupení $<1\%$, jedná se o mutaci, při frekvenci $>1\%$ mluvíme o polymorfismu. Mutace a polymorfismy nejčastěji postihují jen jeden pár nukleotidových bází. Označujeme je pak jako bodové mutace (point mutation) či jednonukleotidové polymorfismy (single nucleotide polymorphism; SNP). Představují hlavní činitele variace lidského genomu. Polymorfismy bývají označeny identifikačním rs číslem, které udává informaci o přesné pozici v genomu. Změna sekvence nukleotidových bází snadno ovlivní výslednou expresi proteinu, který je vytvořen s jinými kvantitativními či kvalitativními parametry. Míra modifikace struktury proteinu se pak ve fenotypu jedince projeví jako variace fyziologická, typicky v případě polymorfismů, či patofyziologická, charakteristická pro mutace. Fenotyp, tedy znak pozorovatelný u jedince navenek, může být dále ovlivněn řadou faktorů. Rozlišujeme, zda na znak působí jeden či více genů, následně pak hovoříme o monogenní, respektive polygenní dědičnosti. Zohlednit je třeba také působení externího prostředí na jednotlivé znaky, které může být různě intenzivní. V případě, že je daný znak ovlivněn jak genetikou, tak negenetickými faktory, hovoříme o multifaktoriální dědičnosti (Petr, 2017, s. 9-12; Guilherme et al., 2014, s. 178-179).

1.2 Geny a sportovní atributy zkoumané sportovní genetikou

Zaměření genetického výzkumu na výkonnostní a zdravotní atributy souvisejícími se sportem je prováděno pomocí řady metod. První možností jsou studie případů a kontrol (case-control study), kdy je zkoumáno zastoupení určité genetické varianty mezi probandy z řad elitních sportovců a kontrolní skupiny nesportujících osob. Longitudinální sledování (longitudinal study) je využíváno při hodnocení odpovědi jednotlivých genotypů na určitou intervenci v čase, např. reakce na formu zátěže. Průřezové studie (cross-sectional study) se pak zaměřují na shromáždění relevantních výzkumných dat a jejich následnou analýzu a srovnání mezi jednotlivými genotypy. Bádání značně ztěžuje polygenní a multifaktoriální povaha většiny zkoumaných veličin. Kromě genetického podkladu je třeba brát v potaz externí faktory jako je výživa, motivace nebo momentální typ tréninku (Ahmetov a Fedotovskaya, 2012; Guilherme et al., 2014, s. 181-182).

1.2.1 Výkonnostní znaky asociované s genetickými polymorfismy

Primárním cílem sportovní genetiky je nalezení takových polymorfismů, které prokazatelně souvisejí s konkrétními fyzickými predispozicemi. Prvním a nejprobádanějším genem v této oblasti byl roku 1998 ACE (angiotensin konvertující enzym). Tento gen má vliv na množství exprimovaného enzymu, který hraje roli v regulaci krevního tlaku a tělesném hospodaření s vodou. Po potvrzení klíčové úlohy ACE pro elitní vytrvalostní sportovce začal mohutný výzkum mnoha dalších genetických determinantů sportovního výkonu (Ahmetov a Fedotovskaya, 2012; Petr, 2017, s. 17, 30-33; Miyamoto-Mikami a Fuku, 2020).

Mezi nejdůležitější výkonnostní znaky, kterými se sportovní genetika zabývá, patří maximální a dynamická svalová síla, objem a složení svalových vláken, schopnost nervosvalové koordinace nebo efektivita aerobního a anaerobního metabolismu sportovců. Častým tématem bývá také odpověď na tréninkovou zátěž a kvalita pozátěžové regenerace. Nesmíme zapomínat ani na psychologické aspekty sportu, jako houževnatost či odolnost vůči stresu. Nejprozkoumanějšími geny v těchto souvislostech jsou kromě již zmíněného ACE například ACTN3, COL5A1, PPARA, IL-6 a desítky dalších. Vytrvalostní parametry jsou v rámci genetických výzkumů obecně prozkoumány lépe než parametry silové (Pickering a Kiely, 2017; Ahmetov a Fedotovskaya, 2012; Petr, 2017, s. 30).

1.2.2 Zdravotní rizika asociované s genetickými polymorfismy

Dalším významným cílem, který si sportovní genetika vytyčila, je snížit riziko zranění plynoucích ze sportovního výkonu jak elitních, tak rekreačních sportovců. Toho se snaží docílit pomocí identifikace variant genetických polymorfismů, které zvyšují pravděpodobnost poškození měkkých tkání. Pod drobnohledem výzkumníků byl zejména genetický původ strukturálních prvků buněk, komponenty extracelulární matrix a signální molekuly ovlivňující regenerační procesy buňky či schopnost odolávat zatížení. Tyto faktory působí na řadu biomechanických a strukturálních vlastností tkání pohybového systému a výrazně se tudíž projevují ve fenotypu jedince ve znacích jako je pružnost, odpověď na tlakovou a tahovou zátěž či rozsah pohybu. Patrně hrají roli i ve vzniku řady patologií pohybového systému (McCabe a Collins, 2018; Rahim et al., 2019, s. 317).

Genetika má vliv na incidenci jak akutních, tak chronických poškození muskuloskeletálního systému. Předmětem zájmu studií byly zejména ruptury zkřížených kolenních vazů a rotátorové manžety, dislokace ramen, epikondylitidy či tendinopatie Achillovy šlachy. Zkoumány byly také příčiny vzniku osteoartritidy a osteoporózy. Do skupiny genů sledovaných v této souvislosti patří především geny kódující proteiny kolagenu (COL1A1, COL3A1, COL5A1...), geny kódující regulační komponenty extracelulární matrix (TNC, FBN2, ACAN...), geny kódující interleukiny či růstové faktory (IL-1B, IL-6, GDF-5...) a řada dalších (Kubo et al., 2013; Rahim et al., 2019, s. 318-319).

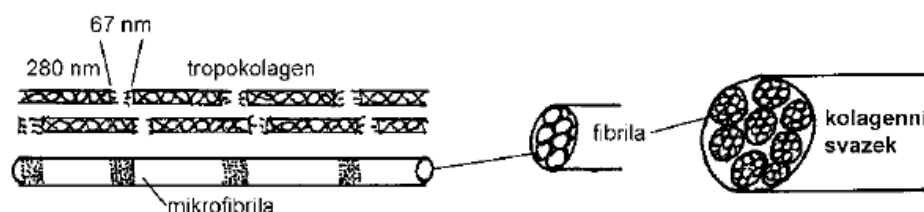
2 HYPERMOBILITA

Jako hypermobilitu označujeme stav, kdy jsou klouby jedince schopny dosahovat nadměrného rozsahu pohybu. Tento fenomén pozorujeme jak při aktivním a pasivním pohybu, tak při vyšetření joint play (Smékal a Kolář in Kolář, 2009, s. 414). Janda (2001) pojmem samotným nerozumí nutně patologický stav, jako spíše kvalitu pojivové tkáně, která propůjčuje myoskeletálnímu systému určité biomechanické vlastnosti.

Ve výskytu hypermobility hraje roli řada rozmanitých faktorů. U žen bývá přítomnost hypermobility výrazně častější než u mužů, podobně se s ní setkáme častěji v asijské či africké populaci oproti evropské. Běžný je také vývin tohoto stavu v dětství a postupné snižování kloubního rozsahu s přibývajícím věkem (Simmonds et al., 2007; Grahame in Keer, 2003, s. 7).

2.1 Pojivové tkáně

Jako pojivové či podpurné tkáně souhrnně označujeme kosti, chrupavky a vazivo. Histologická struktura těchto tkání ovlivňuje jejich biomechanické vlastnosti, které se následně projevují v navenek pozorovatelných znacích, mezi které patří pevnost, pružnost či rozsah kloubního pohybu. Pojivové tkáně jsou tvořeny vlastními buňkami obklopenými mezibuněčnou hmotou, která má amorfní a vláknitou složku. Mezi buňky patří zejména glykoproteiny a proteiny jako laminin, fibronectin, chondronektin, fibrilin, osteonektin, osteopontin, kolagen či tenascin. Mezibuněčná hmota slouží jako významný komunikační prvek mezi jednotlivými buňkami mnohobuněčných organismů. Její amorfní složku tvoří proteoglykany, glykoproteiny, glykosaminoglykany, ionty a voda, vláknitou kolagenní, elastické a retikulární vlákna. Strukturální vlastnosti těchto vláken a poměr obou složek mezibuněčné hmoty hrají klíčovou roli v mechanických projevech pojivových tkání jako je pevnost, elasticita či tuhost.



Obrázek 1. Ultrastruktura kolagenového vlákna (Převzato a upraveno ze Slípka a Tonar, 2017, s. 52)

Kolagenní vlákna se vyznačují vysokou ohebností a mimořádnou pevností, nicméně nemají velkou schopnost elasticity. Představují nejvíce zastoupený typ vláken pojivové tkáně. Jejich průměr je 1 – 20 μm , vznikají na základě agregace mnohem menších kolagenových fibril. Kolagen je v organismu značně zastoupenou bílkovinou, uvádí se, že zahrnuje více než čtvrtinu veškerých proteinů v těle savců. Základ kolagenu tvoří molekuly aminokyselin glycinu, prolinu a hydroxyprolinu. Metabolicky aktivní buňky pojivové tkáně syntetizují složky kolagenového prekurzoru tropokolagenu, který se skládá ze tří polypeptidových řetězců ve spirálovité konformaci. Tropokolagen poté podléhá dalším úpravám vedoucím ke zvětšování průměru kolagenových struktur. Takto vzniklé fibrily kolagenu mají v průměru 75 nm, přičemž u některých typů kolagenu tento proces eskaluje až do vzniku širokých kolagenních vláken. Individuální odchylky v chemických procesech jsou zodpovědné za existenci různých typů kolagenu. Hlavními komponentami elastických vláken jsou elastin a shluk mikrofibril z fibrilinu, vyznačují se vysokou mírou elasticity, tedy schopností navracet se po protažení do původního stavu. Vlákna retikulární jsou tvořena kolagenem III typu, oproti kolagenním vláknům jsou jejich fibrily neuspořádanější a užší (Vajner et al., 2018, s. 54-58; Slípka a Tonar, 2018, s. 51-53).

2.2 Typy hypermobility a příčiny jejího vzniku

Kloubní hypermobilita se v těle může manifestovat u malého množství kloubů, zpravidla do počtu pěti. V takovém případě hovoříme o lokální hypermobilitě, jejímž typickým představitelem bývá bilaterálně vyjádřená rekurvace kolen. Pokud nacházíme hypermobilitu ve větším množství kloubů, klasifikujeme ji jako generalizovanou. (Castori et al., 2017).

Obecně pak hypermobilita představuje etiologicky pestrou škálu stavů s rozmanitými klinickými projevy. Kolář rozlišuje čtyři typy s přihlédnutím k příčině jejího vzniku. Kompenzační hypermobilita vzniká v daném segmentu s účelem vyrovnat snížený rozsah pohybu v segmentu jiném. Lokálně patologická hypermobilita bývá následkem léze anatomických struktur kloubu a neschopnosti jeho mechanické stabilizace. Hypermobilita při neurologickém onemocnění je pak typická pro nemoci postihující aferentní vedení nervových drah jako jsou poruchy mozečku nebo syfilitické tabes dorsalis. V běžné populaci se nejčastěji setkáváme s konstitučním typem hypermobility (Smékal a Kolář in Kolář, 2009; s. 414-415).

2.2.1 *Konstituční hypermobilita*

Konstituční hypermobilita představuje nejčastější důvod nadměrně zvýšeného kloubního rozsahu, se kterým se setkáváme v populaci. Její příčina vězí v genetickém profilu jedince, který ovlivňuje mechanické vlastnosti pojivových tkání. Významnou roli zde hrají geny kódující proteiny vaziva jako jsou kolagen, fibrillin, tenascin či elastin. Takto zapříčiněná hypermobilita se projevuje ve všech kloubech v těle, nicméně míra jejího vyjádření většinou variuje jak mezi jednotlivými klouby, tak stranově. Ženy bývají konstituční hypermobilitou postiženy častěji. Rozsah pohybu je pak do určité míry možno zvýšit pomocí cíleného a dlouhodobého tréninku, zpravidla od útlého dětství. Příkladem mohou být častokrát hypermobilní tanečnické balety, u kterých je složité odhadnout, do jaké míry je jejich stav ovlivněn genetickou komponentou (Janda 2004, s. 309; Smékal a Kolář in Kolář, 2009, s. 415; Grahame in Keer, 2003, s. 2).

V zahraniční literatuře se setkáváme s odlišením termínů **generalised joint hypermobility** a **joint hypermobility syndrom** (také hypermobility syndrom nebo benign hypermobility syndrom). Druhý zmíněný výraz vyjadřuje přítomnost konstituční hypermobility ve spojení s dalšími klinickými znaky jako chronickou bolestí, kožními projevy a celkovou křehkostí muskuloskeletálního systému. Zároveň není diagnostikováno jiné onemocnění, které by tyto projevy vyvolávalo. V této podobě je hypermobilita přítomná u řady nemocí vzniklých primárně na genetickém podkladě, jako jsou Ehlersův-Danlosův syndrom, Marfanův syndrom či osteogenesis imperfecta (Řezaninová et al., 2015; Scheper et al., 2016).

2.3 **Klinické projevy asociované s hypermobilitou**

V klinickém obraze hypermobilních osob pravidelně nacházíme specifické znaky. V první řadě se jedná o chronickou, dlouhodobou bolest difúzního charakteru. Osoby trpící generalizovanou kloubní hypermobilitou častokrát hlásí nespecifické bolesti různého charakteru a tíže. Patrně zde dochází k odlišnému zpracování informací z drah vedoucích chlad a nocicepci, což je způsobeno abnormalitami ve struktuře pojiva hypermobilních kloubů (Di Stefano et al., 2016; Scheper et al., 2016; Castori et al., 2017).

Zvýšený rozsah pohybu vede k různým odchylkám v souvislosti s normální funkcí kloubů. Nestandardní histologická struktura kloubního pouzdra a přilehlých chrupavek a vazů má za následek pozměněné mechanické vlastnosti. Hypermobilní pacienti udávají různé fenomény jako lupání, vrzání či přeskakování kloubů. Často si stěžují na pocity kloubní nestability a zranitelnosti, v některých případech dochází k luxacím či sublucacím. Tyto projevy mohou být doprovázeny symptomy jako jsou únava či parestezie. Kromě těchto pacientů okamžitě zřejmých projevů dochází vlivem nadměrného rozsahu pohybu také k méně nápadným mikrotraumatům zejména při pohybech do krajních poloh, které časem vedou ke vzniku osteoartrózy (Castori et al., 2017; Simmonds et al., 2007).

Hypermobilní osoby mívají také menší množství svalové hmoty a nižší svalovou sílu. Předpokládá se, že volnější šlachy nedokážou při svalové práci zajistit takový přenos síly, jako šlachy zdravých jedinců. Snížení svalové síly pak jde ruku v ruce se sníženou schopností propriocepce. Vzhledem k tomu, že pro stabilizaci kloubu je kvalitní polohocit klíčový, dochází u pacientů k častějším zraněním pohybového aparátu (Castori et al., 2017; Kumar et al., 2017).

Pozorována byla rovněž korelace kloubního rozsahu a psychologického profilu postižených jedinců. Za zmínku stojí zejména zvýšená incidence hypermobility u osob trpících schizofrenií, úzkostnou či panickou poruchou nebo různými typy fobií. Tendence k výraznějším emotivním projevům byla podpořena neuroscreeningem pomocí funkční magnetické rezonance, který zobrazil výraznější aktivitu emocionálních center mozku u hypermobilních osob (Grahame in Keer, 2003, s. 9; Bulbena et al., 2007; Bulbena-Cabre et al., 2018).

Mezi další abnormality pojící se s hypermobilitou pak patří různé dysfunkce autonomního nervového systému. Zaznamenány byly hypotenze, palpitace, nevolnosti či závratě, z gastrointestinální symptomatiky pak nejčastěji zácpy, ale také nadýmání nebo dysfagie. Hypermobilní pacienti dále vykazují sníženou reakci na aplikaci lokálních anestetik (Grahame in Keer, 2003, s. 9; Tinkle, 2020).

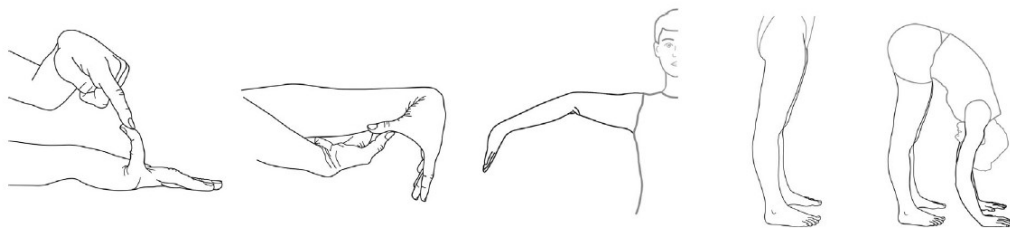
2.4 Diagnostika hypermobility

Pro patřičnou terapii kloubní hypermobility je v první řadě nutná její kvalitní diagnostika. Ta je v dnešní době prováděna zejména pomocí funkčních či analytických testů, které jsou obsaženy v plejádě hodnotících systémů hypermobility. Tyto zkoušky hodnotí pohyblivost tělesných segmentů a dávají nám tak více či méně generalizovanou představu o tom, jak a kde je hypermobilita u pacienta vyjádřena. Zjevnou hypermobilitu, typicky při rekurvaci kolen či hyperextenzi lokte je pak snadné diagnostikovat aspekční metodou. Goniometrické vyšetření či snadnost vytvoření kožní řasy nám pak slouží spíše jako vedlejší diagnostická metoda (Janda, 2001; Řezaninová et al., 2015).

Následující část pojednává detailně o nejvýznamnějších systémech hodnocení hypermobility.

2.4.1 Beighton score

Beighton score je v zahraničí nejpoužívanější systém hodnocení hypermobility. Vznikl v roce 1983 a předlohou mu byla původní škála Cartera a Wilkinsona z roku 1964. Maximální počet získaných bodů je devět, test se skládá ze čtyř bilaterálních a jedné unilaterální zkoušky. Jedná se o pasivní extenzi malíku v metakarpofalangovém kloubu, pasivní opozici palce, hyperextenzi lokte, hyperextenzi kolene a flexi trupu s extendovanými koleny. Hypermobilita je pak diagnostikována při minimálním počtu 4 bodů ve své lehčí formě, 7 a více bodů již svědčí o jejím výraznějším projevu (Corten et al., 2020; Juul-Kristensen et al., 2017; Řezaninová et al., 2015).



Obrázek 2. Beighton score (Převzato a upraveno z Tinkle, 2020)

Velkou výhodou Beightonova skóre je rychlost a snadnost provedení vyšetření, díky čemuž má dobré využití ve velkých skupinách či pro sebehodnocení jednotlivců. Metoda se nicméně omezuje pouze na malý počet kloubů a názory na její relevanci pro diagnostiku generalizované hypermobility se proto různí.

Někteří autoři (Smits-Engelsman et al., 2011) upozorňují na fakt, že při vyšším skóre nacházíme přítomnost hypermobility v těle pravidelně ve vícero kloubech a vyšetření má tudíž vysokou výpovědní hodnotu. Jiní kontrují tím, že hypermobilita častokrát ovlivňuje pouze lokálně individuální kloub či několik kloubů a Beightonovo skóre ji tudíž nemusí odhalit (Whitehead et al., 2018). Whitehead (2018) dále zdůrazňuje nenalezení korelace mezi vysokými hodnotami skóre a pozitivitou testů na kloubní laxitu ramenního kloubu, který není do vyšetření Beightonovy škály nijak zařazen. Jednoznačným handicapem tohoto hodnotícího systému je pak neschopnost vyjádření tíže hypermobility v konkrétním kloubu, kdy se metodika omezuje výhradně na diagnostiku přítomnosti či nepřítomnosti hypermobility jako takové (Grahame in Keer, 2003, s. 3).

2.4.2 *Contompasis score*

Tento systém vytvořený McNerneyem a Johnstonem modifikuje Beighton score. Je založený na detailnějším rozboru výsledků jednotlivých zkoušek Beightonovy škály. Zohledňuje tak nejenom přítomnost hypermobility, ale také míru jejího vyjádření. Lépe se proto hodí pro individuální vyšetření pacienta, cenou za to je však vyšší časová náročnost a zvýšené nároky na zkušenost vyšetřujícího. Ve své plné podobě je v rámci Contompasis skóre udělováno 2 až 70 bodů, kdy jsou hodnoceny i stavy hypomobility a normální mobility, většinou na základě kvantifikace pomocí goniometrického měření. Kromě pěti zkoušek převzatých z Beightonova skóre pak autoři zavádí také oboustranně aplikovanou šestou zkoušku, která sleduje stupeň everze nohy (Grahame in Keer, 2003, s. 3-4; Vallis et al., 2015).

2.4.3 Hospital del Mar criteria

Dalším hojně užívaným systémem pro hodnocení kloubní hypermobility jsou barcelonská Hospital del Mar criteria. Tato škála uděluje body v jednotlivých zkouškách na základě překročení určitého standardu kloubního rozsahu podobně jako Beighton score. S tím má společných několik testů, které však doplňuje o další. Výhodou systému je přímé zaměření na velké klouby (rameno, kyčel) a také komplexnost, které je dosaženo pomocí zohlednění značného množství tělesných segmentů.

Joint Criterion	
Thumb	Apposition to forearm
MCPphalangeal	Hyperextension of 5th finger past 90°
Elbow	Hyperextension $\geq 10^\circ$
Ankle/foot	Dorsiflexion $\geq 45^\circ$ in standing squat*
Shoulder	External rotation $\geq 85^\circ$ from neutral
Hip	Abduction $\geq 85^\circ$
Patella	Medial to lateral glide $\geq \frac{1}{2}$
MTphalangeal	Dorsiflexion $\geq 90^\circ$
Knee	Flexion heel to contact buttocks
Ecchymoses	Ecchymoses after minimal trauma

Obrázek 3. Hospital del Mar criteria (Převzato a upraveno z Bulbena et al., 2007)

Testovací systém zahrnuje opozici palce, hyperextenzi malíku v metakarpofalangovém kloubu, hyperextenzi lokte, externí rotaci ramene, abdukci kyčle, flexi kolene, hyperextenzi palce v metatarsofalangovém kloubu, dorsální flexi kotníku, hypermobilitu pately a tendenci k tvorbě ekchymóz. Při testování jedné strany těla získáváme maximální počet 10 bodů, přičemž jako hypermobilitu hodnotíme počet bodů ≥ 4 u mužů a ≥ 5 u žen. Snahou autorů kritérií Hospital del Mar je především identifikace hypermobilních syndromů, o čemž svědčí mimo jiné začlenění bodu snadného vzniku ekchymóz, typického pro tyto diagnózy (Chahal et al., 2010; Bevilacqua, 2019).

2.4.4 *Vyšetření hypermobility dle Jandy*

Praktickou diagnostikou hypermobility se v tuzemsku zabýval profesor Vladimír Janda. Pro vyšetření hypermobility vytvořil deset zkoušek, jejichž cílem je ozřejmit nadměrný rozsah pohybu v různých tělesných segmentech. Systém zahrnuje následující testy: zkouška rotace hlavy, zkouška šály, zkouška zapažených paží, zkouška založených paží, zkouška extendovaných loktů, zkouška sepjatých rukou, zkouška sepjatých prstů, zkouška předklonu, zkouška úklonu, zkouška posazení na paty. Janda (2004, s. 309) upozorňuje na význam kvalitní diagnostiky hypermobility v dolní, respektive horní části těla, kdy u většiny postižených jedinců bývá její vyjádření mnohem výraznější právě v jedné z polovin těla. Naopak odlišná pravolevá manifestace nebývá klinicky příliš častá.

Největší výhodou Jandova přístupu je oproti zahraničním hodnotícím systémům jiný náhled na hypermobilitu. Komplexní zaměření zkoušek testuje hybnost v několika segmentech naráz a dává nám proto vyšší výpovědní hodnotu o funkčních schopnostech či omezeních jedince. Oproti analytickému vyšetření jednotlivých kloubů však vyžaduje v první řadě vyšší časové nároky na provedení, v druhé pak nutnost bedlivého pozorování celkového tělesného schématu pacienta, jelikož snadno dochází k souhybům a kompenzačním manévřům znevažujícím výsledky vyšetření.



Obrázek 4. Zkouška předklonu (Převzato a upraveno z Janda, 2004)

3 GENY ASOCIOVANÉ S ROZSAHEM POHYBU A HYPERMOBILITOU

Patologický rozsah pohybu byl v rámci genetických výzkumů zkoumán nejprve v souvislosti s diagnózami hypermobilních syndromů. V těchto případech se jednalo o závažné případy hypermobility zapříčiněné vzácnými mutacemi. Gen TNXB kódující glykoprotein tenascin X, který představuje jednu ze základních složek mezibuněčné hmoty pojivových tkání, byl identifikován jako jeden z možných kandidátů zapříčiňující tyto stavy. Jako další geny, které při mutaci mohou způsobovat hypermobilitu, byly označeny FBN1 kódující protein fibrilin-1 asociovaný s Marfanovým syndromem, COL1A1 kódující kolagen I typu spojovaný s osteogenesis imperfecta nebo COL5A1 ve spojitosti s Ehlers-Danlosovým syndromem. Kolagen kódující geny obecně představovaly častý předmět výzkumu, jejich jasný vliv na vznik hypermobility byl však ve většině případů neprůkazný (Malfait et al., 2006; Kumar et al., 2017).

Do popředí zájmu sportovní genetiky se pak v posledních letech dostal výzkum faktorů ovlivňujících rozsah kloubního pohybu, kterého jsou sportovci i zástupci běžné populace schopni dosahovat. Jakožto atribut pojící se jak s výkonnostními, tak zdravotními aspekty, byl rozsah pohybu zkoumán v souvislosti s řadou genů. Ve většině studií figuroval jako jeden ze zkoumaných znaků, mezi další patřily zejména riziko zranění, vytrvalostní výkonnost či různé svalové funkce. COL5A1, COL1A1 a další geny kódující kolagen či ACTN3 patří mezi geny, které v těchto výzkumech figurovaly nejčastěji. Oblíbenými nástroji pro hodnocení rozsahu pohybu byly testy předklonu v sedě nebo testy pasivního zdvihu natažených dolních končetin, které sloužily především k hodnocení flexibility zadní strany stehen a mobility kyčlí. Své využití nicméně našly i testy kloubní volnosti, nejčastěji pak Beighton score (Massida et al., 2019).

Následující podkapitoly se zabývají konkrétními geny podrobněji.

3.1 COL5A1

Jedná se o gen, nacházející se na dlouhém (q) raménku chromozomu 9. COL5A1 poskytuje informaci k tvorbě pro- α 1 řetězu kolagenu V typu. Tento typ kolagenního proteinu vzniká spletením několika řetězců, nejčastěji za kombinace tří jednotek α 1 řetězu nebo dvou jednotek řetězu α 1 a jedné jednotky řetězu α 2, který je kódován genem COL5A2. Ačkoliv V typ kolagenu není ve tkáních příliš kvantitativně zastoupený, jeho význam je značný. Jeho hlavní funkcí je formativní vliv na strukturu kolagenních vláken. Nacházíme jej v uspořádání s mnohem početněji zastoupenými molekulami kolagenu I typu, se kterými vytváří specifické protáhlé fibrily. Role kolagenu V typu v těchto agregátech je pak ovlivňování průměru a šíře těchto fibril, často bývá označován jako regulační kolagen (Petr, 2017, s. 73; Malfait et al., 2006).

3.1.1 Asociace COL5A1

V oblasti sportovní genetiky je tomuto genu přiřazován nemalý význam. Regulační funkce ve formování struktury fibril kolagenu se navenek projevuje ve vlastnostech tkání bohatých na kolagen, především vazů a šlach. Dle meta analýzy z roku 2018 prováděné na evropské populaci snižuje variace tohoto genu riziko poranění měkkých tkání, konkrétně předního zkříženého vazů, Achillovy šlachy, a dále vzniku tenisového lokte (Pabalan et al., 2018). Kandidátem protektivního vlivu před vznikem ruptury předního zkříženého vazů (anterior cruciate ligament; ACL) se stal genotyp CC polymorfismu rs12722, jehož ochranná role byla opakovaně prokázána (Stępień-Słodkowska et al., 2015; Posthumus et al., 2009). Výzkumy se zabývaly také spojitostí SNP rs12722 s tendinopatií Achillovy šlachy, kde byl rovněž zjištěn protektivní vliv alely C (Mokone et al., 2006). Dále vykazovaly osoby s polymorfismem rs12722 v genotypu CC výraznější protažitelnost šlach kolenních extenzorů než genotypy TT a CT. Naproti tomu, při sledování protažitelnosti šlachy m. triceps surae nebyla pozorována návaznost na genotyp (Kubo et al., 2013).

Další patologií, s jejímž vznikem je gen COL5A1 spojován, je syndrom karpálního tunelu. Významný vliv na útlak struktur v tomto prostoru mají mechanické vlastnosti šlach flexorů předloktí, které úzce souvisí s parametry kolagenu (Burger et al., 2015). Rovněž laterální epikondylitida je spojována s genem COL5A1, kdy genotypy CC polymorfismu rs12722 a TT polymorfismu rs13946 snižovaly riziko jejího vzniku (Altinisik et al., 2015). Ačkoliv korelace mezi chorobou a tímto genem nebyla v novější studii z roku 2020 potvrzena, její autoři poukazují na fakt, že ve svém výzkumu zohledňovali jak epikondyl mediální, tak laterální, a také na rozdílnost způsobu hodnocení klinických kritérií (Alakhdar Mohmara et al., 2020). Zkoumán byl i vliv genu COL5A1 na kompozici a tloušťku rohovky a také na patogenezi keratokonu, onemocnění vedoucího k postupné dystrofii rohovky a zhoršování zraku (Vitart et al., 2010; Li, 2013).

COL5A1 byl podroben výzkumu rovněž v souvislosti s predispozicí k vytrvalostním aktivitám, kdy se uvažovalo nad schopností pojivových tkání konvertovat elastickou energii v kinetickou. Názory na význam genu v této oblasti se liší. Zatímco studie provedená na ultramaratoncích asociuje genotyp TT polymorfismu rs71746744 s lepšími výsledky běžeckého závodu na 42,2 km (Abrahams et al., 2013), brazilský výzkum z následujícího roku, který se zaměřil na testování účastníků pomocí běhu na páse ve snaze zohlednit ekonomiku běhu, tuto spojitost nepotvrdil (Bertuzzi et al., 2014). Autoři navíc upozorňují na význam ekonomiky běhu při výkonu v různých intenzitách, kde se vliv COL5A1 neprokázal. Nabízí se tedy otázka, zda gen nemá vliv spíše na produkci síly samotné než na zlepšení energetického metabolismu.

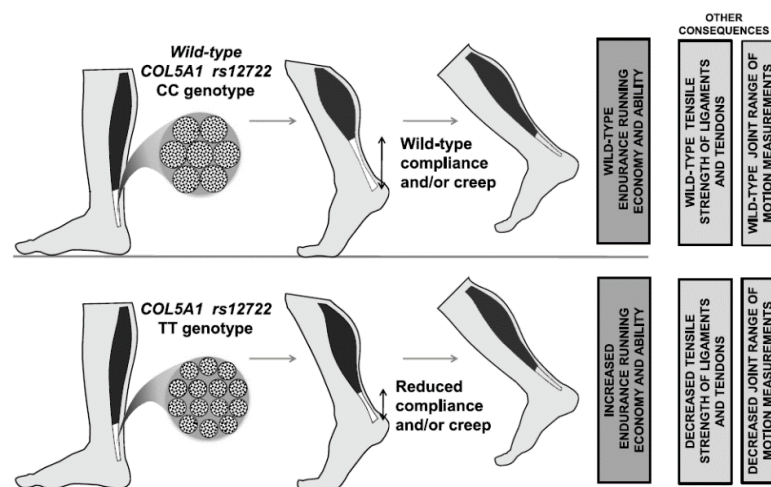
3.1.2 COL5A1 a kloubní rozsah

Změny genotypu COL5A1 hrají klíčovou roli při vzniku vzácného dědičného onemocnění zvaného Ehlersův-Danlosův syndrom. Existuje několik samostatných podtypů této choroby. Zatímco dřívější klasifikace dle Villefranche popisovala 6 základních kategorií, novější rozdělení z roku 2017 definuje 13 subtypů se specifickou charakteristikou. Klinicky se různé formy projevují řadou rozmanitých příznaků. Nejčastější formou Ehlersova-Danlosova syndromu je jeho klasický subtyp, jehož patogeneze úzce souvisí s genem COL5A1 (Malfait et al., 2017)

Jedná se o autozomálně dominantní onemocnění, kdy vlivem mutace jedné kopie genu dochází k haploinsuficienci a pouze poloviční produkci kolagenu V typu. Následkem této vady je tvorba neuspořádaných kolagenových fibril abnormálního tvaru

a nestandardní velikosti, které se vyznačují zhoršenými mechanickými vlastnostmi. Pro pacienty je typická hyperextenzibilita kůže, atrofické jizvení a konstituční kloubní hypermobilita (Beighton score 5 a více), dále tendence ke vzniku modřin či přidružené problémy plynoucí z hypermobility jako subluxece či dislokace (Collins a Posthumus, 2011; Drochytková et al., 2017). Klasický typ Ehlersova-Danlosova syndromu se vyznačuje také kardiovaskulární (dilatace kořene aorty, prolaps mitrální chlopně, aneurysmata) a gastrointestinální symptomatikou (dysfágie, reflux) (Bowen et al., 2017). Problémem diagnostiky v novorozeneckém věku je také snadná záměna s neurologickými onemocněními, jelikož se nemoc může v raném dětství manifestovat hypotonií a sníženými novorozeneckými reflexy (Wardeh et al., 2018). Novější výzkumy také poukazují na roli mutací v genech COL5A1 a COL1A1 při vzniku osteogenesis imperfecta (Lin et al., 2019) (viz. kapitola 3.3.1).

Zatímco mutace COL5A1 může vést až k těžké formě hypermobility plynoucí z Ehlersova-Danlosova syndromu, polymorfismy tohoto genu mají patrně vliv na rozsah pohybu v nepatologické míře. Dříve zmíněná studie (Abrahams et al., 2013) na 106 maratoncích se také zabývala schopností rozsahu pohybu jedinců, kteří prošli genetickým testováním na COL5A1. Ve výzkumu byl zjišťován předzávodní rozsah předklonu v sedě. Genotyp TT, vykazující lepší závodní výsledky, byl dle této studie asociován s menším rozsahem pohybu. Výsledky této studie byly rovněž zpochybněny Bertuzzim et al. (2014), který signifikantní rozdíly v testu rozsahu pohybu při předklonu v sedě nepozoroval.



Obrázek 5. Vliv polymorfismu rs12722 genu COL5A1 na mechanické vlastnosti měkkých tkání (Převzato a upraveno z Collins a Posthumus, 2011)

Bylo zjištěno, že vlastnosti kolagenových fibril se liší na základě genotypu polymorfismu rs12722 COL5A1. Pro CC genotyp je typický větší průměr fibril a snížené riziko poranění vazů a šlach, které plyne z charakteristické poddajnosti objemnějších vláken. Naproti tomu fibrily TT genotypu jsou mnohem užší, specifické svou větší hustotou, tuhostí a sníženou tendencí k protažení, což následně může vést ke zranění měkkých tkání (Collins a Posthumus, 2011).

Genotyp CC polymorfismu rs12722 se dále jeví jako důležitý prvek prevence rizika zranění ve starším věku, jelikož nejenže chrání jeho nositele před snižováním rozsahu pohybu, ale dokonce vede ve stáří k jeho zvýšení (Brown et al., 2011). Výrazné zastoupení genotypu CC bylo sledováno také mezi osobami, které dosahovaly nadprůměrného rozsahu pohybu při testu pasivního zdvihu dolních končetin (Lim et al., 2015).

Při zkoumání úlohy COL5A1 v patogenezi léze rotátorové manžety se pak zjistilo, že SNP rs12722 vykazuje v genotypu CC signifikantně větších pasivních rozsahů pohybu do externí rotace ramene, než varianty CT a TT (Petrillo et al., 2020). Kloubní mobilitu a variantu polymorfismu rs12722 zkoumala také studie z roku 2014, jejímiž účastnicemi byly italské moderní gymnastky. Nejčastěji se vyskytující genotyp CT byl výrazně spojen s kloubní hypermobilitou, rekurvací kolen a větší prevalencí ke zranění měkkých tkání než oba zbývající genotypy (Tringali et al., 2014).

3.2 ACTN3

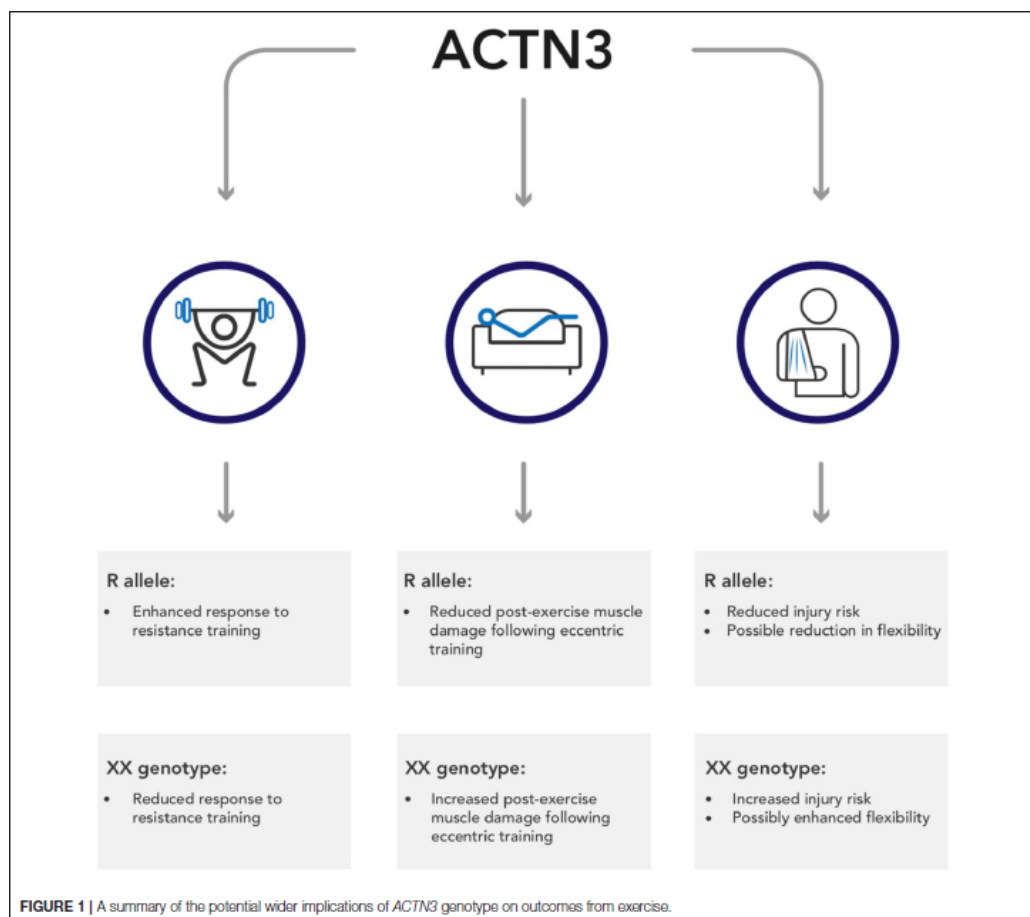
Gen ACTN3 se nachází na dlouhém (q) raménku chromozomu 11. Funkcí tohoto genu je poskytování informace k tvorbě α -aktininu-3. Aktininy jsou proteiny sloužící jako hlavní stavební komponenta Z-disků svalových sarkomer, které pomáhají stabilizovat. Jsou klíčové pro navázání dalších proteinů svalové tkáně, zejména tenkých aktinových filament, které pak produkují svalovou kontrakci. Zatímco isoforma α -aktinin-2, kterou kóduje příbuzný gen ACTN2, se nachází zejména v pomalých červených vláknech fungujících na principu aerobního metabolismu, α -aktinin-3 je specifický pouze pro rychlá svalová vlákna II. typu, která jsou zodpovědná za produkci explozivní kontrakce za cenu rychlejší unavitelnosti (Mills et al., 2001; Petr, 2017, s. 27, 56, 59).

3.2.1 Asociace *ACTN3*

Gen *ACTN3* se stal předmětem mimořádného zájmu sportovní genetiky zejména ve spojitosti s atletickými a silovými atributy. Struktura svalových vláken představuje základní predispozici pro sportovní výkonnost v mnoha odvětvích. Na počátku bádání stálo zkoumání polymorfismu R577X (rs1815739) v rámci australské studie z roku 2003 (Yang et al., 2003). U nositelů homozygotní varianty XX zcela absentoval α -aktinin-3 protein, který byl u této skupiny kompenzován pomocí α -aktininu-2. Studie sledovala korelaci genotypu a běžecké výkonnosti. Dle jejích závěrů dosahovaly nejlepších závodních výsledků ve sprintu osoby s RR genotypem, naopak α -aktininu-3 deficientní XX genotyp se v elitní výkonnostní skupině vyskytoval jen zřídka. Autoři rovněž sledovali trend v častějším zastoupení XX genotypu mezi elitními ženskými závodnicemi na delší tratě. Asociace R alely s vyšší výkonností ve sprintu a alely X s výkonností vytrvalostní byla poté opakovaně dokumentována (Niemi a Majamaa, 2005), stejně jako výskyt genotypu RR mezi elitními sprintery na 400 a zejména 200 metrů (Papadimitriou et al., 2016). Předpokládá se, že vlastnosti rychlých vláken osob s XX genotypem se vlivem absence α -aktininu-3 částečně modifikují. Typická je pro ně pak zvýšená míra tvorby energie pomocí mitochondrií, a naopak snížené fungování v režimu anaerobní glykolýzy (Eynon et al., 2013). Tato preference aerobního metabolismu vysvětluje nadprůměrné výsledky ve vytrvalostních aktivitách, kterých jsou nositelé varianty XX schopni.

Vliv *ACTN3* na svalovou strukturu se projevuje také při modifikaci rizika poranění měkkých tkání a při reakci na zátěž. Deficit α -aktininu-3 typický pro XX genotyp se projevuje zvýšenou zánětlivou odpovědí v návaznosti na podráždění svalových vláken po nadměrném cvičení (Del Coso et al., 2019). Genotyp XX byl rovněž asociován jak s častější incidencí poranění svalů u profesionálních fotbalistů, tak s vážností těchto úrazů (Massidda et al., 2019). Jelikož jak heterozygoti RX, tak homozygoti RR byli ke zraněním mnohem méně náchylnější, můžeme předpokládat ochranný vliv alely R. Mezi další celkové efekty polymorfismu R577X patří vliv na zvýšenou hladinu testosteronu, čehož bylo rovněž pozorováno v souvislosti s výskytem alely R. α -aktinin-3 patrně působí jako inhibitor kalcineurinu, čímž nepřímo podporuje syntézu testosteronu (Ahmetov et al., 2014).

S anabolickými účinky tohoto hormonu souvisí také množství svalové hmoty. Její zvýšené množství v kontrastu se sníženým množstvím podkožního tuku bylo sledováno u žen s genotypy obsahujícími alelu R (Walsh et al., 2008). Dále byla testována korelace mezi tělesnou konstitucí, sportovními výkony a genem ACTN3. Studie na ruských silových sportovcích shledala, že čím špičkovější je výkonnost atletů, tím méně se setkáváme s genotypem XX. Tento fenomén byl zaznamenán u obou pohlaví (Druzhevskaya et al., 2008). Nositelé alely R vykazují již v netrénovaném stavu větší svalový objem a schopnost generovat explozivní sílu. Předpokládaná zesílená reakce na odporový trénink ve smyslu zvýšené tvorby svalové hmoty a zlepšené produkce síly oproti genotypu XX však potvrzena nebyla (Erskine et al., 2014). Navzdory těmto závěrům ale několik jiných studií došlo k opačnému závěru a asociují alelu R s výraznou odezvou na svalovou hypertrofii i budování síly vlivem tréninku (Pickering a Kiely, 2017; Petr, 2017, s. 59-60).



Obrázek 6. Asociace genu ACTN3 (Převzato a upraveno z Pickering a Kiely, 2017)

3.2.2 *ACTN3 a rozsah pohybu*

Kromě zjevného vlivu polymorfismu ACTN3 na svalovou strukturu a z toho pramenících sportovních a zdravotních predispozic se tento gen stal předmětem výzkumu i co se týče flexibility a rozsahu pohybu. V roce 2014 byl genotyp XX asociován s nižšími hodnotami tukuprosté tělesné hmoty, celkové tělesné hmoty a dále také sníženým rozsahem pohybu v testu předklonu v sedě (Kim et al., 2014). Šetření prováděné na korejských baletkách mimo jiné shledalo výrazně častější prevalenci poranění kotníku nositelek XX genotypu oproti ostatním variantám. V kontrastu s tímto, jiná studie odhalila v totožném testu rozsahu pohybu snížené hodnoty u žen s genotypem RR (Zempo et al., 2016). Posléze byla asociace se sníženým rozsahem pohybu u totožného genotypu sledována i na dvou japonských kohortách čítajících jak muže, tak ženy (Kikichi et al., 2017). Rozsah pohybu v korelaci s genotypem ACTN3 byl měřen také v loketním kloubu netrénovaných mužů, a to před a po zátěži ve formě excentrické kontrakce aplikované dynamometrem. Snížený rozsah pohybu do flexe i extenze byl u genotypu RR sledován ještě před výkonem samotným. Po výkonu pak vykazovaly známky omezení pohybu všechny tři genotypy, nicméně zatímco polymorfismy XX a RX potřebovaly na zotavení do původního stavu několik dní, RR genotypu stačil podstatně kratší časový úsek (Kikuchi et al., 2018). Tento fakt jen potvrzuje zlepšené regenerační kapacity této varianty polymorfismu.

3.3 COL1A1

Gen COL1A1 se nachází na dlouhém (q) raménku chromozomu 17. Jeho funkcí je kódování pro- α 1 řetězce kolagenu I typu. Podobně jako v případě kolagenu V typu dochází ke tvorbě složitější struktury v součinnosti s příbuzným genem COL1A2, který poskytuje informaci k tvorbě pro- α 2 řetězce. Vzniklé heterotrimery bývají složeny z pro- α 1 a pro- α 2 řetězců v poměru 2:1. Takto vzniklý kolagen I typu tvoří silná vlákna, mající významnou strukturální úlohu v kostech, šlachách či vazech, ale také v dalších strukturách s obsahem vaziva. Jedná se o esenciální komponentu mnoha tkání lidského pohybového systému (Petr, 2017, s. 72; Posthumus et al., 2009).

3.3.1 Asociace COL1A1

Dle výzkumů posledních let mají varianty polymorfismů COL1A1 přímou návaznost na četnost ruptur ACL. Zkoumány byly zejména polymorfismy rs1107946 a rs1800012. Ačkoliv východoevropská studie z roku 2013 prováděná na profesionálních fotbalistech nevyzozorovala samostatnou korelaci zranění a jednotlivých polymorfismů, při zohlednění obou zároveň poukazuje na pravděpodobnou protektivní roli haplotypu G-T, jenž byl výrazně zastoupen v kontrolní skupině (Ficek et al., 2013). Význam tohoto haplotypu na modifikaci rizika sice nebyl potvrzen o pět let později při studii na polských rekreačních lyžařích (Stępień-Słodkowska et al., 2017), nicméně pozdější studie mu rovněž připisují ochrannou roli (Gibbon et al., 2020). Samostatně zkoumaný genotyp TT polymorfismu rs1800012 byl pak přítomen ve skupině pacientů s přetrženým předním zkříženým vazem oproti kontrole v minimální míře (Posthumus et al., 2009). V nejnovějších výzkumech pak byla dále potvrzena protektivní role haplotypu G-T, tentokrát před rupturou Achillovy šlachy (Gibbon et al., 2020).

Dále byl gen COL1A1 podroben výzkumu v souvislosti s rizikem vzniku osteoporózy. Kolagen I typu představuje základní stavební prvek kostí, proto se zdá být vliv COL1A1 na kvalitu kostní hmoty velmi pravděpodobný. Alela T polymorfismu rs1800012 byla asociována se sníženou kvalitou a hustotou kostní hmoty, což vede potencionálně k frakturám zejména v oblasti bederní páteře a kyčlí. Při syntéze molekul kolagenu I typu byly shledány abnormality zejména v poměru pro- $\alpha 1$ a pro- $\alpha 2$ řetězců, které se manifestovaly nadprodukcí $\alpha 1$ složky. Tato dysbalance poté vede ke zhoršeným mechanickým vlastnostem tkáně (Mann et al., 2001). Novější výzkumy pak prokázaly korelaci haplotypu G-G polymorfismů rs1800012 a rs1107946 a vyšší hustoty kostní hmoty. Tento fenomén je zřetelný i v odlišných etnických skupinách (Rojano-Mejía et al., 2013). Rovněž významný je defekt kolagenu I typu způsobený mutací COL1A1 v rámci osteogenesis imperfecta. Onemocnění se projevuje sníženou kvalitou kostní tkáně, zvýšenou laxitou pojiva a celkovou křehkostí organismu. Pro pacienty trpící touto nemocí jsou typické časté zlomeniny, které vznikají i po minimálních traumatech. V některých případech se fraktury vyskytují dokonce v takové míře, že vedou ke smrti ještě před narozením (Brizola et al., 2014).

Gen COL1A1 byl spojován také se schopností produkovat tahovou sílu v glenohumerálním kloubu a s potencionálním rizikem dislokace, kde byla jako protektivní sledována vzácnější varianta TT polymorfismu rs1800012 (Khoschnau et al., 2017). Můžeme tedy sledovat paradoxní situaci, kdy určitá varianta polymorfismu chrání jedince před poraněním měkkých tkání, zvyšuje ale riziko vzniku osteoporózy.

Mezi struktury bohaté na kolagen I typu patří také meziobratlové ploténky, kde je nejbohatěji zastoupen ve vazivovém prstenci. Podobně jako v případě osteoporózy má patrně na kvalitu vaziva vliv polymorfismu genu COL1A1. Nerovnováha mezi tvorbou pro- α 1 a pro- α 2 řetězců vede ke zvýšené náchylnosti k degenerativním změnám disků (Martirosyan et al., 2016). Zjištěna byla také asociace polymorfismu COL1A1 s krátkozrakostí (Inamori et al., 2007), inkontinencí (Skorupski et al., 2006) a tvorbou aterosklerotických plátů (Speer et al., 2006).

3.3.2 COL1A1 a kloubní rozsah

Vliv genu COL1A1 na syntézu kolagenu I typu se patrně také projevuje v rozsahu kloubního pohybu. Genotyp AA polymorfismu rs1107946 byl oproti genotypům CC a AC asociován se zmenšeným rozsahem pohybu do flexe v kyčli a také větším napětím m. semitendinosus. K těmto zjištěním se však došlo pouze u ženské části účastníků výzkumu, u mužů korelace mezi rozsahem pohybu a genotypem sledována nebyla (Miyamoto-Mikami et al., 2018).

Variety TG a TT polymorfismu rs1800012 se dále vyskytují častěji u osob s rekurvací kolen (Bell et al., 2012). Genetické výzkumy také poukazují na souvislost mezi COL1A1 a vznikem Ehlersova-Danlosova syndromu. Ačkoliv je klasická forma této nemoci spojena ve většině případů s genem COL5A1, patrně i mutace COL1A1 mohou vést k jejímu vzniku, a to jak v klasické, tak kardiovaskulární formě (Duong et al., 2020). Klíčovou roli pak tento gen hraje při vzniku konstituční hypermobility u osteogenesis imperfekta (Brizola et al., 2014). Hypermobilita při této nemoci není tak výrazná jako u Ehlers-Danlosova syndromu, nicméně bývá přítomna pravidelně.

3.4 GDF-5

Faktor růstové diferenciaci 5 (growth differentiation factor 5) je označením pro protein, který je kódován genem GDF-5. Ten se nachází na chromozomu 20. Jedná se o molekulu patřící do skupiny TGF- β (transforming growth factor β), úzce související s kostními morfogenetickými proteiny (bone morphogenetic proteins). Zástupci TGF- β jsou zodpovědní za buněčný růst a diferenciaci v období jak embryonálním, tak postnatálním (Luyten, 1997; Baghdadi et al., 2019).

3.4.1 Asociace GDF-5

Prenatálně byla exprese GDF-5 sledována v nezralých kostech a chrupavčitých kondenzátech, postnatálně pak v řadě struktur jako mozek, placenta nebo v pojivových tkáních. Zde hraje roli v proliferaci chondrocytů a chondrogenézi. Exprese genu byla pozorována v kloubech v časných fázích jejich histogeneze, ještě před vznikem samotné kloubní dutiny. GDF-5 má tudíž výrazný vliv na růst osového skeletu a kloubů, stejně jako proliferaci chrupavek či vazů (Luyten, 1997; Chen et al., 2016; Baghdadi et al., 2019).

Genetické výzkumy se dlouhodobě zabývají souvislostí polymorfismu rs143383 a osteoartrózy. Snížená exprese GDF-5 vedoucí k omezenému množství faktoru růstové diferenciaci 5 může mít vliv na schopnost obnovy kloubů a zvyšovat tak rychlost a intenzitu degenerativních procesů. Vzhledem k multifaktoriální příčině této choroby je však hledání potvrzených korelací složité. Studie se hojně zabývaly osteoartrózou kolene a často došly k odlišným výsledkům v návaznosti na etnikum probandů. Byl sledován protektivní vliv alely C v rámci asijských i evropských populací, stejně jako zvýšená prevalence osteoartrózy kolene mezi asijskými jedinci s alelou T (Jiang et al., 2016; Zhang et al., 2019). Genotyp TT byl asociován s častějším zraněním kotníku a kolen také při sledování profesionálních, poloprofesionálních a amatérských fotbalistů (McCabe a Collins., 2018). Nejčerstvější meta-analýza z roku 2020 pak potvrdila ochrannou roli variant CT a CC polymorfismu rs143383, nicméně pouze na vzorku evropského etnika (Peng et al., 2020).

Polymorfismus rs143383 genu GDF-5 byl rovněž asociován se vznikem vývojové kyčelní dysplázie a následně vznikající artrózou kyčelního kloubu (Baghdadi et al., 2019; Hatzikotoulas et al., 2018). Mutace genu dále vedou k řadě patologických situací manifestujícími se abnormalitami ve formaci kostí či vývoji kloubů. V první řadě jde o různé typy brachydaktylií, zejména A2 a C, tedy stavů projevujících se zkrácením jednotlivých článků prstů na ruce či jejich úplnou absencí. Dále se jedná o symfalangismy, srůsty jednotlivých článků prstů se zánikem interfalangeálních kloubů, což vede k neschopnosti pohybové aktivity v ovlivněných segmentech. Hypoplazie až aplazie či jiné růstové abnormality mohou variantně postihovat kterýkoliv prst ruky. S mutacemi genu se rovněž pojí vznik akromesomelických chondrodysplazií. Ty se projevují řadou abreviačních odchylek postihujících jak celé končetiny či prsty, tak posturu globálně (Seemann, 2005; Leonidou et al., 2016; Chen et al., 2016).

3.4.2 *GDF-5 a rozsah pohybu*

Rozsah pohybu v souvislosti s genem GDF-5 byl zkoumán při testu pasivního zdvihu natažených nohou, kdy byly sledovány lepší výsledky homozygotů GG (v jiných pramenech je tatáž varianta označována jako CC) polymorfismu rs143383. U skupiny ženských účastnic výzkumu nebyla asociace tak výrazná, nicméně i zde se projevoval sklon k lepší flexibilitě (Stastny et al., 2019).

4 CÍLE PRÁCE

Tato práce si klade za cíl poodhalit genetické determinanty mající vliv na vznik konstituční kloubní hypermobility.

Na základě rešerše literatury jsme se rozhodli analyzovat určité SNP genů COL5A1 (rs12722), ACTN3 (rs1815739), COL1A1 (rs1107946) a GDF-5 (rs143383). Probandi otestovaní na polymorfismy těchto genů budou následně vyšetřeni dle čtyř systémů hodnocení kloubní hypermobility (dle Jandy, Beighton Score, Contompasis Score, Hospital del Mar criteria). Doplnující informace zejména ohledně tréninkových návyků a incidence zranění probandů pak zajistí dotazník navržený pro účely této práce. Následně se pokusíme dát výsledky genetického vyšetření do souvislosti s výsledky vyšetření hypermobility a budeme se snažit ověřit, zda se průměrné výsledky v testech kloubní hypermobility liší mezi variantami jednotlivých polymorfismů. K ověření daných hypotéz nám poslouží statistické zpracování.

5 VĚDECKÉ OTÁZKY A HYPOTÉZY

Vědecká otázka č. 1

Jaká je spojitost mezi variantou polymorfismu rs12722 genu COL5A1 a výskytem konstituční kloubní hypermobility?

Hypotéza č. 1

H₁: Bude nalezen významný rozdíl ve výsledcích testů na hypermobilitu mezi jednotlivými genotypy polymorfismu rs12722 genu COL5A1.

Vědecká otázka č. 2

Jaká je spojitost mezi variantou polymorfismu rs1815739 genu ACTN3 a výskytem konstituční kloubní hypermobility?

Hypotéza č. 2

H₂: Bude nalezen významný rozdíl ve výsledcích testů na hypermobilitu mezi jednotlivými genotypy polymorfismu rs1815739 genu ACTN3.

Vědecká otázka č. 3

Jaká je spojitost mezi variantou polymorfismu rs1107946 genu COL1A1 a výskytem konstituční kloubní hypermobility?

Hypotéza č. 3

H₃: Bude nalezen významný rozdíl ve výsledcích testů na hypermobilitu mezi jednotlivými genotypy polymorfismu rs1107946 genu COL1A1.

Vědecká otázka č. 4

Jaká je spojitost mezi variantou polymorfismu rs143383 genu GDF-5 a výskytem konstituční kloubní hypermobility?

Hypotéza č. 4

H₄: Bude nalezen významný rozdíl ve výsledcích testů na hypermobilitu mezi jednotlivými genotypy polymorfismu rs143383 genu GDF-5.

6 METODIKA

6.1 Testování genetických polymorfismů

Všechny osoby, které se experimentu účastnily, prošly genetickým testováním společnosti Life Test s.r.o. Tato společnost se zabývá zkoumáním DNA a genetickou analýzou s interpretací zjištěných výsledků. Její činnost probíhá za účasti švédské laboratoře TATAA Biocenter AB a BIOCEVu, ústavu Akademie věd. Life Test s.r.o. poskytuje svým klientům možnost zakoupení balíčků, které zahrnují panely testovaných genů.

6.1.1 Použité genetické vyšetření

Účastníkům experimentu byl proveden bukální stěr z ústní sliznice, jehož vzorek byl následně odeslán do laboratoří společnosti Life Test s.r.o. Zde proběhla analýza DNA pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR), což je metoda sloužící ke zmnožení a sekvenaci úseků DNA. Tento způsob amplifikace úseků DNA umožňuje pracovat s genetickou informací i z velmi malého vzorku, jako je množství slin v řádu mililitrů.

6.1.2 Testované polymorfismy genů

U dobrovolníků byly analyzovány následující geny a jejich konkrétní polymorfismy:

- COL5A1 – rs12722
- ACTN3 – rs1815739
- COL1A1 – rs1107946
- GDF-5 – rs143383

Každý polymorfismus má tři formy výskytu – dvě homozygotní (XX, xx) a jednu heterozygotní (Xx) variantu. Specifické varianty polymorfismů jednotlivých genů u konkrétních osob sloužily jako data pro statistické zpracování.

6.2 Vyšetření hypermobility

Osoby účastníci se experimentu dále souhlasily s vyšetřením hypermobility. Byly využity čtyři následující, v literatuře hojně zmiňované, hodnotící systémy, jejichž cílem bylo ozřejmit incidenci konstituční hypermobility u probandů s maximální možnou relevantností. Postup při vyšetření sledoval instrukce dle Jandy (2004, s. 310-319) a strukturovaný vyšetřovací protokol pro Beighton score, Contompasis score a Hospital del Mar criteria dle příloh studie Schlager et al., 2018. Při vyšetření byl užit dvouramenný plastový goniometr, páskový metr a umělohmotný bloček na podložení tělesných segmentů.

6.2.1 Vyšetření hypermobility dle Jandy

Všichni účastníci experimentu byli podrobeni testování na každou z deseti Jandových zkoušek hypermobility. V 5., 6. a 7. zkoušce bylo užito goniometrické vyšetření se zaokrouhlením na 5°. U všech testů byl pro zjednodušení určen pohybový standard, po jehož překročení byla zkouška hodnocena jako pozitivní. Pro účely vyhodnocení jednotlivých testů bylo užito aspekční metody, kdy za každou pozitivní zkoušku bylo možno získat 1 bod, v bilaterálně prováděných testech (1., 2., 3. a 9. zkouška) pak 2 body. Celkové hodnocení se pohybuje mezi 0 – 14 body.

1. **Zkouška rotace hlavy** – výchozí pozice – sed; provedení – vyšetřovaný provádí rotaci hlavy do strany, v konečné fázi zkoušíme pasivně, zda se jedná o maximální rozsah pohybu; hodnocení – jako pozitivní hodnotíme zkoušku v případě, že rotace hlavy je možná přes 90°; hodnotíme bilaterálně
2. **Zkouška šály** – výchozí pozice – sed; provedení – vyšetřovaný obejmě paží šíji; hodnocení – jako pozitivní zkoušku hodnotíme v případě, že proband dosáhne prsty přes osu těla; hodnotíme bilaterálně
3. **Zkouška zapažených paží** – výchozí pozice – sed; provedení – vyšetřovaný zapaží obě horní končetiny za tělem – jednu seshora, druhou zezdola; jako levou stranu označujeme pozici, kdy je levá horní končetina polohována seshora a pravá zezdola, identicky pak stranu pravou; hodnocení – jako pozitivní zkoušku hodnotíme v případě, že se vyšetřovaný dokáže vzájemně prsty nejen jemně dotknout, ale zvládne je i překrýt; hodnotíme bilaterálně

4. **Zkouška založených paží** – výchozí pozice – sed; provedení – vyšetřovaný založí paže překřížením přes sebe v zátylí; hodnocení – jako pozitivní zkoušku hodnotíme v případě, kdy lze dlaněmi dosáhnout nejen ke hřebeni lopatky, ale zde překrýt i část či celou lopatku
5. **Zkouška extendovaných loktů** – výchozí pozice – sed s flexí v ramenních a maximální flexí v loketních kloubech s předloktími přitisknutými k sobě; přiložení goniometru – střed goniometru je přiložen z laterální strany k olecranonu, nepohyblivé rameno goniometru směřuje paralelně s podélnou osou humeru, pohyblivé rameno směřuje do středu zápěstí; provedení – vyšetřovaný provádí extenzi loktů zatímco zachovává kontakt předloktí a loktů; hodnocení – jako pozitivní zkoušku hodnotíme v případě, že k rozpojení loktů od sebe a oddálení předloktí dojde při dosažení úhlu v lokti $> 110^\circ$
6. **Zkouška sepjatých rukou** – výchozí pozice – sed s dlaněmi vzájemně přitisknutými k sobě; přiložení goniometru – střed goniometru je přiložen ke kořenům dlaní, nepohyblivé rameno goniometru směřuje paralelně s podélnou osou dlaní, pohyblivé rameno směřuje paralelně s předloktím k olecranonu; provedení – vyšetřovaný provádí extenzi zápěstí zvedáním loktů, přičemž zachovává plný kontakt mezi dlaněmi; hodnocení – jako pozitivní zkoušku hodnotíme v případě, kdy je možné dosáhnout úhlu mezi zápěstím a předloktím $< 90^\circ$
7. **Zkouška sepjatých prstů** – výchozí pozice – sed s extendovanými prsty a dlaněmi vzájemně přitisknutými k sobě; přiložení goniometru – střed goniometru je přiložen k místu kontaktu metakarpofalangových kloubů malíčků, nepohyblivé rameno goniometru směřuje paralelně s podélnou osou metakarpů jedné ruky, pohyblivé rameno směřuje paralelně s podélnou osou metakarpů druhé ruky; provedení – vyšetřovaný drží zápěstí striktně v prodloužení osy předloktí a následně oddaluje zápěstí od sebe; hodnocení – jako pozitivní zkoušku hodnotíme v případě, kdy je možné dosáhnout úhlu $> 80^\circ$ bez ztráty kontaktu mezi prsty
8. **Zkouška předklonu** – výchozí pozice – stoj; provedení – vyšetřovaný se předklání bez pokrčení kolen směrem dopředu; hodnocení – jako pozitivní zkoušku hodnotíme v případě, kdy je vyšetřovaný schopen dotknout se podlahy nejen špičkami prstů, ale dokáže na ni položit prsty či celé dlaně

9. **Zkouška úklonu** – výchozí pozice – stoj spojný; provedení – vyšetřovaný provede boční úklon trupu; hodnocení – jako pozitivní zkoušku hodnotíme v případě, kdy kolmice vedená středem axily horní končetiny prochází až za intergluteální rýhou a dostává se tak na kontralaterální stranu; hodnotíme bilaterálně
10. **Zkouška posazení na paty** – výchozí pozice – vkleče; provedení – vyšetřovaný se posadí v kleče na paty; hodnocení – jako pozitivní zkoušku hodnotíme v případě, kdy se vyšetřovaný dokáže dostat hýžděmi až na podložku

6.2.2 Beighton score

V rámci Beighton score se vyšetřují čtyři unilaterální a jedna bilaterální pozice, účastníci byli testováni na každou z nich. Celkové hodnocení se pohybuje mezi 0 – 9 body. Při goniometrickém měření bylo užito zaokrouhlení na 5°.

1. **Pasivní hyperextenze v 5. metakarpofalangovém kloubu** – výchozí pozice – sed u lehátka, celé předloktí leží na lehátku s dlaní otočenou dolů; přiložení goniometru – střed goniometru je přiložen z laterální strany k hlavičce 5. metakarpu, nepohyblivé rameno goniometru směřuje paralelně s podélnou osou radia, pohyblivé rameno paralelně s podélnou osou proximálního článku 5. prstu; provedení – vyšetřující provede pasivní extenzi 5. prstu v metakarpofalangovém skloubení až do plného rozsahu pohybu; hodnocení – zkouška je pozitivní, pokud je hyperextenze 5. prstu možná $\geq 90^\circ$
2. **Pasivní opozice palce k předloktí** – výchozí pozice – sed u lehátka, flektovaný loket je přiložen na lehátko s dlaní směřující k vyšetřovanému; provedení – proband provede volnou rukou pasivní volární flexi zápěstí na vyšetřované horní končetině pomocí tlaku na distální článek palce, vyšetřující následně jemným dotlakem zkontroluje, zda se jedná o plný rozsah pohybu; hodnocení – zkouška je pozitivní, pokud je možný dotyk palce a volární strany předloktí

3. **Pasivní hyperextenze kolene** – výchozí pozice – leh na zádech; přiložení goniometru – střed goniometru je přiložen na laterální epikondyl femuru, nepohyblivé rameno goniometru směřuje paralelně s podélnou osou femuru směrem k velkému trochanteru, pohyblivé rameno goniometru směřuje směrem k laterálnímu kotníku; provedení – pod patu vyšetřované dolní končetiny umístíme umělohmotný bloček, do kterého vyšetřovaný patou aktivně zatlačí a provede tak extenzi kolene, vyšetřující následně jemným dotlakem zkontroluje, zda se jedná o plný rozsah pohybu; hodnocení – zkouška je pozitivní, pokud je hyperextenze kolene možná $\geq 10^\circ$
4. **Pasivní hyperextenze lokte** – výchozí pozice – sed s addukcí a supinací horní končetiny; přiložení goniometru – střed goniometru je přiložen na laterální epikondyl humeru, nepohyblivé rameno goniometru směřuje paralelně s podélnou osou humeru směrem ke středu acromionu, pohyblivé rameno goniometru směřuje směrem k processus styloideus radii; provedení – vyšetřovaný provede aktivní extenzi lokte, vyšetřující následně jemným dotlakem zkontroluje, zda se jedná o plný rozsah pohybu; hodnocení – zkouška je pozitivní, pokud je hyperextenze lokte možná $\geq 10^\circ$
5. **Aktivní předklon ve stoji s plnou extenzí kolen a dotykem dlaní o podlahu** – výchozí pozice – stoj na šíři ramen; provedení – vyšetřovaný provede aktivní flexi trupu se zachováním extenze kolen a snaží se dosáhnout dlaněmi podlahy; hodnocení – zkouška je pozitivní, pokud je vyšetřovaný schopen bez pokrčení kolen položit dlaně na podlahu

6.2.3 Contompasis score

V rámci Contompasis score se testuje pět pohybů totožných jako v Beighton score. Při goniometrickém měření bylo užito zaokrouhlení na 5° , u zkoušky everze nohy pak bylo pro přesnost zvoleno zaokrouhlení na 1° . Celkové hodnocení se pohybuje mezi 2 – 70 body.

1. **Pasivní hyperextenze v 5. metakarpofalangovém kloubu** – výchozí pozice, přiložení goniometru a provedení totožně jako v Beighton score (viz. 6.2.2), hodnocení – zkouška je hodnocena 2 body, pokud je hyperextenze v 5. metakarpofalangovém kloubu možná mezi 30° a 85° , 4 body při úhlu mezi 90° a 100° , 5 body při úhlu mezi 100° a 120° a 6 body při úhlu $>120^\circ$

2. **Pasivní opozice palce k předloktí** – výchozí pozice, provedení totožně jako v Beighton score (viz. 6.2.2), přiložení goniometru – střed goniometru je přiložen z laterální strany k radiokarpálnímu skloubení, nepohyblivé rameno goniometru směřuje paralelně s podélnou osou radia, pohyblivé rameno směřuje ke špičce palce, hodnocení – zkouška je hodnocena 2 body, pokud se palec a předloktí nedotýkají a svírají mezi sebou úhel 30° až 75° , 4 body při kontaktu palce a předloktí, 5 body pokud se palec do předloktí snadno zaboří a 6 body pokud je možno palec zatlačit až za osu předloktí
3. **Pasivní hyperextenze kolene** – výchozí pozice, přiložení goniometru a provedení totožně jako v Beighton score (viz. 6.2.2), hodnocení – zkouška je hodnocena 2 body při úhlu hyperextenze kolene 0° až 5° , 4 body při úhlu extenze kolene 10° až 15° , 5 body při úhlu extenze kolene 16° až 20° a 6 body při úhlu extenze kolene $>20^\circ$
4. **Pasivní hyperextenze lokte** – výchozí pozice, přiložení goniometru a provedení totožně jako v Beighton score (viz. 6.2.2), hodnocení – zkouška je hodnocena 2 body při úhlu hyperextenze lokte 0° až 5° , 4 body při úhlu extenze kolene 10° až 15° , 5 body při úhlu extenze kolene 16° až 20° a 6 body při úhlu extenze lokte $>20^\circ$
5. **Aktivní předklon ve stoji s plnou extenzí kolen a dotykem dlaní o podlahu** – výchozí pozice, přiložení goniometru a provedení totožně jako v Beighton score (viz. 6.2.2), hodnocení – zkouška je hodnocena 2 body při neschopnosti vyšetřovaného dotknout se podlahy, 4 body při kontaktu špiček prstů a podlahy, 5 body při kontaktu plochy prstů a podlahy, 6 body při kontaktu celých dlaní a podlahy, 7 body při kontaktu zápěstí a podlahy a 8 body při kontaktu předloktí a podlahy
6. **Everze nohy** – výchozí pozice – stoj na širší ramen; přiložení goniometru – střed goniometru je přiložen doprostřed calcanea, nepohyblivé rameno goniometru směřuje paralelně s podlahou, pohyblivé rameno goniometru směřuje paralelně s osou Achillovy šlachy, 90° na goniometru považujeme za startovní pozici; provedení – není třeba žádný pohyb, vyšetřující změří velikost everze nohy; hodnocení – zkouška je hodnocena 2 body při everzi 0° až 2° , 4 body při everzi 3° až 5° , 5 body při everzi 6° až 10° , 6 body při everzi 11° až 15° a 7 body při everzi $>15^\circ$

6.2.4 *Hospital del Mar criteria*

Baterie představuje deset testů, každý hodnocen bilaterálně. Celkové hodnocení dosahuje maximálně 20 bodů. Bod snadné tvorby ekchymóz byl zařazen do dotazníku. Pro goniometrická měření bylo určeno zaokrouhlení na 5°.

1. **Pasivní opozice palce k předloktí** – výchozí pozice a provedení totožně jako v Beighton score (viz. 6.2.2), hodnocení – zkouška je hodnocena jako pozitivní, pokud je vzdálenost mezi palcem a předloktím <21 mm
2. **Pasivní hyperextenze lokte** – výchozí pozice, přiložení goniometru, provedení a hodnocení totožně jako v Beighton score (viz. 6.2.2)
3. **Pasivní hyperextenze v 5. metakarpofalangovém kloubu** – výchozí pozice, přiložení goniometru, provedení a hodnocení totožně jako v Beighton score (viz. 6.2.2)
4. **Pasivní vnější rotace ramene** – výchozí pozice – sed s addukcí horních končetin k tělu a flexí 90° v lokti a palcem směřujícím vzhůru; přiložení goniometru – střed goniometru je přiložen seshora na acromion, nepohyblivé rameno goniometru směřuje rovně dopředu, pohyblivé rameno goniometru směřuje paralelně s osou radia; provedení – vyšetřovaný provede aktivní vnější rotaci v rameni aniž by ztratil kontakt vyšetřované horní končetiny s trupem, vyšetřující následně jemným dotlakem zkontroluje, zda se jedná o maximální rozsah pohybu; hodnocení – zkouška je hodnocena jako pozitivní, pokud je naměřený úhel $\geq 85^\circ$
5. **Aktivní dorsiflexe a everze (pronace) kotníku** – výchozí pozice – pozice polokleku s jednou dolní končetinou opřenu o koleno a nohu a druhou o chodidlo s flexí 90° v koleni a kyčli; stabilizaci zajišťuje přidržení židle pomocí rukou; přiložení goniometru – střed goniometru je přiložen zboku pod laterální kotník, nepohyblivé rameno goniometru směřuje rovně paralelně s podlahou, pohyblivé rameno goniometru směřuje nahoru ke hlavičce fibuly, 90° na goniometru považujeme za startovní pozici; provedení – vyšetřovaný provede aktivní dorsální flexi v kotníku aniž by ztratil kontakt paty vyšetřované dolní končetiny s podlahou; hodnocení – zkouška je hodnocena jako pozitivní, pokud je naměřený úhel $\geq 45^\circ$

6. **Pasivní abdukce kyčle** – výchozí pozice – lež na zádech, prstce nohy směřují ke stropu; přiložení goniometru – střed goniometru je přiložen na spina iliaca anterior superior vyšetřované strany, nepohyblivé rameno goniometru směřuje k druhostranné spina iliaca anterior superior, pohyblivé rameno goniometru směřuje paralelně s osou femuru a k patelle vyšetřované strany; provedení – vyšetřující provede pasivní abdukci v kyčli, dbá přitom na vyvarování se souhybů v pánvi i kyčli; hodnocení – zkouška je hodnocena jako pozitivní, pokud je naměřený úhel $\geq 85^\circ$
7. **Pasivní flexe kolene** – výchozí pozice – lež na břiše; provedení – vyšetřující provede pasivní flexi v koleni; stabilizace – vyšetřující stabilizuje pánev, aby zabránil hyperextenzi v lumbální páteři a flexi či abdukci v kyčli; hodnocení – zkouška je hodnocena jako pozitivní, pokud se pata dotkne hýždí
8. **Pasivní hyperextenze v 1. metatarsofalangovém kloubu** – výchozí pozice – lež na zádech; přiložení goniometru – střed goniometru je přiložen z mediální strany 1. metatarsofalangového kloubu, nepohyblivé rameno goniometru směřuje paralelně s osou 1. metatarsu, pohyblivé rameno goniometru směřuje paralelně s osou proximálního článku 1. prstce; provedení – vyšetřující provede pasivní extenzi 1. prstce; hodnocení – zkouška je hodnocena jako pozitivní, pokud je naměřený úhel $\geq 90^\circ$
9. **Pasivní medio-laterální posun pately** – výchozí pozice – lež na zádech; provedení – vyšetřující provede pasivní posun pately mediálním směrem, následně pasivní posun pately laterálním směrem; hodnocení – zkouška je hodnocena jako pozitivní, pokud dojde k posunu o více než $\frac{1}{2}$ šíře pately.
10. **Tvorba ekchymóz** – zahrnuto do dotazníku otázkou „Tvoří se Vám snadno modřiny i po minimálním traumatu? (ano x ne)“

6.3 Analýza dat a statistické zpracování

Ke statistickému zpracování dat byly využity programy Microsoft Office Excel 2016 (deskriptivní statistika) a R commander (ověření hypotéz). Zdrojem dat byly bodové zisky z jednotlivých testovacích systémů hypermobility, které byly následně modifikovány pro účely vyhodnocení hypotéz. U každého probanda byly dále analyzovány konkrétní varianty polymorfismů pro čtyři geny.

Pro ověření všech hypotéz byla užitá jednofaktorová ANOVA, jelikož pracujeme pouze s jednou vysvětlovanou proměnnou (výsledek testů ze škál) a se třemi kategoriemi vysvětlujícími proměnné (varianty polymorfismu). Hladina významnosti byla nastavena na $\alpha < 0,05$. Její dosažení vede k zamítnutí nulové hypotézy a přijetí hypotézy alternativní.

7 VÝSLEDKY

7.1 Profil dobrovolníků a charakter výzkumu

S účastí ve výzkumu souhlasil vzorek čítající 15 dobrovolníků z databáze klientů společnosti Life Test s.r.o. Probandům bylo přiřazeno číslo 1-15 dle pořadí, v jakém se účastnili vyšetření hypermobility. Vzorek byl tvořen 9 muži a 6 ženami (proband č. 1, 4, 8, 9, 12 a 13) ve věku od 22 do 43 let. Všichni dobrovolníci souhlasili s vyšetřením hypermobility, poskytnutím výsledků svých genetických testů pro čtyři specifické geny, a anonymním zpracováním pro vědecký výzkum. Vyšetření se uskutečnilo v průběhu ledna a února 2021 v prostorách Kliniky rehabilitace a tělovýchovného lékařství 2. lékařské fakulty UK a FN Motol a na České zemědělské univerzitě v Praze. Prováděla jej vždy stejná osoba (autor práce) a proběhlo před konfrontací s konkrétními výsledky genetického testování daného probanda.

	Věk	Výška (m)	Váha (kg)	BMI (kg·m ⁻²)
Průměr ± směrodatná odchylka	28,7 ± 5,6	1,75 ± 0,10	72,2 ± 15,2	18,8 – 27,4
Rozpětí hodnot	22 – 43	1,50 – 1,89	43 – 91	23,2 ± 2,8

Tabulka 1. Souhrn antropometrických údajů dobrovolníků

Každý z probandů před zahájením experimentu vyplnil krátký dotazník, jehož smyslem bylo především zmapovat dosavadní tréninkové návyky a incidenci zranění (viz. Příloha 1). Čtyři probandi uvedli, že se léčí na určité onemocnění (proband č. 1 thyreopatie, č. 4 depresivní porucha, č. 9 epilepsie, č. 15 psoriáza). V anamnéze úrazů se nejčastěji objevily zlomeniny – čtvrtý a pátý prst na noze (proband č. 1), kotník (proband č. 3 a 4), třetí bederní obrátel (proband č. 3), raménka stydké kosti (proband č. 8) a předloktí (proband č. 7 a 15). Dalšími hlášenými zraněními byly přetržené vazy v kotníku (proband č. 3 a 6), přetržení vazů malíčku (proband č. 5) a roztržení menisku (proband č. 11). 13 z 15 probandů (proband č. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 14, 15) (87 %) se označilo jako aktivní sportovce, nejčastěji provozovaným druhem sportu pak byl silový trénink, který byl uveden hned v 9 případech (proband č. 2, 3, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 14). 9 z 15 probandů (proband č. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10, 12 a 15) (60 %) vypovědělo, že provádí určitou formu strečinku, všichni v řádu maximálně desítek minut týdně.

Dva probandi si stěžovali na bolest kolenou (proband č. 1 a č. 3) a dva na bolest zad (proband č. 3 a 4). Dva probandi byli v sourozeneckém vztahu (proband č. 2 a 6). Všichni probandi negovali snadný vznik modřin, což představovalo jeden z diagnostických znaků v rámci Hospital del Mar criteria.

7.2 Výsledky vyšetření hypermobility

7.2.1 Výsledky vyšetření hypermobility dle Jandy

Tabulka (viz Příloha 2). Nejnižšího skóre 3 bodů dosáhli probandi č. 7 a 8, nejhypermobilnější proband č. 9 pak získal plný počet 14 bodů. Nejčastěji pozitivně testovanou zkouškou byl sed na patách, celkem ve 13 případech (87 %), pouze u 4 probandů (27 %) pak byla zaznamenána hypermobilitu v rámci zkoušky rotace hlavy na obě strany. Průměrné skóre v rámci celé baterie bylo 7,4 bodu.

7.2.2 Výsledky vyšetření hypermobility dle Beighton score

Tabulka (viz Příloha 3). Plného skóre 9 bodů dosáhl proband č. 9, nejnižší skóre měl pak proband č. 5 s 0 body. Nejčastěji skórovanou položkou byla hyperextenze levého lokte, která byla pozitivní v 11 případech (73 %). Naopak pouze jedenkrát (7 %) byla pozitivní zkouška hyperextenze 5. metakarpu napravo. Tato zkouška byla bilaterálně v celkovém počtu 30 měření na 15 probandů pozitivní pouze 3x a představovala tak nejméně skórovanou položku v baterii. Průměrné skóre bylo 4,2 bodu.



Obrázek 7. Ilustrační obrázek vyšetření probanda č. 6 dle Beighton score (archiv autora)

7.2.3 Výsledky vyšetření hypermobility dle Contompasis score

Tabulka (viz Příloha 4). Při vyšetření opozice palce je v tabulce uveden výsledek goniometrického měření, nicméně zkouška podléhá v oficiální podobě hodnocení dle míry kontaktu palce a předloktí. Dosažení úhlu 20° či 25° v tomto případě odpovídá „kontaktu palce a předloktí“ a dosažení úhlu 10° či 15° odpovídá „snadnému zaboření palce do předloktí“. Zkoušky jsou následně hodnoceny 4, respektive 5 body. Nejvyššího skóre dosáhl proband č. 9 (51 bodů), nejnižšího proband č. 5 (24 bodů), průměrné skóre pak bylo 31,1 bodu.

7.2.4 Výsledky vyšetření hypermobility dle Hospital del Mar criteria

Tabulka (Příloha 5 a 6). Při testu externí rotace ramene se ve vzorku našel pouze jeden případ, kdy bylo dosaženo 85° nutných k pozitivnímu vyhodnocení zkoušky, jednalo se o pravou stranu u probanda č. 9. Žádný z probandů neskóroval v testu abdukce kyčle. Také test hypermobility česky nebyl u žádného z probandů pozitivní a všech 15 probandů negovalo snadný vznik ekchymóz. Nejvyššího skóre dosáhl proband č. 9 (13 bodů), nejnižšího proband č. 5 (0 bodů), průměrné skóre pak bylo 4,9 bodu.



Obrázek 8. Ilustrační obrázek vyšetření hyperextenze v 1. metatarsofalangovém kloubu u probanda č. 6 (archiv autora)

7.2.5 Souhrn výsledků vyšetření hypermobility

Tabulka 2. Celkový bodový výsledek probandů v rámci jednotlivých testovacích baterií pro hypermobilitu. Největší míra hypermobility se projevila u probanda č. 9, který měl nejvyšší skóre ve všech čtyřech bateriích, naopak proband č. 5 měl skóre nejnižší v rámci hned tří hodnotících systémů.

proband č.	dle Jandy (0-14)	Beighton score (0-9)	Contompasis score (2-70)	Hospital del Mar criteria (0-20)
1	7	3	30	6
2	6	3	37	3
3	6	3	28	1
4	13	7	39	7
5	4	0	24	0
6	7	5	38	5
7	3	2	26	4
8	3	1	26	3
9	14	9	51	13
10	12	4	30	5
11	6	5	35	6
12	11	7	44	8
13	4	2	26	4
14	8	4	32	3
15	7	5	32	5

Tabulka 2. Výsledky vyšetření hypermobility dle jednotlivých testovacích systémů

Tabulka 3. Na základě přepočtu hodnot jednotlivých testů bylo vytvořeno průměrné skóre a medián z jednotlivých testů. Hodnoty byly zaokrouhleny na 2 desetinná místa. Tabulka (Příloha 7) popisuje postup při přepočtu.

proband č.	dle Jandy (0-23)	Beighton score (0-23)	Contompasis score (0-23)	Hospital del Mar criteria (0-23)	Průměr	Medián
1	10,73	6,90	10,00	6,57	8,55	8,45
2	9,20	6,90	12,33	3,29	7,93	8,05
3	9,20	6,90	9,33	1,10	6,63	8,05
4	19,93	16,10	13,00	7,67	14,18	14,55
5	6,13	0,00	8,00	0,00	3,53	3,07
6	10,73	11,50	12,67	5,48	10,09	11,12
7	4,60	4,60	8,67	4,38	5,56	4,60
8	4,60	2,30	8,67	3,29	4,71	3,94
9	21,47	20,70	17,00	14,24	18,35	18,85
10	18,40	9,20	10,00	5,48	10,77	9,60
11	9,20	11,50	11,67	6,57	9,73	10,35
12	16,87	16,10	14,67	8,76	14,10	15,38
13	6,13	4,60	8,67	4,38	5,95	5,37
14	12,27	9,20	10,67	3,29	8,85	9,93
15	10,73	11,50	10,67	5,48	9,59	10,70

Tabulka 3. Modifikované výsledky vyšetření hypermobility

7.3 Distribuce genových polymorfismů v testované skupině

Tabulka 4. Na základě metody PCR byly identifikovány varianty SNP účastníků výzkumu. Polymorfismus rs12722 genu COL5A1 se vyskytoval ve variantách CC (n=4; 26,7%), CT (n=6; 40,0%) a TT (n=5; 33,3%). Polymorfismus rs1815739 genu ACTN3 se vyskytoval ve variantách RR (n=5; 33,3%), RX (n=9; 60,0%) a XX (n=1; 6,7%). Polymorfismus rs1107946 genu COL1A1 se vyskytoval ve variantách CC (n=9; 60,0%), AC (n=5; 33,3%) a AA (n=1, 6,7%). Polymorfismus rs143383 genu GDF-5 se vyskytoval ve variantách CC (n=6; 40%), CT (n=4; 26,7%) a TT (n=5; 33,3%). Příloha 8 pak popisuje přehledné rozdělení dle zastoupení jednotlivých genotypů a alel.

proband č.	COL5A1 rs12722	ACTN3 rs1815739	COL1A1 rs1107946	GDF-5 rs143383
1	CC	RR	CC	CC
2	CT	RX	AC	TT
3	TT	RX	CC	TT
4	CC	RX	CC	CC
5	TT	RR	AC	CC
6	CT	RX	CC	TT
7	CT	RR	CC	CC
8	CT	RX	CC	CT
9	TT	RX	AC	CT
10	TT	RR	AC	CC
11	CC	RX	CC	TT
12	TT	XX	AC	CT
13	CT	RR	AA	TT
14	CC	RX	CC	CT
15	CT	RX	CC	CC

Tabulka 4. Souhrn konkrétních variant polymorfismů jednotlivých účastníků výzkumu

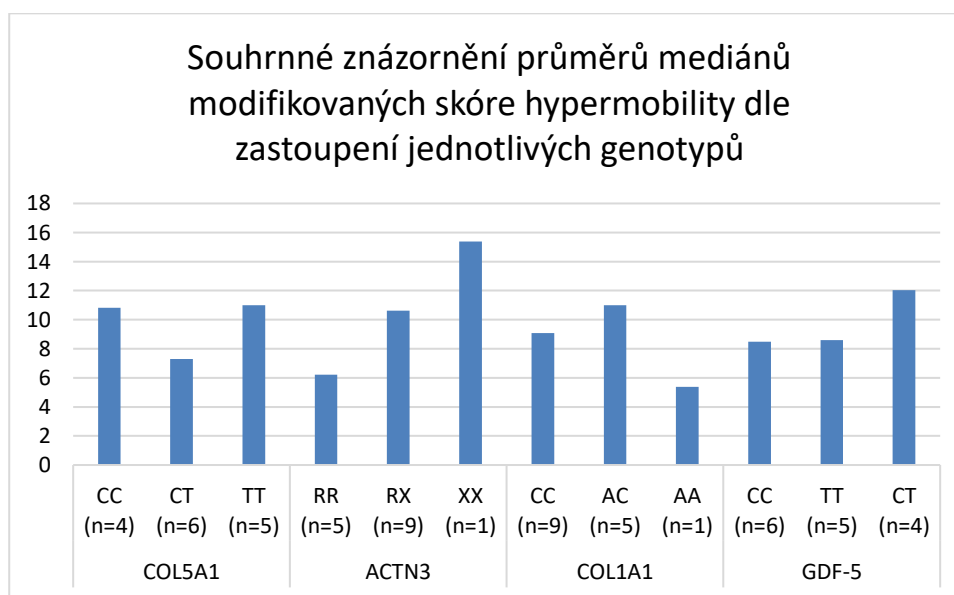
7.4 Rozdělení genotypů na základě výsledků vyšetření hypermobility

Tabulka 5. Na základě variant daných polymorfismů a průměrných mediánů modifikovaných skóre z vyšetření hypermobility jednotlivých genotypů byla vytvořena následující tabulka. Její obsah byl následně využit k ověření stanovených hypotéz (viz. 7.5)

	Varianta	Počet	Součet	Průměr	Rozptyl
COL5A1	CC	4	43,28	10,82	6,85
	CT	6	43,78	7,30	9,80
	TT	5	54,95	10,99	38,61
ACTN3	RR	5	31,08	6,22	7,42
	RX	9	95,54	10,62	17,72
	XX	1	15,38	15,38	-
COL1A1	CC	9	81,69	9,08	10,87
	AC	5	54,95	10,99	38,61
	AA	1	5,37	5,37	-
GDF-5	CC	6	50,97	8,49	17,48
	TT	5	42,93	8,59	5,11
	CT	4	48,11	12,03	42,52

Tabulka 5. Modifikované skóre hypermobility dle zastoupení jednotlivých genotypů

Následující graf pak znázorňuje zastoupení jednotlivých variant genotypů v návaznosti na průměr mediánů modifikovaných skóre hypermobility osob s daným genotypem.



Graf 1. Souhrnné znázornění průměrů mediánů modifikovaných skóre hypermobility dle zastoupení jednotlivých genotypů

7.5 Ověření stanovených hypotéz

Pro ověření stanovených hypotéz byla jako statistická metoda určena jednofaktorová ANOVA. Data pro účely ověření hypotéz představovaly varianty jednotlivých genotypů vztahující se dle dané hypotézy ke konkrétnímu genu a průměry mediánů přepočtených skóre z jednotlivých vyšetření hypermobility pro každý genotyp (Tabulka 5).

Pracujeme s následujícím předpokladem:

H₀: Všechny skupiny mají stejnou střední hodnotu

H_x: Skupiny nemají stejnou střední hodnotu

7.5.1 Hypotéza č. 1

H₁: Bude nalezen významný rozdíl ve výsledcích testů na hypermobilitu mezi jednotlivými genotypy polymorfismu rs12722 genu COL5A1.

- $p=0,3174; p>0,05$
- Platí nulová hypotéza H_0

7.5.2 Hypotéza č. 2

H₂: Bude nalezen významný rozdíl ve výsledcích testů na hypermobilitu mezi jednotlivými genotypy polymorfismu rs1815739 genu ACTN3.

- $p=0,0639; p>0,05$
- Platí nulová hypotéza H_0

7.5.3 Hypotéza č. 3

H₃: Bude nalezen významný rozdíl ve výsledcích testů na hypermobilitu mezi jednotlivými genotypy polymorfismu rs1107946 genu COL1A1.

- $p=0,4976; p>0,05$
- Platí nulová hypotéza H_0

7.5.4 Hypotéza č. 4

H₄: Bude nalezen významný rozdíl ve výsledcích testů na hypermobilitu mezi jednotlivými genotypy polymorfismu rs143383 genu GDF-5.

- $p=0,4279; p>0,05$
- Platí nulová hypotéza H_0

8 DISKUSE

8.1 Diskuse k teoretické části práce

8.1.1 *Diskuse k tématu sportovní genetiky a jejího významu pro zdraví*

Genetický výzkum posledních let nám naskýtá příležitost poodhalit mechanismy, které mohou být zodpovědné nejen za zlepšení zdravotních a výkonnostních parametrů u predisponovaných osob, ale také vyselektovat osoby se zvýšeným rizikem určité patologie. Ačkoliv cíle sportovní genetiky jsou širokospektré a primárně se zaměřují na výkonnostní aspekty pohybových činností, z mého pohledu tento vědní obor představuje rovněž velký potenciál pro udržení a rozvoj zdraví běžného obyvatelstva. S množstvím asociací, které jsou objektem zájmu sportovní genetiky, se totiž pojí řada výzkumných otázek klíčových i pro lékařské a nelékařské zdravotnické obory. Kromě genů souvisejících s hypermobilitou (což je ústředním tématem této práce) se nabízí výzkum genetického pozadí dalších znaků souvisejících s komplexním vnímáním lidského zdraví jako jsou metabolické pochody, mechanické vlastnosti tkání pohybového aparátu, výkonnost aerobních či anaerobních procesů v těle anebo psychické atributy. Všechny tyto znaky mají potenciál pro ozřejmění jejich genetického základu na molekulární úrovni a následně cíleného terapeutického přístupu ve snaze intervenovat zdravotní stav jedinců s geneticky predeterminovanými oslabeními ještě předtím, než se u nich může nevýhodná genetická výbava naplno projevit.

Jak popisuje Petr (2017, s. 112-113), dá se očekávat, že přínos komerčně dostupných genetických testů se nejprve promítne do individuálního nastavování parametrů v oblasti výživy a suplementace. Jsem toho názoru, že naplnění takové hypotézy by mohlo mít markantně pozitivní vliv na zdraví společnosti jako celku. Stále sílící epidemie obezity, diabetu mellitu a dalších metabolických onemocnění představuje pro moderní vyspělý svět bezprostřední hrozbu nejen ze zdravotního, ale také socioekonomického pohledu. Řada genetických polymorfismů již byla asociována s nitrobuněčnými procesy, různou efektivitou metabolismu energetických substrátů či mitochondriální aktivitou a kvalitní personalizace stravy podložena genetickými testy by mohla představovat efektivní způsob boje s civilizačními chorobami.

8.1.2 Diskuse k tématu hypermobility a jejích klinických projevů

Rozsah kloubního pohybu je nutné vnímat jako spektrum. Ačkoliv jeho horní extrém nepředstavuje pro pohybový systém apriori zdravotně optimální výchozí pozici, je třeba si uvědomit i výhody z něj plynoucí. Dle Grahama (In Keer, 2003, s. 11) propůjčuje hypermobilita ve stáří, kdy vlivem degenerativních procesů dochází k poklesu kloubní pohyblivosti, svým nositelům oproti normálně mobilním jedincům schopnost vyšší hbitosti a napomáhá tak k aktivnějšímu způsobu života. Naproti tomu Castori (2017) poukazuje na náchylnost hypermobilních osob ke vzniku traumat na makroskopické i mikroskopické úrovni, které mohou být podkladem vzniku degenerativních změn a vzniku osteoartrózy. Oba tyto pohledy mají své zastánce. Domnívám se, že pro možnost benefitu z hypermobility ve stáří, je třeba rozumný pohybový režim v průběhu života, kdy si v době zvýšeného rizika zranění plynoucího z nadměrného rozsahu pohybu jedinec plně uvědomuje specifika svého stavu a náležitě se o svůj pohybový aparát stará. K tomu je v první řadě je pak nutná osvěta běžné populace, k níž by mohly vést i komerčně dostupné genetické testy odhalující individuální predispozice jedinců k hypermobilitě.

8.1.3 Diskuse ke genu COL5A1

Řada autorů se zabývala vlivem genu COL5A1 na rozsah pohybu a s ním souvisejícími patologiemi pohybového aparátu. Mnohokrát sledovaná asociace genu s výskytem konstituční hypermobility v rámci Ehlers-Danlosova syndromu (Collins a Posthumus, 2011; Malfait et al., 2017; Drochytková et al., 2017) časem přivedla výzkumníky i k polymorfismům tohoto genu.

Bell et al. (2012) byl první, kdo se zaměřil na vliv SNP rs12722 na poškození ACL v korelaci s mírou kloubní volnosti. Autor poukazuje na četnost více či méně výrazných projevů hypermobility a incidenci tohoto poranění. Nositelky protektivní varianty CC spojuje s nižším skóre v testech Beighton score a s méně častým výskytem rekurvací kolen, u varianty CT naopak shledává častější výskyt obou fenoménů. Podobné výsledky byly sledovány i v kohortě elitních gymnastek vyznačujících se markantní kloubní volností a častou hyperextenzí kolen, u kterých bylo rovněž významně vyšší zastoupení genotypu CT (Tringali et al., 2014). Naopak genotyp CC se v této skupině nacházel pouze v 9,52 % případů. Vztah polymorfismu k rozsahu pohybu na mužské kohortě však v těchto výzkumech potvrzen nebyl.

Navzdory těmto zjištěním, Collins et al. (2009) sledoval snížený rozsah pohybu heterozygotů CT v testech předklonu v sedě a pasivním zdvihu natažených dolních končetin. Jako další faktory negativně ovlivňující rozsah pohybů pak uvádí vyšší věk, vyšší váhu a mužské pohlaví. Později pak k diskusi na toto téma stejný autor (Collins a Posthumus, 2011) přispěl ještě výrazněji, když přišel s hypotézou genetického základu kolagenové fibrilogeneze a rolí genu COL5A1 při ní. Jedinci disponující alelou T ve svém genotypu se dle Collinse a Posthuma vyznačují zvýšenou tvorbou kolagenu V typu. To vede ke zmenšení průměru kolagenových vláken a k následnému nahuštění fibril k sobě a vzájemné elektrostatické interakci mezi nimi, což se na makroskopické úrovni projevuje snížením creep efektu a zmenšenou schopností rozsahu pohybu měkkých tkání s kolagenovou strukturou. Stejný trend jako Collins a Posthumus pak sledoval i Stastny et al. (2019), kdy u náctiletých házenkářů, basketbalistů a fotbalistů s polymorfismem CT sledoval rovněž nižší flexibilitu spodní poloviny těla. Brown et al. (2011) dále zaznamenal u varianty CC větší rozsah pohybu v kohortě osob starších 35 let, nicméně ani on, ani Bertuzzi et al. (2014) nesledali zlepšený rozsah pohybu oproti ostatním variantám u skupiny probandů pod touto věkovou hranicí.

Z uvedených nálezů vyplývá určitá nesrovnalost mezi výsledky testů hodnotících volnost kloubního pouzdra a testů rozsahových, které jsou ovlivněny i vlastnostmi kontraktálních struktur. Genotyp CC nicméně nedosahoval vyšších rozsahů pohybu v patologické míře a také nebyla sledována jeho asociace se zvýšeným rizikem poranění. Ačkoliv trend zvýšené kloubní laxity, kterou sledoval Lim et al. (2015), by mohl svědčit o opaku, je třeba zmínit, že výzkum byl proveden na vzorku asijského etnika a jeho generalizace na obecnou populaci tak může být zavádějící. Výsledky studie navíc zvýšenou kloubní volnost u genotypu CC spíše naznačovaly, než potvrzovaly. Hypoteticky by tak alela C mohla propůjčovat kolagenovým strukturám ideální mechanické parametry, zatímco výsledný produkt kolagenu V typu u jedinců disponujících ve svém genotypu alelou T by mohl vykazovat horší biomechanické vlastnosti. V souladu s touto hypotézou by pak byla lepší flexibilita v rozsahových testech a nižší tendence ke kloubní volnosti u genotypu CC, a naopak horší výsledky v obou sledovaných znacích společně s větší incidencí zranění u variant CT a TT.

8.1.4 Diskuse ke genu ACTN3

Ačkoliv gen ACTN3 vždy figuroval ve výzkumech primárně jako nositel výkonnostních předpokladů, domníváme se, že má velký potenciál pro současnou vědu i z hlediska prevence zranění. Průkopníkem v této oblasti byl Kim et al. (2014), který sledoval nižší skóre v testech předklonu v sedě u genotypu XX korejských baletek. Autoři studie spekulují nad možnou metabolickou nevýhodou rychlých svalových vláken s deficitem α -aktininu-3, které se chovají více jako vlákna pomalá. To vede ke zmenšení vláken II. typu, k jejich větší unavitelnosti a energetické nedostatečnosti při provádění explozivních pohybů typických pro balet a následně pak může stát za neschopností vykonání pohybu v maximální možné míře rozsahu a větší náchylnosti k poraněním.

Tato hypotéza však byla následně konfrontována s výsledky několika dalších japonských studií. Dřívější studie (Zempo et al., 2016) zaznamenala nižší výsledky v testu předklonu v sedě u genotypu RR pouze u žen, nicméně Kikuchi et al. (2017) již našel potvrzení tohoto výsledku při výzkumu na dvou kohortách čítajících zástupce obou pohlaví. Autor se v tomto případě navíc opírá o celkový počet téměř dvou tisíc probandů, což výrazně převyšuje počet 300 účastníků původní Kimovy studie. Kikuchi výsledek snížené flexibility v testu předklonu v sedě připisuje zejména silnému protažení hamstringů, pro které je typické vysoké množství vláken II. typu. Těmito vlákny disponují nositelé varianty RR ve výrazně vyšší míře než zbylé dva genotypy. Je však nutné si uvědomit, že všichni zmínění autoři ve svých pracích sledovali rozsah pohybu pomocí metody, která sice hodnotí mobilitu kyčelních kloubů a bederní páteře, je však limitována pouze na tento tělesný segment. Prvním, kdo hypotézu o ovlivnění kloubní mobility na základě genu ACTN3 vztáhl i na horní část těla pak byl opět Kikuchi et al. (2018), který sledoval snížené hodnoty v goniometrickém měření flexe a extenze lokte a potvrdil tak své minulé nálezy týkající se dolní části těla. Až na základě této práce tak můžeme nad genem uvažovat, jako nad faktorem ovlivňujícím rozsah pohybu v celém těle.

Na SNP genu ACTN3 je potřeba nahlížet jako na komplexní determinant modifikující simultánně jak rozsah pohybu, tak náchylnost ke zraněním. Pickering a Kiely (2017) v souvislosti s dříve zmíněnou studií (Kim et al., 2014), která u baletek genotypu XX sledovala téměř pětkrát vyšší riziko poranění kotníku, rovněž poukazuje na možnou insuficienci svalové stabilizace u této varianty polymorfismu.

Ačkoliv se tedy autoři vesměs shodují na zvýšené rizikovosti zranění měkkých tkání asociovaných s variantou XX, v tématu svalové flexibility, kloubní mobility a rozsahu pohybu stále panuje určitá názorová diskrepance. Dle mého názoru by pak gen ACTN3 mohl mít největší vliv na rozsah pohybu v segmentech, na jejichž stabilizaci se primárně podílejí svaly s prevalencí rychlých vláken II. typu. Nedostatečná schopnost svalové stabilizace a transferu síly by pak potenciálně mohla vést k vyšším sklonům k hypermobilitě a k větší prevalenci zranění spojených s alelou X, pro kterou je typický deficit α -aktininu-3.

8.1.5 Diskuse ke genu COL1A1

Jak již bylo zmíněno v teoretické části práce, gen COL1A1 je spojen s řadou rysů kloubní mobility. Kolagen I typu, jehož pro- α 1 řetězce tento gen kóduje, představuje majoritní stavební prvek řady měkkých tkání a je proto logické nad genem uvažovat i v souvislosti s ovlivněním rozsahu kloubního pohybu a hypermobilitou.

Literatura se nejčastěji zmiňuje o mutacích genu, které způsobují hypermobilní syndomy s výrazně vyjádřenou konstituční hypermobilitou (Brizola et al., 2014; Duong et al., 2020). Khoschnau et al. (2008) zkoumal korelaci genu s incidencí dislokace ramenních kloubů, z výzkumu nicméně specificky vyloučil osoby s konstitučním typem hypermobility. Alela T polymorfismu rs1800012 genu COL1A1 byla spojena s častější rekurváci kolen jak mužů, tak žen (Bell et al., 2012). Vzhledem k tomu, že kolagen I typu představuje majoritní strukturální prvek šlach a vazů, jeví se badání tímto směrem jako odůvodněné. Druhý významný SNP tohoto genu, rs1107946, pak byl v nedávné době podroben výzkumu v rámci sledování rozsahu flexe v kyčli, kde byla oproti zbylým dvěma variantám sledována jako méně flexibilní varianta AA (Miyamoto-Mikami a Fuku, 2020). Tato studie navazuje na předchozí práci Miyamoto-Mikami et al. (2018), kde se autoři zamýšlí nad vlastnostmi vazivových struktur obklopujících kontraktilní části svalu a jejich významem pro rozsah pohybu. Rozdílné výsledky v testech flexibility a mobility mužů a žen vidí především v hormonálním působení, kdy by ženský pohlavní hormon estrogen mohl přispívat k degradaci a snížené syntéze kolagenu.

Ve svém nejčerstvějším výzkumu pak Miyamoto-Mikami et al. (2021) sledovala u alely C zvýšenou incidenci únavových zlomenin, ale také nižší ztuhlost hamstringů a méně častá svalová zranění. Dle autorky má dispozice alelou C vliv na vyšší produkci pro- α 1 řetězce, což následně ovlivňuje mechanické vlastnosti struktur bohatých na kolagen I typu. Výzkum vlivu genu COL1A1 na rozsah pohybu a hypermobilitu je nicméně stále v počátcích, mimo jiné i z toho důvodu, že nemnoho výzkumů se zaměřovalo na sledování asociací v korelaci s jednotlivými polymorfismy samostatně. Často byl hledán kontext znaků s více SNP zároveň, což značně znesnadňuje orientaci v problematice.

8.1.6 Diskuse ke genu GDF-5

Oproti ostatním zmíněným genům představuje GDF-5 méně frekventovanou oblast výzkumu sportovní genetiky. Pozornost genu věnoval Stastny et al. (2019), který jej zkoumal s cílem odhalit riziko poranění adolescentních týmových sportovců. Mužští homozygoti GG polymorfismu rs143383 byli oproti ostatním dvěma variantám asociováni s lepšími výsledky v testu pasivního zdvihu natažených nohou, nicméně stejný fenomén nebyl pozorován u ženského pohlaví. Navíc v testu předklonu dle Jandy nebyl nalezen signifikantní rozdíl mezi genotypy. Autoři zmíněné studie dále pozorovali u genotypu GG sníženou schopnost tvorby reaktivní síly. Spekulují tak nad možnou korelací rozsahu pohybu a generace síly, kdy je dle jejich hypotézy genotyp GG vybaven oběma veličinami v navzájem se doplňující míře. Alela G tohoto polymorfismu, kterou jiní autoři označují jako C, byla ve výzkumech opakovaně asociována s nižším rizikem vzniku artrózy (Peng et al., 2020). Hypoteticky bychom tak mohli uvažovat nad ochrannou rolí této alely nejen před vznikem degenerativních kloubních onemocnění, ale také před excesivním namáháním pohybového aparátu ve formě neoptimálního rozsahu pohybu.

8.2 Diskuse k praktické části práce

Naším cílem pro praktickou část bylo zanalyzovat každý gen samostatně v rámci testované skupiny a pokusit se odhalit souvislost mezi výsledky testů hypermobility a jednotlivými genotypy. První výzkumná otázka se týkala polymorfismu rs 2722 genu COL5A1, druhá polymorfismu rs1815739 genu ACTN3, třetí polymorfismu rs1107946 genu COL1A1 a čtvrtá polymorfismu rs143383 genu GDF-5. Ačkoliv se v důsledku nízkého celkového množství zúčastněných probandů nepodařilo dosáhnout hladiny významnosti u žádné z uvedených hypotéz a potvrdit tak hypotézu alternativní, věřím, že se nám podařilo odhalit minimálně jisté trendy, kterým se v následujících podkapitolách budeme věnovat.

8.2.1 Diskuse ke vzorku zúčastněných probandů

V první řadě je třeba zmínit se o množství účastníků výzkumu této práce. Jak zmiňuje Petr (2017, s. 110-111) v současnosti sledujeme v rámci výzkumů sportovní genetiky trend zvětšování kohort probandů, což s sebou přináší větší reliabilitu podávaných výsledků. Studie na kandidátních genech, čítající méně než sto účastníků, pak obecně nemívají vysokou výpovědní hodnotu. Pakliže však zohledníme kontext již získaných genetických znalostí v souvislosti s nově zkoumaným znakem, jsem toho názoru, že i pouhé nasměrování k poznání v dané oblasti je pro budoucí bádání přínosem. Genetickému pozadí kloubní hypermobility v podobě, v jaké se ve společnosti běžně vyskytuje, doposud nebyla věnována patřičná pozornost a naším cílem bylo tuto oblast ve světle nejnovějších poznatků zviditelnit.

V rámci výběru probandů jsme se řídili především věkovým kritériem, kdy minimální věk účastníků byl určen na 18 let, maximální 50 let. Důvodem k tomuto byly hormonální změny, které probíhají v průběhu dospívání a stárnutí, a které by mohly výsledky nepatřičně ovlivňovat. Probandi byli dále vesměs aktivními sportovci a nezřídka podotýkali, že se pravidelně věnují statické či dynamické formě protahování. Ačkoliv žádný z probandů neudával, že by se aktivně účastnil některého ze sportů typicky se pojícího se zvětšováním kloubního rozsahu (gymnastika, balet aj.), je potřeba při interpretaci výsledků brát na tento faktor zřetel.

8.2.2 *Diskuse k vyšetření kloubní hypermobility*

Ve výzkumech týkajících se rozsahu pohybu a kloubní volnosti můžeme sledovat trend, kdy se autoři zaměřují na diagnostiku zejména pomocí dvou způsobů. Tím prvním, ve výzkumu preferovaným, jsou pasivně či aktivně prováděné rozsahové testy zaznamenávané v délkové míře. Druhým pak zkoušky kloubní volnosti, které může představovat určitá varianta testovací baterie kloubní hypermobility, typicky Beighton score. Vzhledem k tomu, že jsme se v práci věnovali zejména méně probádané problematice kloubního rozsahu pohybu, rozhodli jsme se do naší metodiky vyšetření zahrnout systémy pro hodnocení kloubní hypermobility.

Naším cílem bylo vytvořit testovací baterii, která bude věrohodně a komplexně mapovat výskyt zvýšeného rozsahu pohybu v těle. Z tohoto důvodu jsme zvolili kombinaci několika hodnotících systémů. Vyšetření dle Jandy bylo vybráno s přihlédnutím k jeho funkčnímu zaměření a zhodnocení množství tělesných segmentů zároveň v návaznosti na sebe. Beighton score bylo užito zejména pro svou vysokou validitu a reliabilitu. Contompasis score rozšiřuje Beighton score z hlediska důmyslného a přesnějšího rozdělení výsledků, navíc do určité míry hodnotí i stavy snížené kloubní mobility. Hospital del Mar criteria pak představují komplexní diagnostický nástroj, který doplňuje analytický způsob vyšetření hypermobility zahraničních systémů o důležité kořenové klouby ramene a kyčle, stejně jako o několik dalších tělesných segmentů.

Při vyšetření hypermobility dle jednotlivých systémů jsme sledovali určité fenomény. Výsledky vyšetření dle Contompasis score poměrně věrně korelují s výsledky vyšetření dle Beighton score. Velmi vysokých hodnot v Contompasis score nicméně nedosahovali ani ti probandi, kteří měli maximální či submaximální počet bodů v Beighton score. Maximálních hodnot v rámci Contompasis score tak patrně dosahují pouze osoby trpící hypermobilními syndromy, se kterými se v běžné populaci příliš často nesetkáme. Obecně vzato se pak hypermobilita projevovala v podobné míře jak v izolovaných analytických testech, tak ve zkouškách zohledňujících více tělesných segmentů společně se svalovou složkou, což svědčí o dobré korelaci vyšetřovacích systémů i přes mnohdy odlišný způsob hodnocení.

Další zajímavý úkaz se nám naskytl v rámci vyšetření dle Hospital del Mar criteria. Mírnější hodnocení zkoušky opozice palce, které je dáno tím, že k připsání bodu za pozitivitu zkoušky zde stačí pouze dosažení vzdálenosti mezi předloktím a palcem <21 mm, by na první pohled mohlo znamenat výrazně odlišné výsledky oproti ostatním hodnotícím systémům. V našem výzkumu však byla zkouška opozice palce hodnocena pozitivně dle Beighton score u 10 z 15 probandů (67 %) a dle Hospital del Mar criteria u 11 z 15 probandů (73 %). Pokud tedy byla opozice palce možná na vzdálenost k předloktí <21 mm, proband se v 10 z 11 případů (91 %) dokázal předloktí i dotknout. Nesledovali jsme tedy významnou diskrepanci mezi výsledky obou vyšetření v této zkoušce. Nabízí se tedy otázka, který ze dvou zmíněných prahů pro pozitivitu zkoušky představuje validnější nástroj pro hodnocení hypermobility.

8.2.3 Diskuse k první výzkumné otázce

V rámci první výzkumné otázky jsme se věnovali genu COL5A1. Genotyp CT polymorfismu rs12722 genu COL5A1 byl v rámci našeho výzkumu asociován s nižším rozsahem kloubního pohybu. Trend byl patrný ve všech čtyřech testovacích bateriích, stejně jako v celkovém souhrnném skóre. Toto zjištění by mohlo vhodně doplňovat poznatky Collinse et al. (2009, 2011) a Stastneho et al. (2019), kteří ve svých pracích sledovali horší skóre v testech předklonu a sníženou flexibilitu dolní poloviny těla této varianty. Naopak jiní autoři (Tringali et al., 2014; Bell et al., 2012) v testech specificky sledujících zvýšenou kloubní volnost tento genotyp asociovali s náchylností k hypermobilitě. Rozdíl mezi našimi výsledky a výsledky těchto autorů může být dán odlišným pojetím testování rozsahu pohybu, který jsme zkoumali jak na základě jednokloubových zkoušek, tak pomocí komplexních rozsahových testů, do kterých se vždy promítne i svalová složka. V našem výzkumu byl genotyp CT spojen s nižším skórem hypermobility v bateriích jak funkčních, tak analytických. Můžeme tedy předpokládat, že tato varianta ovlivňuje rozsah pohybu jak z hlediska kloubního, tak z hlediska svalové stabilizace segmentu. Tringali et al. (2014) i Bell et al. (2012) navíc sledovali vyšší laxitu genotypu CT pouze při rekurvaci kolen, zatímco naše metodika se zaměřovala na kloubní volnost celotělovou.

Naše výsledky by tak mohly přinést komplexnější a věrohodnější pohled na vliv tohoto SNP na hypermobilitu. Ačkoliv bychom také mohli podpořit předešlou práci Collinse a Posthuma (2011) ohledně vlivu alely T na výsledný produkt kolagenové fibrilogeneze, náš nálezný nevysvětluje, proč se nízké skóre v testech hypermobility projevilo pouze u nositelů varianty CT, nikoliv však u nositelů varianty TT. Odpověď by mohla souviset s dosud neprobádanými mechanickými vlastnostmi tkání obsahujících kolagen u homozygotní varianty TT. Pokud by naše výsledky byly potvrzeny při studiích na větším vzorku probandů, stálo by za to prozkoumat také tento fenomén.

8.2.4 Diskuse k druhé výzkumné otázce

Polymorfismus rs1815739 genu ACTN3 byl opakovaně asociován s řadou znaků, ohledně jeho souvislosti s kloubní hypermobilitou však bádání probíhalo pouze okrajově. Ačkoliv v našem výzkumu nebyl nalezen statisticky významný výsledek, jsem toho názoru, že důvodem k tomuto bylo zejména nedostatečné množství dat plynoucí z nízkého počtu probandů. V případě duplikace našich dat bychom již hladiny významnosti dosáhli a mohli bychom tak přijmout hypotézu alternativní. Naš výzkum byl specifický tím, že velká část probandů (9 z 15) označovala silový trénink jako sport, kterému se věnují. Tato informace zajímavě koreluje s faktem, že „silová“ alela R byla ve vzorku zastoupena celkem devatenáctkrát (63,3 %), oproti jedenácti případům výskytu alely X (36,7 %).

Při analýze výsledků naší práce jsme sledovali trend zvyšujícího se skóre v testech hypermobility úměrně s četností alely X v genotypu. Zatímco genotyp RR dosahoval nejnižších rozsahů pohybu, genotyp XX představoval nejhypermobilnější fenotyp. I přes to, že varianta XX se v našem vzorku objevila pouze jednou (u vysoce hypermobilního probanda č. 12), trend byl patrný i při srovnání genotypů RR a RX mezi sebou. V této problematice se tak naše závěry plně shodují s výsledky nejnovějších studií (Zempo et al., 2016; Kikuchi et al., 2017 a 2018), které sledovaly stejný úkaz, a naopak dále zpochybňujeme výsledky Kima et al. (2014), který pozoroval opačnou korelaci. Jsem toho názoru, že zvýšené množství svalové hmoty a z toho plynoucí lepší schopnost svalové stabilizace společně s celkovou tělesnou robustností pojící se s alelou R tohoto genotypu představuje protektivní faktor před kloubní instabilitou a možnými riziky pro muskuloskeletální systém plynoucími z hypermobility. Genotyp XX pak potenciálně může představovat rizikový faktor výskytu konstituční hypermobility.

Na druhou stranu je však potřeba se zamýšlet i nad nebezpečími pro pohybový aparát, která vznikají v důsledku sníženého rozsahu pohybu, ke kterému genotypy obsahující alelu R nevyhnutelně inklinují. Vzhledem k rozšířenosti zájmu o tento gen na poli sportovní genetiky se naše zjištění týkající se genu ACTN3 jeví jako dobrý styčný bod pro další bádání.

8.2.5 Diskuse ke třetí výzkumné otázce

Jak již bylo zmíněno, polymorfismus rs1107946 genu COL1A1 jakožto samostatný determinant rozsahu kloubního pohybu v mnoha studiích doposud nefiguroval. V rámci našeho výzkumu byl průměr mediánů modifikovaných skóre hypermobility nejvyšší u genotypu AC, následoval genotyp CC a nejnižší mobilitu vykazoval genotyp AA. Ačkoliv naše výsledky by na první pohled mohly podpořit práci Miyamoto-Mikami a Fuku (2020), které asociovaly variantu AA se sníženým rozsahem pohybu oproti ostatním genotypům, takové tvrzení není zcela na místě. Naše výsledky nemají vysokou výpovědní hodnotu zejména proto, že genotyp AA se v naší kohortě vyskytoval pouze v jednom případě (proband č. 13). Je nicméně vhodné podotknout, že oproti průměrnému skóre genotypu AC byl bodový zisk probanda s touto variantou méně než poloviční. Pokud by byl námi naznačený trend potvrzen v budoucích studiích, je namístě se zamyslet nad funkcí variant polymorfismu rs1107946 a jejich vlivem na syntetickou aktivitu pro kolagen I typu. Vzhledem k tomu, že je tento SNP oproti polymorfismu rs1800012 méně probádaný, věřím, že výzkum tímto směrem by mohl přinést řadu nových objevů.

8.2.6 Diskuse ke čtvrté výzkumné otázce

Pokud je nám známo, je naše práce první, která se genu GDF-5 věnuje v souvislosti s hypermobilitou. Polymorfismus rs143383 doposud zkoumal Stastny et al. (2019) a ačkoliv genotyp GG vykazoval vyšší rozsahy pohybu, výsledky se týkaly jen mužů a dále pouze jednoho ze dvou vyšetřovaných rozsahových testů. Naše výsledky podobný trend nezaznamenaly. Sledovali jsme nicméně téměř totožná průměrná skóre homozygotních skupin TT a CC, vyšších hodnot pak dosahovali heterozygoti CT. Je však potřeba dodat, že nositelé této varianty se v testované skupině vyskytli celkem ve čtyřech případech a třikrát se jednalo o ženy, které mívají obecně vyšší predispozice ke kloubní laxitě (patrně z hormonálních důvodů). Vyvozovat závěry ohledně projevů tohoto genu v souvislosti s hypermobilitou je tedy značně ztíženo.

8.3 Limitace práce

Pro interpretaci výsledků práce je třeba se zmínit i o jejích limitacích.

V první řadě jde o již zmíněný nízký počet zúčastněných probandů k jednoznačnému potvrzení závěrů, které práce nastiňuje. V ideálním případě by pak koncept výzkumu mohl být založen na sledování experimentální skupiny hypermobilních probandů a kontrolní skupiny s normální mobilitou, přičemž by pro dobré srovnání měly obě skupiny přibližně stejný počet zástupců. V našich podmínkách nicméně toto schéma nebylo proveditelné.

Vyšetření hypermobility dále proběhlo pouze jednorázově, tudíž nezohledňuje například cyklické hormonální změny, které mohou ovlivňovat kloubní laxitu. Tento neduh by vyřešilo opakované měření probandů.

Další problém je pak specifická stavu muskuloskeletálního systému (ve smyslu předchozích zranění ovlivňujících rozsah pohybu) každého jednotlivce, která se do výsledků hodnocení hypermobility jistě promítla. Naším cílem bylo zmapovat tyto individuality pomocí dotazníku, avšak naprosto přesné sledování těchto nuancí by vyžadovalo ještě detailnější odběr osobní anamnézy u každého probanda.

V této souvislosti je třeba uvést další častou obtíž studií tohoto typu, a to složité mapování pohybových, stravovacích a obecně lifestylových návyků osob účastnících se výzkumů. Rozsah kloubního rozsahu je jakožto multifaktoriální proměnná ovlivňována celou řadou různých determinantů a jejich souhrnná analýza přesahuje rozsah této práce.

V neposlední řadě je třeba upozornit na to, že kloubní mobilita představuje také polygenní znak. Naše práce se soustředila na hypermobilitu v kontextu pouze několika málo genetických polymorfismů, nicméně očekáváme, že v budoucnu bude odhalena celá plejáda genů, které hrají v její etiologii různě významnou roli.

ZÁVĚR

Předložená práce se věnovala zkoumání vlivu specifických genů na prevalenci kloubní hypermobility. Motivací autora k věnování pozornosti tomuto tématu byl jeho dlouhodobý zájem o problematiku hypermobility a zdravotních rizik s ní se pojících, dále pak jeho snaha propojit toto téma s rozvíjející se oblastí sportovní genetiky. Cílem práce bylo najít souvislost mezi konkrétními variantami daných genů a výsledky vyšetření hypermobility. Autor zvolil tento cíl ve snaze přispět k úrovni znalostí v oblasti dosud nepřilíš prozkoumaného genetického pozadí tohoto klinického stavu a pomoci tak k prevenci muskuloskeletálních obtíží, která se na nedagnostikovanou hypermobilitu častokrát vážou.

Základ práce byl založen na teoretických východiscích, která vyplývají z děl předních autorů zabývajících se danou problematikou jak v domácím, tak celosvětovém měřítku. Po sumarizaci poznatků bylo přistoupeno k praktické části, ve které došlo k vyšetření hypermobility jedinců otestovaných na genetické polymorfismy čtyř genů (COL5A1, ACTN3, COL1A1 a GDF-5) pomocí čtyř systémů hodnocení hypermobility (dle Jandy, Beighton score, Contompasis score a Hospital del Mar criteria). Navazující statistické zpracování a ověření stanovených hypotéz pak naplnilo účel práce.

Výsledky tohoto výzkumu představují, pokud je nám známo, první zhodnocení vlivu konkrétních variant zmíněných genů na incidenci kloubní hypermobility pomocí komplexního vyšetření. Ačkoliv se jedná o pilotní studii dané problematiky, autor věří, že představuje ucelený přehled základních poznatků pro elementární orientaci v daném tématu. Práce tudíž představuje startovní pole pro další navazující výzkum v této oblasti.

Hlavní přínos práce autor vidí především v propojení diagnostických znalostí z oblasti rehabilitace s poznatky a metodami moderního oboru sportovní genetiky. S předpokládaným rozvojem těchto vědních oborů v nejbližších letech se význam výzkumu zaměřeného na vzájemnou spolupráci daných disciplín jeví jako účelný.

REFERENČNÍ SEZNAM

- ABRAHAMAS, Shameemah, Michael POSTHUMUS a Malcolm COLLINS, 2014. A Polymorphism in a Functional Region of the COL5A1 Gene: Association With Ultraendurance-Running Performance and Joint Range of Motion. *International Journal of Sports Physiology and Performance* [online]. **9**(3), 583-590 [cit. 2020-08-06]. ISSN 1555-0265. DOI 10.1123/ijsp.2013-0222
- AHMETOV, Ildus, Andrey DONNIKOV a Dmitry TROFIMOV, 2014. ACTN3 GENOTYPE IS ASSOCIATED WITH TESTOSTERONE LEVELS OF ATHLETES. *Biology of Sport* [online]. **31**(2), 105-108 [cit. 2020-08-13]. ISSN 0860-021X. DOI 10.5604/20831862.1096046
- AHMETOV, Ildus I. a Olga N. FEDOTOVSKAYA, 2012. Sports genomics: Current state of knowledge and future directions. *Cellular and Molecular Exercise Physiology* [online]. **1**(1) [cit. 2020-10-28]. ISSN 2049-419X. DOI 10.7457/cmep.v1i1.e1
- ALAKHDAR MOHMARA, Yasser, Jill COOK, Josep C. BENÍTEZ-MARTÍNEZ, Emily R. MCPEEK, Antonio Alberola AGUILAR, Emilio Soria OLIVAS a Sergio HERNANDEZ-SANCHEZ, 2020. Influence of genetic factors in elbow tendon pathology: a case-control study. *Scientific Reports* [online]. **10**(1) [cit. 2020-08-08]. ISSN 2045-2322. DOI 10.1038/s41598-020-63030-7
- ALTINISIK, Julide, Gokhan MERIC, Mehmet ERDURAN, Omer ATES, Ali Engin ULUSAL a Devrim AKSEKI, 2015. The BstUI and DpnII Variants of the COL5A1 Gene Are Associated With Tennis Elbow. *The American Journal of Sports Medicine* [online]. **43**(7), 1784-1789 [cit. 2020-08-08]. ISSN 0363-5465. DOI 10.1177/0363546515578661
- BAGHDADI, Taghi, Mohammad NEJADHOSSEINIAN, Reza SHIRKOOHI, Reza MOSTAFAVI TABATABAEE, Seyed S. TAMEHRI, Mojtaba SAFFARI a S. M. Javad MORTAZAVI, 2019. DNA hypermethylation of GDF5 in developmental dysplasia of the hip (DDH). *Molecular Genetics & Genomic Medicine* [online]. **7**(9) [cit. 2020-10-10]. ISSN 2324-9269. DOI 10.1002/mgg3.887
- BELL, Richard D., Sandra J. SHULTZ, Laurie WIDEMAN a Vincent C. HENRICH, 2012. Collagen Gene Variants Previously Associated With Anterior Cruciate Ligament Injury Risk Are Also Associated With Joint Laxity. *Sports Health: A Multidisciplinary Approach* [online]. **4**(4), 312-318 [cit. 2020-08-12]. ISSN 1941-7381. DOI 10.1177/1941738112446684
- BERTUZZI, Rômulo, Leonardo A. PASQUA, Salomão BUENO, Adriano Eduardo LIMA-SILVA, Monique MATSUDA, Monica MARQUEZINI, Paulo H. SALDIVA a Mikko LAMMI, 2014. Is the COL5A1 rs12722 Gene Polymorphism Associated with Running Economy? *PLoS ONE* [online]. **9**(9) [cit. 2020-08-08]. ISSN 1932-6203. DOI 10.1371/journal.pone.0106581
- BEVILACQUA, Domingos Emanuel, 2019. Measuring Joint Hypermobility Using the Hospital Del Mar Criteria - A Reliability Analysis Using Secondary Data Analysis. *Archives of Rheumatology & Arthritis Research* [online]. **1**(1) [cit. 2021-03-28]. ISSN 26941724. DOI 10.33552/ARAR.2019.01.000502

- BOWEN, Jessica M., Glenda J. SOBEY, Nigel P. BURROWS, Marina COLOMBI, Mark E. LAVALLEE, Fransiska MALFAIT a Clair A. FRANCOMANO, 2017. Ehlers-Danlos syndrome, classical type. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics* [online]. **175**(1), 27-39 [cit. 2020-08-09]. ISSN 15524868. DOI 10.1002/ajmg.c.31548
- BRIZOLA, Evelise, Ana Lúcia Portella STAUB a Têmis Maria FÉLIX, 2014. Muscle Strength, Joint Range of Motion, and Gait in Children and Adolescents With Osteogenesis Imperfecta. *Pediatric Physical Therapy* [online]. **26**(2), 245-252 [cit. 2020-08-12]. ISSN 0898-5669. DOI 10.1097/PEP.0000000000000042
- BROWN, J. C., C.-J. MILLER, M. P. SCHWELLNUS a M. COLLINS, 2011. Range of motion measurements diverge with increasing age for COL5A1 genotypes. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports* [online]. **21**(6), e266-e272 [cit. 2020-08-09]. ISSN 09057188. DOI 10.1111/j.1600-0838.2010.01271.x
- BULBENA, Antonio, Lili SPERRY, Bosco ANGUIANO, Guillem PAILHEZ a Jordi GAGO, 2007. Joint Hypermobility in Schizophrenia: A Potential Marker for Co-Morbid Anxiety. *The Open Psychiatry Journal* [online]. **1**(1), 31-33 [cit. 2021-04-18]. ISSN 18743544. DOI 10.2174/1874354400701010031
- BULBENA-CABRÉ, Andrea, Conxita ROJO, Guillem PAILHEZ, Emma BURON MASO, Luis Miguel MARTÍN-LOPEZ a Antonio BULBENA, 2018. Joint hypermobility is also associated with anxiety disorders in the elderly population. *International Journal of Geriatric Psychiatry* [online]. **33**(1), e113-e119 [cit. 2020-09-25]. ISSN 08856230. DOI 10.1002/gps.4733
- BURGER, Marilize, Hanli DE WET a Malcolm COLLINS, 2015. The COL5A1 gene is associated with increased risk of carpal tunnel syndrome. *Clinical Rheumatology* [online]. **34**(4), 767-774 [cit. 2020-08-05]. ISSN 0770-3198. DOI 10.1007/s10067-014-2727-7
- CASTORI, Marco, Brad TINKLE, Howard LEVY, Rodney GRAHAME, Fransiska MALFAIT a Alan HAKIM, 2017. A framework for the classification of joint hypermobility and related conditions. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics* [online]. **175**(1), 148-157 [cit. 2020-09-09]. ISSN 15524868. DOI 10.1002/ajmg.c.31539
- COLLINS, M., G. G. MOKONE, A. V. SEPTEMBER, L. VAN DER MERWE a M. P. SCHWELLNUS, 2009. The COL5A1 genotype is associated with range of motion measurements. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports* [online]. **19**(6), 803-810 [cit. 2020-08-14]. ISSN 09057188. DOI 10.1111/j.1600-0838.2009.00915.x
- COLLINS, Malcolm a Michael POSTHUMUS, 2011. Type V Collagen Genotype and Exercise-Related Phenotype Relationships. *Exercise and Sport Sciences Reviews* [online]. [cit. 2020-08-09]. ISSN 0091-6331. DOI 10.1097/JES.0b013e318224e853
- CORTEN, Lieselotte, Gillian FERGUSON a Bouwien SMITS-ENGELSMAN, 2020. Does the item 'hands on floor' add value to the Beighton score in identifying joint hypermobility? *European Journal of Rheumatology* [online]. **7**(2), 79-83 [cit. 2020-09-30]. ISSN 21479720. DOI 10.5152/eurjrheum.2020.19185
- DEL COSO, Juan, Danielle HIAM, Peter HOUWELING, Laura M. PÉREZ, Nir EYNON a Alejandro LUCÍA, 2019. More than a 'speed gene': ACTN3 R577X genotype, trainability, muscle damage, and the risk for injuries. *European Journal of Applied Physiology* [online]. **119**(1), 49-60 [cit. 2020-08-13]. ISSN 1439-6319. DOI 10.1007/s00421-018-4010-0

- DI STEFANO, G., C. CELLETTI, R. BARON, et al., 2016. Central sensitization as the mechanism underlying pain in joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type. *European Journal of Pain* [online]. **20**(8), 1319-1325 [cit. 2020-09-09]. ISSN 10903801. DOI 10.1002/ejp.856
- DROCHYTKOVÁ, J., L. FAJKUSOVÁ, L. KOPEČKOVÁ, K. VESELÝ, R. BEHARKA a H. BUČKOVÁ, 2017. Klasická forma Ehlersova-Danlosova syndromu - popis případu. *Czecho-Slovak Dermatology / Cesko-Slovenska Dermatologie* [online]. **92**(5), 221-228 [cit. 2021-04-15]. ISSN 00090514. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/cesko-slovenska-dermatologie/2017-5/klasicka-forma-ehlersova-danlosova-syndromu-popis-pripadu-62673/download?hl=cs>
- DRUZHEVSKAYA, Anastasiya M., Ildus I. AHMETOV, Irina V. ASTRATENKOVA a Viktor A. ROGOZKIN, 2008. Association of the ACTN3 R577X polymorphism with power athlete status in Russians. *European Journal of Applied Physiology* [online]. **103**(6), 631-634 [cit. 2020-08-14]. ISSN 1439-6319. DOI 10.1007/s00421-008-0763-1
- DUONG, June, Andrea RIDEOUT, Sara MACKAY, Jill BEIS, Sandhya PARKASH, Ulrike SCHWARZE, S. Gabrielle HORNE a Anthony VANDERSTEEN, 2020. A family with Classical Ehlers-Danlos Syndrome (cEDS), mild bone fragility and without vascular complications, caused by the p.Arg312Cys mutation in COL1A1. *European Journal of Medical Genetics* [online]. **63**(2) [cit. 2020-08-12]. ISSN 17697212. DOI 10.1016/j.ejmg.2019.103730
- ERSKINE, R. M., A. G. WILLIAMS, D. A. JONES, C. E. STEWART a H. DEGENS, 2014. The individual and combined influence of ACE and ACTN3 genotypes on muscle phenotypes before and after strength training. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports* [online]. **24**(4), 642-648 [cit. 2020-08-14]. ISSN 09057188. DOI 10.1111/sms.12055
- EYNON, Nir, Erik D. HANSON, Alejandro LUCIA, Peter J. HOUWELING, Fleur GARTON, Kathryn N. NORTH a David J. BISHOP, 2013. Genes for Elite Power and Sprint Performance: ACTN3 Leads the Way. *Sports Medicine* [online]. **43**(9), 803-817 [cit. 2020-08-13]. ISSN 0112-1642. DOI 10.1007/s40279-013-0059-4
- FICEK, Krzysztof, Paweł CIESZCZYK, Mariusz KACZMARCZYK, et al., 2013. Gene variants within the COL1A1 gene are associated with reduced anterior cruciate ligament injury in professional soccer players. *Journal of Science and Medicine in Sport* [online]. **16**(5), 396-400 [cit. 2020-08-11]. ISSN 14402440. DOI 10.1016/j.jsams.2012.10.004
- GIBBON, Andrea, Stuart M. RALEIGH, William J. RIBBANS, Michael POSTHUMUS, Malcolm COLLINS a Alison V. SEPTEMBER, 2020. Functional COL1A1 variants are associated with the risk of acute musculoskeletal soft tissue injuries. *Journal of Orthopaedic Research* [online]. [cit. 2020-08-12]. ISSN 0736-0266. DOI 10.1002/jor.24621
- GRAHAME, Rodney. 2003. Hypermobility and hypermobility syndrome. In: KEER. *Hypermobility syndrome. Diagnosis and Management for Physiotherapists*. 1. vydání. Butterworth-Heinemann, 1-14 s. ISBN 9780750653909.
- GUILHERME, João Paulo Limongi França, Aline Cristina Capparelli TRITTO, Kathryn Nance NORTH, Antonio Herbert LANCHÁ JUNIOR a Guilherme Giannini ARTIOLI, 2014. Genetics and sport performance: current challenges and directions to the future. *Revista Brasileira de Educação Física e Esporte* [online]. **28**(1), 177-193 [cit. 2020-10-25]. ISSN 1807-5509. DOI 10.1590/S1807-55092014000100177

- HATZIKOTOULAS, Konstantinos, Andreas ROPOSCH, Karan M. SHAH, et al., 2018. Genome-wide association study of developmental dysplasia of the hip identifies an association with GDF5. *Communications Biology* [online]. **1**(1) [cit. 2020-10-10]. ISSN 2399-3642. DOI 10.1038/s42003-018-0052-4
- CHAHAL, Jaskarndip, Jeff LEITER, Michael D. MCKEE a Daniel B. WHELAN, 2010. Generalized ligamentous laxity as a predisposing factor for primary traumatic anterior shoulder dislocation. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery* [online]. **19**(8), 1238-1242 [cit. 2020-10-02]. ISSN 10582746. DOI 10.1016/j.jse.2010.02.005
- CHEN, Hao, Terence D. CAPELLINI, Michael SCHOOR, Doug P. MORTLOCK, A. Hari REDDI, David M. KINGSLEY a Fanxin LONG, 2016. Heads, Shoulders, Elbows, Knees, and Toes: Modular Gdf5 Enhancers Control Different Joints in the Vertebrate Skeleton. *PLOS Genetics* [online]. **12**(11) [cit. 2020-10-10]. ISSN 1553-7404. DOI 10.1371/journal.pgen.1006454
- INAMORI, Yumiko, Masao OTA, Hidetoshi INOKO, et al., 2007. The COL1A1 gene and high myopia susceptibility in Japanese. *Human Genetics* [online]. **122**(2), 151-157 [cit. 2020-08-12]. ISSN 0340-6717. DOI 10.1007/s00439-007-0388-1
- JANDA, Vladimír, 2001. *Hypermobilita* [online]. [cit. 2020-08-16]. Dostupné z: <https://www.cls.cz/dokumenty2/postupy/r111.rtf>
- JANDA, Vladimír, 2004. *Svalové funkční testy: kniha obsahuje 401 obrázků a 65 tabulek*. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-0722-8.
- JIANG, Dong, Zengtao HAO, Dongsheng FAN, Wen GUO, Pengcheng XU, Chao YIN, Shuzheng WEN a Jihong WANG, 2016. Association between GDF5 +104T/C polymorphism and knee osteoarthritis in Caucasian and Asian populations: a meta-analysis based on case-control studies. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research* [online]. **11**(1) [cit. 2020-10-04]. ISSN 1749-799X. DOI 10.1186/s13018-016-0436-4
- JUUL-KRISTENSEN, Birgit, Karoline SCHMEDLING, Lies ROMBAUT, Hans LUND a Raoul H. H. ENGELBERT, 2017. Measurement properties of clinical assessment methods for classifying generalized joint hypermobility-A systematic review. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics* [online]. **175**(1), 116-147 [cit. 2020-09-25]. ISSN 15524868. DOI 10.1002/ajmg.c.31540
- KHOSCHNAU, Shwan, Håkan MELHUS, Annica JACOBSON, et al., 2008. Type I Collagen $\alpha 1$ Sp1 Polymorphism and the Risk of Cruciate Ligament Ruptures or Shoulder Dislocations. *The American Journal of Sports Medicine* [online]. **36**(12), 2432-2436 [cit. 2021-04-10]. ISSN 0363-5465. DOI 10.1177/0363546508320805
- KIKUCHI, Naoki, Yosuke TSUCHIYA, Koichi NAKAZATO, Naokata ISHII a Eisuke OCHI, 2018. Effects of the ACTN3 R577X Genotype on the Muscular Strength and Range of Motion Before and After Eccentric Contractions of the Elbow Flexors. *International Journal of Sports Medicine* [online]. **39**(02), 148-153 [cit. 2020-08-14]. ISSN 0172-4622. DOI 10.1055/s-0043-120762
- KIKUCHI, Naoki, Hirofumi ZEMPO, Noriyuki FUKU, Haruka MURAKAMI, Mikako SAKAMAKI-SUNAGA, Takanobu OKAMOTO, Koichi NAKAZATO a Motohiko MIYACHI, 2017. Association between ACTN3 R577X Polymorphism and Trunk Flexibility in 2 Different Cohorts. *International Journal of Sports Medicine* [online]. **38**(05), 402-406 [cit. 2020-08-14]. ISSN 0172-4622. DOI 10.1055/s-0042-118649

- KIM, Jun Ho, Eun Sun JUNG, Chul-Hyun KIM, Hyeon YOUN a Hwa Rye KIM, 2014. Genetic associations of body composition, flexibility and injury risk with ACE, ACTN3 and COL5A1 polymorphisms in Korean ballerinas. *Journal of Exercise Nutrition and Biochemistry* [online]. **18**(2), 205-214 [cit. 2020-09-07]. ISSN 2233-6834. DOI 10.5717/jenb.2014.18.2.205
- KUBO, Keitaro, Hideaki YATA a Naoya TSUNODA, 2013. Effect of gene polymorphisms on the mechanical properties of human tendon structures. *SpringerPlus* [online]. **2**(1) [cit. 2020-08-06]. ISSN 2193-1801. DOI 10.1186/2193-1801-2-343
- KUMAR, Bharat a Petar LENERT, 2017. Joint Hypermobility Syndrome: Recognizing a Commonly Overlooked Cause of Chronic Pain. *The American Journal of Medicine* [online]. **130**(6), 640-647 [cit. 2020-09-11]. ISSN 00029343. DOI 10.1016/j.amjmed.2017.02.013
- LEONIDOU, Andreas, Melita IRVING, Simon HOLDEN a Marcos KATCHBURIAN, 2016. Recurrent missense mutation of GDF5 (p.R438L) causes proximal symphalangism in a British family. *World Journal of Orthopedics* [online]. **7**(12) [cit. 2020-10-10]. ISSN 2218-5836. DOI 10.5312/wjo.v7.i12.839
- LIM, Seung-Taek, Chang-Sun KIM, Woo-Nam KIM a Seok-Ki MIN, 2015. The COL5A1 genotype is associated with range of motion. *Journal of Exercise Nutrition and Biochemistry* [online]. **19**(2), 49-53 [cit. 2020-08-09]. ISSN 2233-6834. DOI 10.5717/jenb.2015.15052701
- LIN, Zejia, Jican ZENG a Xinjia WANG, 2019. Compound phenotype of osteogenesis imperfecta and Ehlers–Danlos syndrome caused by combined mutations in COL1A1 and COL5A1. *Bioscience Reports* [online]. **39**(7) [cit. 2020-08-09]. ISSN 0144-8463. DOI 10.1042/BSR20181409
- LI, Xiaohui, Yelena BYKHOVSKAYA, Ana Laura Caiado CANEDO, et al., 2013. Genetic Association of COL5A1 Variants in Keratoconus Patients Suggests a Complex Connection between Corneal Thinning and Keratoconus. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* [online]. **54**(4) [cit. 2020-08-08]. ISSN 1552-5783. DOI 10.1167/iovs.13-11601
- LUYTEN, Frank P, 1997. Cartilage-derived morphogenetic protein-1. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* [online]. **29**(11), 1241-1244 [cit. 2020-10-04]. ISSN 13572725. DOI 10.1016/S1357-2725(97)00025-3
- MALFAIT, F., A. J. HAKIM, A. DE PAEPE a R. GRAHAME, 2006. The genetic basis of the joint hypermobility syndromes. *Rheumatology* [online]. **45**(5), 502-507 [cit. 2020-08-09]. ISSN 1462-0332. DOI 10.1093/rheumatology/kei268
- MALFAIT, Fransiska, Clair FRANCOMANO, Peter BYERS, et al., 2017. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics* [online]. **175**(1), 8-26 [cit. 2020-08-09]. ISSN 15524868. DOI 10.1002/ajmg.c.31552
- MANN, Val, Emma E. HOBSON, Baohua LI, Tracy L. STEWART, Struan F.A. GRANT, Simon P. ROBINS, Richard M. ASPDEN a Stuart H. RALSTON, 2001. A COL1A1 Sp1 binding site polymorphism predisposes to osteoporotic fracture by affecting bone density and quality. *Journal of Clinical Investigation* [online]. **107**(7), 899-907 [cit. 2020-08-11]. ISSN 0021-9738. DOI 10.1172/JCI10347
- MARTIROSYAN, Nikolay L., Arpan A. PATEL, Alessandro CAROTENUTO, M. Yashar S. KALANI, Evgenii BELYKH, Corey T. WALKER, Mark C. PREUL a Nicholas THEODORE, 2016. Genetic Alterations in Intervertebral Disc Disease. *Frontiers in Surgery* [online]. **3** [cit. 2020-08-12]. ISSN 2296-875X. DOI 10.3389/fsurg.2016.00059

- MASSIDDA, Myosotis, Naokazu MIYAMOTO, Samantha BECKLEY, Naoki KIKUCHI a Noriyuki FUKU, 2019. Genetics of flexibility. *Sports, Exercise, and Nutritional Genomics* [online]. Elsevier, s. 273-293 [cit. 2021-04-15]. ISBN 9780128161937. DOI 10.1016/B978-0-12-816193-7.00013-0
- MASSIDDA, Myosotis, Sarah VOISIN, Claudia CULIGIONI, Francesco PIRAS, Paolo CUGIA, Xu YAN, Nir EYNON a Carla M. CALÒ, 2019. ACTN3 R577X Polymorphism Is Associated With the Incidence and Severity of Injuries in Professional Football Players. *Clinical Journal of Sport Medicine* [online]. **29**(1), 57-61 [cit. 2020-08-13]. ISSN 1050-642X. DOI 10.1097/JSM.0000000000000487
- MCCABE, Kiah a Christopher COLLINS, 2018. Can Genetics Predict Sports Injury? The Association of the Genes GDF5, AMPD1, COL5A1 and IGF2 on Soccer Player Injury Occurrence. *Sports* [online]. **6**(1) [cit. 2020-10-28]. ISSN 2075-4663. DOI 10.3390/sports6010021
- MILLS, M, N. YANG, R. WEINBERGER, D. L. VANDER WOUDE, A. H. BEGGS, S. EASTEAL a K. NORTH, 2001. Differential expression of the actin-binding proteins, alpha-actinin-2 and -3, in different species: implications for the evolution of functional redundancy. *Human Molecular Genetics* [online]. **10**(13), 1335-1346 [cit. 2021-04-15]. ISSN 14602083. DOI 10.1093/hmg/10.13.1335
- MIYAMOTO-MIKAMI, Eri, Hiroshi KUMAGAI, Kosuke HIRATA, et al., 2018. Genes and gene regulation. *The Journal of Physical Fitness and Sports Medicine* [online]. **7**(6), 453-454 [cit. 2020-08-12]. ISSN 2186-8123. DOI 10.7600/jpfsm.7.453
- MIYAMOTO-MIKAMI, Eri a Noriyuki FUKU, 2020. Genetics and Genomics in Sports. *Juntendo Medical Journal* [online]. **66**(Suppl.1), 72-77 [cit. 2020-10-28]. ISSN 2187-9737. DOI 10.14789/jmj.2020.66.JMJ19-P12
- MIYAMOTO, Naokazu, Kosuke HIRATA, Eri MIYAMOTO-MIKAMI, Osamu YASUDA a Hiroaki KANEHISA, 2018. Associations of passive muscle stiffness, muscle stretch tolerance, and muscle slack angle with range of motion: individual and sex differences. *Scientific Reports* [online]. **8**(1) [cit. 2021-04-11]. ISSN 2045-2322. DOI 10.1038/s41598-018-26574-3
- MIYAMOTO-MIKAMI, Eri, Hiroshi KUMAGAI, Kumpei TANISAWA, et al., 2021. Female Athletes Genetically Susceptible to Fatigue Fracture Are Resistant to Muscle Injury. *Medicine & Science in Sports & Exercise* [online]. **Publish Ahead of Print** [cit. 2021-04-17]. ISSN 0195-9131. DOI 10.1249/MSS.00000000000002658
- MOKONE, G. G., M. P. SCHWELLNUS, T. D. NOAKES a M. COLLINS, 2006. The COL5A1 gene and Achilles tendon pathology. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports* [online]. **16**(1), 19-26 [cit. 2020-08-05]. ISSN 0905-7188. DOI 10.1111/j.1600-0838.2005.00439.x
- NIEMI, Anna-Kaisa a Kari MAJAMAA, 2005. Mitochondrial DNA and ACTN3 genotypes in Finnish elite endurance and sprint athletes. *European Journal of Human Genetics* [online]. **13**(8), 965-969 [cit. 2020-08-13]. ISSN 1018-4813. DOI 10.1038/sj.ejhg.5201438
- PABALAN, Noel, Phuntila THARABENJASIN, Suphawadee PHABABPHA a Hamdi JARJANAZI, 2018. Association of COL5A1 gene polymorphisms and risk of tendon-ligament injuries among Caucasians: a meta-analysis. *Sports Medicine - Open* [online]. **4**(1), 11 [cit. 2020-08-05]. ISSN 2199-1170. DOI 10.1186/s40798-018-0161-0

- PAPADIMITRIOU, Ioannis D., Alejandro LUCIA, Yannis P. PITSILADIS, et al., 2016. ACTN3 R577X and ACE I/D gene variants influence performance in elite sprinters: a multi-cohort study. *BMC Genomics* [online]. **17**(1) [cit. 2020-08-13]. ISSN 1471-2164. DOI 10.1186/s12864-016-2462-3
- PENG, Lei, Song JIN, Jiping LU, Chao OUYANG, Jiang GUO, Zhongyu XIE, Huiyong SHEN a Peng WANG, 2020. Association between growth differentiation factor 5 rs143383 genetic polymorphism and the risk of knee osteoarthritis among Caucasian but not Asian: a meta-analysis. *Arthritis Research & Therapy* [online]. **22**(1) [cit. 2020-10-04]. ISSN 1478-6362. DOI 10.1186/s13075-020-02306-9
- PETRILLO, Stefano, Umile Giuseppe LONGO, Katia MARGIOTTI, Vincenzo CANDELA, Caterina FUSILLI, Giacomo RIZZELLO, Alessandro DE LUCA a Vincenzo DENARO, 2020. Genetic factors in rotator cuff pathology: potential influence of col 5A1 polymorphism in outcomes of rotator cuff repair. *BMC Medical Genetics* [online]. **21**(1) [cit. 2020-08-12]. ISSN 1471-2350. DOI 10.1186/s12881-020-01022-0
- PETR, Miroslav, 2017. *Sportovní genomika: genetické determinanty pohybové činnosti*. Praha: Univerzita Karlova, Nakladatelství Karolinum, ISBN 978-80-246-3745-7.
- PICKERING, Craig a John KIELY, 2017. ACTN3: More than Just a Gene for Speed. *Frontiers in Physiology* [online]. **8** [cit. 2020-08-14]. ISSN 1664-042X. DOI 10.3389/fphys.2017.01080
- POSTHUMUS, Michael, Alison V. SEPTEMBER, Dion O'CUINNEAGAIN, Willem VAN DER MERWE, Martin P. SCHWELLNUS a Malcolm COLLINS, 2009. The COL5A1 Gene Is Associated With Increased Risk of Anterior Cruciate Ligament Ruptures in Female Participants. *The American Journal of Sports Medicine* [online]. **37**(11), 2234-2240 [cit. 2020-08-09]. ISSN 0363-5465. DOI 10.1177/0363546509338266
- POSTHUMUS, M, A V SEPTEMBER, M KEEGAN, D O'CUINNEAGAIN, W VAN DER MERWE, M P SCHWELLNUS a M COLLINS, 2009. Genetic risk factors for anterior cruciate ligament ruptures: COL1A1 gene variant. *British Journal of Sports Medicine* [online]. **43**(5), 352-356 [cit. 2020-08-11]. ISSN 0306-3674. DOI 10.1136/bjism.2008.056150
- RAHIM, Masouda, Andrea GIBBON, Malcolm COLLINS a Alison V. SEPTEMBER, 2019. Genetics of musculoskeletal soft tissue injuries: Current status, challenges, and future directions. *Sports, Exercise, and Nutritional Genomics* [online]. Elsevier, s. 317-339 [cit. 2020-10-28]. ISBN 9780128161937. DOI 10.1016/B978-0-12-816193-7.00015-4
- ROJANO-MEJÍA, David, Ramón M. CORAL-VÁZQUEZ, Leticia Cortes ESPINOSA, Guillermo LÓPEZ-MEDINA, María C. AGUIRRE-GARCÍA, Agustín CORONEL a Patricia CANTO, 2013. JAG1 and COL1A1 polymorphisms and haplotypes in relation to bone mineral density variations in postmenopausal Mexican-Mestizo Women. *AGE* [online]. **35**(2), 471-478 [cit. 2020-08-11]. ISSN 0161-9152. DOI 10.1007/s11357-011-9363-9
- ŘEZANINOVÁ, Jana, Kateřina DOPITOVÁ, Dagmar MOC KRÁLOVÁ a Lenka DOVRTĚLOVÁ, 2015. Problematika hypermobility ve sportu. *Studia sportiva* [online]. **9**(2), 70-76 [cit. 2020-09-10]. ISSN 1802-7679. DOI 10.5817/StS2015-2-6
- SEEMANN, P, 2005. Activating and deactivating mutations in the receptor interaction site of GDF5 cause symphalangism or brachydactyly type A2. *Journal of Clinical Investigation* [online]. **115**(9), 2373-2381 [cit. 2020-10-10]. ISSN 0021-9738. DOI 10.1172/JCI25118

- SCHEPER, Mark C., Birgit JUUL-KRISTENSEN, Lies ROMBAUT, Eugene A. RAMECKERS, Jeanine VERBUNT a Raoul H. ENGELBERT, 2016. Disability in Adolescents and Adults Diagnosed With Hypermobility-Related Disorders: A Meta-Analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* [online]. **97**(12), 2174-2187 [cit. 2020-09-09]. ISSN 00039993. DOI 10.1016/j.apmr.2016.02.015
- SCHLAGER, Angela, Kerstin AHLQVIST, Eva RASMUSSEN-BARR, Elisabeth Krefting BJELLAND, Ronnie PINGEL, Christina OLSSON, Lena NILSSON-WIKMAR a Per KRISTIANSOHN, 2018. Inter- and intra-rater reliability for measurement of range of motion in joints included in three hypermobility assessment methods. *BMC Musculoskeletal Disorders* [online]. **19**(1) [cit. 2021-04-18]. ISSN 1471-2474. DOI 10.1186/s12891-018-2290-5
- SIMMONDS, Jane V. a Rosemary J. KEER, 2007. Hypermobility and the hypermobility syndrome. *Manual Therapy* [online]. **12**(4), 298-309 [cit. 2020-09-09]. ISSN 1356689X. DOI 10.1016/j.math.2007.05.001
- SKORUPSKI, Paweł, Jarosław KRÓL, Julia STAREGA, Aneta ADAMIAK, Katarzyna JANKIEWICZ a Tomasz RECHBERGER, 2006. An α -1 chain of type I collagen Sp1-binding site polymorphism in women suffering from stress urinary incontinence. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [online]. **194**(2), 346-350 [cit. 2020-08-12]. ISSN 00029378. DOI 10.1016/j.ajog.2005.07.034
- SLÍPKA, Jaroslav a Zbyněk TONAR, 2018. *Základy histologie* [online]. 2. vydání. Praha: Univerzita Karlova, nakladatelství Karolinum, [cit. 2021-04-13]. ISBN 978-80-246-3934-5.
- SMÉKAL, David a Pavel KOLÁŘ. 2009. Hypermobilita. In: KOLÁŘ. *Rehabilitace v klinické praxi*. 1. vydání. Praha: Galén, 414-415 s. ISBN 978-80-7262-657-1.
- SMITS-ENGELSMAN, Bouwien, Mariëtte KLERKS a Amanda KIRBY, 2011. Beighton Score: A Valid Measure for Generalized Hypermobility in Children. *The Journal of Pediatrics* [online]. **158**(1), 119-123.e4 [cit. 2020-09-30]. ISSN 00223476. DOI 10.1016/j.jpeds.2010.07.021
- SPEER, Gábor, Péter SZENTHE, Janós P. KÓSA, Ádám G. TABÁK, Anikó FOLHOFFER, Peter FUSZEK, Károly CSEH a Péter LAKATOS, 2006. Myocardial infarction is associated with Sp1 binding site polymorphism of collagen type 1A1 gene. *Acta Cardiologica* [online]. **61**(3), 321-325 [cit. 2020-08-12]. ISSN 0001-5385. DOI 10.2143/AC.61.3.2014835
- STASTNY, Petr, Michal LEHNERT, Mark DE STE CROIX, et al., 2019. Effect of COL5A1, GDF5, and PPARA Genes on a Movement Screen and Neuromuscular Performance in Adolescent Team Sport Athletes. *Journal of Strength and Conditioning Research* [online]. **33**(8), 2057-2065 [cit. 2020-09-08]. ISSN 1064-8011. DOI 10.1519/JSC.00000000000003142
- STEPIEŃ-SŁODKOWSKA, Marta, Krzysztof FICEK, Mariusz KACZMARCZYK, et al., 2015. The Variants Within the COL5A1 Gene are Associated with Reduced Risk of Anterior Cruciate Ligament Injury in Skiers. *Journal of Human Kinetics* [online]. **45**(1), 103-111 [cit. 2020-08-08]. ISSN 1899-7562. DOI 10.1515/hukin-2015-0011
- STEPIEN-SŁODKOWSKA, Marta, Krzysztof FICEK, Paweł ZIETEK, Mariusz KACZMARCZYK, Wioletta LUBKOWSKA, Mirosława SZARK-ECKARDT a Paweł CIESZCZYK, 2017. Is the Combination of COL1A1 Gene Polymorphisms a Marker of Injury Risk? *Journal of Sport Rehabilitation* [online]. **26**(3), 234-238 [cit. 2020-08-11]. ISSN 1056-6716. DOI 10.1123/jsr.2015-0151

- TINKLE, Brad T. Symptomatic joint hypermobility, 2020. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* [online]. **34**(3) [cit. 2020-09-25]. ISSN 15216942. DOI 10.1016/j.berh.2020.101508
- TRINGALI, Cristina, Ilaria BRIVIO, Beatrice STUCCHI, Ilaria SILVESTRI, Raffaele SCURATI, Giovanni MICHIELON, Giampietro ALBERTI a Bruno VENERANDO, 2014. Prevalence of a characteristic gene profile in high-level rhythmic gymnasts. *Journal of Sports Sciences* [online]. **32**(14), 1409-1415 [cit. 2020-08-12]. ISSN 0264-0414. DOI 10.1080/02640414.2014.893371
- VAJNER, Luděk, Jiří UHLÍK a Václava KONRÁDOVÁ, 2018. *Lékařská histologie I.: cytologie a obecná histologie* [online]. 2., upravené vydání. Praha: Karolinum [cit. 2021-04-13]. ISBN 978-80-246-4107-2.
- VALLIS, Amy, Alison WRAY a Toby SMITH, 2015. Inter- and intra-rater reliabilities of the Beighton Score compared to the Contompasis Score to assess Generalised Joint Hypermobility. *MYOPAIN* [online]. **23**(1-2), 21-27 [cit. 2020-10-01]. ISSN 2470-8593. DOI 10.3109/10582452.2016.1140255
- VITART, Veronique, Goran BENČIĆ, Caroline HAYWARD, et al., 2010. New loci associated with central cornea thickness include COL5A1, AKAP13 and AVGR8. *Human Molecular Genetics* [online]. **19**(21), 4304-4311 [cit. 2020-08-08]. ISSN 1460-2083. DOI 10.1093/hmg/ddq349
- WALSH, Sean, Dongmei LIU, E. Jeffrey METTER, Luigi FERRUCCI a Stephen M. ROTH, 2008. ACTN3 genotype is associated with muscle phenotypes in women across the adult age span. *Journal of Applied Physiology* [online]. **105**(5), 1486-1491 [cit. 2020-08-13]. ISSN 8750-7587. DOI 10.1152/jappphysiol.90856.2008
- WARDEH, Amr, Tyson JACKSON, Beverly NELSON, Carl ERNST, Jean-François THÉROUX, Walla AL-HERTANI, Andrew K. SOBERING a Mary C. MAJ, 2018. Identification of a de novo case of COL5A1 -related Ehlers-Danlos syndrome in an infant in the West Indies leading to improved targeted clinical care. *Clinical Case Reports* [online]. **6**(11), 2256-2261 [cit. 2020-08-06]. ISSN 20500904. DOI 10.1002/ccr3.1873
- WHITEHEAD, Noah A., Khalid D. MOHAMMED a Mark L. FULCHER, 2018. Does the Beighton Score Correlate With Specific Measures of Shoulder Joint Laxity? *Orthopaedic Journal of Sports Medicine* [online]. **6**(5) [cit. 2020-09-30]. ISSN 2325-9671. DOI 10.1177/2325967118770633
- YANG, Nan, Daniel G. MACARTHUR, Jason P. GULBIN, Allan G. HAHN, Alan H. BEGGS, Simon EASTEAL a Kathryn NORTH, 2003. ACTN3 Genotype Is Associated with Human Elite Athletic Performance. *The American Journal of Human Genetics* [online]. **73**(3), 627-631 [cit. 2020-08-13]. ISSN 00029297. DOI 10.1086/377590
- ZEMPO, Hirofumi, Noriyuki FUKU, Haruka MURAKAMI a Motohiko MIYACHI, 2016. The Relationship Between Alpha-Actinin-3 Gene R577X Polymorphism and Muscle Flexibility. *Juntendo Medical Journal* [online]. **62**(Suppl.1), 118-118 [cit. 2020-08-14]. ISSN 2187-9737. DOI 10.14789/jmj.62.s118
- ZHANG, Sujie, Juan WANG, Hongliang JI, Helei JIA a Dongsheng GUAN, 2019. Interaction between GDF5 gene polymorphisms and environment factors increased the risk of knee osteoarthritis: a case-control study. *Bioscience Reports* [online]. **39**(2) [cit. 2020-10-04]. ISSN 0144-8463. DOI 10.1042/BSR20182423

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1. Ultrastruktura kolagenového vlákna (Převzato a upraveno ze Slípka a Tonar, 2017, s. 52)	13
Obrázek 2. Beighton score (Převzato a upraveno z Tinkle, 2020)	17
Obrázek 3. Hospital del Mar criteria (Převzato a upraveno z Bulbena et al., 2007)	19
Obrázek 4. Zkouška předklonu (Převzato a upraveno z Janda, 2004)	20
Obrázek 5. Vliv polymorfismu rs12722 genu COL5A1 na mechanické vlastnosti měkkých tkání (Převzato a upraveno z Collins a Posthumus, 2011)	24
Obrázek 6. Asociace genu ACTN3 (Převzato a upraveno z Pickering a Kiely, 2017) .	27
Obrázek 7. Ilustrační obrázek vyšetření probanda č. 6 dle Beighton score (archiv autora)	45
Obrázek 8. Ilustrační obrázek vyšetření hyperextenze v 1. metatarsofalangovém kloubu u probanda č. 6 (archiv autora)	46

SEZNAM GRAFŮ

Graf 1. Souhrnné znázornění průměrů mediánů modifikovaných skóre hypermobility dle zastoupení jednotlivých genotypů.....	49
---	----

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1. Souhrn antropometrických údajů dobrovolníků.....	44
Tabulka 2. Výsledky vyšetření hypermobility dle jednotlivých testovacích systémů ..	47
Tabulka 3. Modifikované výsledky vyšetření hypermobility.....	47
Tabulka 4. Souhrn konkrétních variant polymorfismů jednotlivých účastníků výzkumu	48
Tabulka 5. Modifikované skóre hypermobility dle zastoupení jednotlivých genotypů	49

SEZNAM PŘÍLOH

Příloha 1. Dotazník pro účastníky výzkumu (Text).....	77
Příloha 2. Výsledky vyšetření hypermobility dle Jandy (Tabulka)	78
Příloha 3. Výsledky vyšetření hypermobility dle Beighton score (Tabulka)	79
Příloha 4. Výsledky vyšetření hypermobility dle Contompasis score (Tabulka)	80
Příloha 5. Výsledky vyšetření hypermobility dle Hospital del Mar criteria – 1. část (Tabulka).....	81
Příloha 6. Výsledky vyšetření hypermobility dle Hospital del Mar criteria - 2. část (Tabulka).....	82
Příloha 7. Tabulka pro přepočítání výsledků vyšetření hypermobility (Tabulka)	83
Příloha 8. Výskyt genotypů a alel ve sledovaném vzorku probandů (Tabulka)	83
Příloha 9. Informovaný souhlas pacienta (Text).....	84

PŘÍLOHY

Dotazník pro účely bakalářské práce „Vliv specifických genů na hypermobilitu“

Jméno:

Výška:

Váha:

Dominantní ruka: levá / pravá

Prosím, stručně odpovzte na následující otázky:

- 1) Léčíte se aktuálně s nějakým onemocněním? (vypište)
- 2) Podstoupil/a jste v minulosti nějakou operaci? (vypište)
- 3) Stal se Vám v minulosti nějaký úraz? (vypište)
- 4) Užíváte nějaké léky? (vypište)
- 5) Jaké je Vaše zaměstnání?
- 6) Trpíte častými bolestmi pohybového aparátu? Pokud ano, co Vás bolí?
- 7) Provozujete nějaký sport? (co, jak často, doba tréninku...)
- 8) Provádíte pravidelně nějakou formu strečinku? (typ strečinku, jak často...)
- 9) Tvoří se Vám snadno modřiny i po minimálním traumatu? (ano x ne)

Příloha 1. Dotazník pro účastníky výzkumu (Text)

proband č.	RH		Š		ZpP		ZIP	EL	SR	SP	P	Ú		SnP	celkem (0-14)
	L	P	L	P	L	P						L	P		
1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	1	1	7
2	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	1	0	0	1	6
3	0	0	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1	6
4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	13
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	4
6	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	1	1	1	7
7	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	3
8	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	3
9	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	14
10	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	12
11	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	1	1	6
12	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	11
13	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	1	4
14	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	1	8
15	0	0	1	1	0	0	1	1	1	0	0	1	1	0	7

Příloha 2. Výsledky vyšetření hypermobility dle Jandy (Tabulka)

* RH – rotace hlavy; Š – šála; ZpP – zapažené paže; ZIP – založené paže; EL – extendované lokty; SR – sepjaté ruce; SP – sepjaté prsty; P – předklon; Ú – úklon; SnP – sed na patách

proband č.	palec		5. metakarp (°)		loket (°)		koleno (°)		předklon	celkem (0-9)
	L	P	L	P	L	P	L	P		
1	BK	BK	70	70	10	10	5	5	ano	3
2	K	K	120	75	5	5	5	5	ne	3
3	BK	K	60	55	5	5	10	10	ne	3
4	K	K	70	70	15	10	10	10	ano	7
5	BK	BK	75	70	0	0	5	5	ne	0
6	K	K	80	80	10	10	10	5	ne	5
7	BK	BK	60	60	15	10	5	5	ne	2
8	BK	BK	80	80	10	5	5	5	ne	1
9	K	K	110	105	15	15	10	10	ano	9
10	K	K	80	80	10	10	5	5	ne	4
11	BK	K	70	75	10	10	10	10	ne	5
12	K	K	85	80	15	15	10	10	ano	7
13	BK	BK	65	65	5	0	10	10	ne	2
14	K	K	80	80	10	5	5	5	ano	4
15	K	BK	75	75	10	10	10	10	ne	5
průměrná hodnota	-	-	78,67	74,67	9,67	8,00	7,67	7,33	-	4,2
směrodatná odchylka	-	-	16,07	11,03	4,27	4,40	2,49	2,49	-	-

Příloha 3. Výsledky vyšetření hypermobility dle Beighton score (Tabulka)

* BK – bez kontaktu; K – kontakt

proband č.	palec (°)		5. metakarp (°)		loket (°)		koleno (°)		calcaneus (°)		předklon	celkem (2-70)
	L	P	L	P	L	P	L	P	L	P		
1	30	30	70	70	10	10	5	5	2	2	D	30
2	10	20	120	75	5	5	5	5	3	5	CP	37
3	40	25	60	55	5	5	10	10	0	2	-	28
4	25	20	70	70	15	10	10	10	1	1	Z	39
5	30	30	75	70	0	0	5	5	2	2	ŠP	24
6	20	20	80	80	10	10	10	5	4	4	ŠP	38
7	35	30	60	60	15	10	5	5	0	0	-	26
8	40	35	80	80	10	5	5	5	2	2	ŠP	26
9	10	10	110	105	15	15	10	10	3	3	Z	51
10	20	20	80	80	10	10	5	5	1	2	-	30
11	30	25	70	75	10	10	10	10	2	2	CP	35
12	15	15	85	80	15	15	10	10	3	3	D	44
13	30	30	65	65	5	0	10	10	0	1	-	26
14	20	20	80	80	10	5	5	5	2	2	D	32
15	25	30	75	75	10	10	10	10	1	2	-	32
průměrná hodnota	25,33	23,67	78,67	74,67	9,67	8,00	7,67	7,33	1,73	2,20	-	33,1
směrodatná odchylka	9,21	6,18	16,07	11,03	4,27	4,40	2,49	2,49	1,18	1,17	-	-

Příloha 4. Výsledky vyšetření hypermobility dle Contompasis score (Tabulka)

*ŠP – špičky prstů; CP – celé prsty; D – dlaně; Z – zápěstí

proband č.	palec (mm)		5. metakarp (°)		loket (°)		rameno (°)		kyčel (°)	
	<i>L</i>	<i>P</i>	<i>L</i>	<i>P</i>	<i>L</i>	<i>P</i>	<i>L</i>	<i>P</i>	<i>L</i>	<i>P</i>
1	-20	-18	70	70	10	10	80	80	60	70
2	8	2	120	75	5	5	65	75	35	40
3	-23	0	60	55	5	5	60	60	40	50
4	0	2	70	70	15	10	70	70	55	50
5	-24	-24	75	70	0	0	35	40	50	60
6	2	2	80	80	10	10	30	30	45	50
7	-28	-26	60	60	15	10	40	40	45	45
8	-32	-29	80	80	10	5	60	60	40	40
9	15	16	110	105	15	15	80	85	50	50
10	1	1	80	80	10	10	45	45	50	55
11	-9	2	70	75	10	10	40	40	40	40
12	4	4	85	80	15	15	75	75	45	45
13	-24	-23	65	65	5	0	50	50	40	45
14	1	2	80	80	10	5	65	60	35	35
15	-20	-23	75	75	10	10	70	70	50	45
průměrná hodnota	-9,93	-7,47	78,67	74,67	9,67	8,00	57,67	58,67	45,33	48,00
směrodatná odchylka	14,61	13,98	16,07	11,03	4,27	4,40	16,01	16,48	6,94	8,52

Příloha 5. Výsledky vyšetření hypermobility dle Hospital del Mar criteria – 1. část (Tabulka)

proband č.	koleno		patela		kotník (°)		5. metatars (°)		ekchymózy		celkem (0-20)
	L	P	L	P	L	L	P	L	P	L	
1	K	K	-	-	30	25	75	80	-	-	6
2	BK	BK	-	-	25	20	85	85	-	-	3
3	BK	BK	-	-	30	35	85	85	-	-	1
4	K	K	-	-	35	30	85	95	-	-	7
5	BK	BK	-	-	30	30	75	80	-	-	0
6	BK	BK	-	-	30	30	85	90	-	-	5
7	BK	BK	-	-	35	40	95	100	-	-	4
8	K	K	-	-	35	35	85	85	-	-	3
9	K	K	-	-	50	50	110	110	-	-	13
10	BK	BK	-	-	30	35	90	80	-	-	5
11	K	K	-	-	40	40	70	70	-	-	6
12	K	K	-	-	45	45	100	100	-	-	8
13	K	K	-	-	30	30	90	90	-	-	4
14	BK	BK	-	-	25	25	75	80	-	-	3
15	K	K	-	-	35	30	80	85	-	-	5
průměrná hodnota	-	-	-	-	33,67	33,33	85,67	87,67	-	-	4,9
směrodatná odchylka	-	-	-	-	6,70	7,67	10,14	9,81	-	-	-

Příloha 6. Výsledky vyšetření hypermobility dle Hospital del Mar criteria - 2. část (Tabulka)

*BK – bez kontaktu; K – kontakt

Škála	Rozsah	Počet stupňů ve škále	Hodnota pro přepočítání
dle Jandy	(0-14)	15	0,652174
Beighton score	(0-9)	10	0,434783
Contompasis score	(2-70)	69	3
Hospital del Mar criteria	(0-20)	21	0,913043
průměr	-	28,75	-
medián	17	-	-
Přepočítáno na 23 stupňů v každé škále (0-22)			

Příloha 7. Tabulka pro přepočítání výsledků vyšetření hypermobility (Tabulka)

Genotyp	<i>COL5A1</i>	CC 4 (26,7 %)	CT 6 (40,0 %)	TT 5 (33,3 %)
	<i>ACTN3</i>	RR 5 (33,3 %)	RX 9 (60,0 %)	XX 1 (6,7 %)
	<i>COL1A1</i>	CC 9 (60,0 %)	AC 5 (33,3 %)	AA 1 (6,7 %)
	<i>GDF5</i>	CC 6 (40,0 %)	CT 4 (26,7 %)	TT 5 (33,3 %)
Alela	<i>COL5A1</i>	C 14 (46,7 %)	T 16 (53,3 %)	
	<i>COL1A1</i>	C 23 (76,7 %)	A 7 (23,3 %)	
	<i>ACTN3</i>	R 19 (63,3 %)	X 11 (36,7 %)	
	<i>GDF5</i>	C 16 (53,3 %)	T 14 (46,7 %)	

Příloha 8. Výskyt genotypů a alel ve sledovaném vzorku probandů (Tabulka)

Informovaný souhlas pacienta

Svým podpisem níže potvrzuji, že jsem byl/a srozuměn/a s tím, že pro mě neplynou žádná rizika pojící se s účastí v tomto výzkumu. Rozumím, že tato bakalářská práce se zabývá zkoumáním hypermobility v souvislosti se specifickými geny. Souhlasím s účastí v tomto výzkumu a s anonymním zpracováním výsledků vyšetření hypermobility a výsledků genetické analýzy i s jejich publikací pro účely této práce. Rozumím, že mám právo klást otázky a ze studie mohu kdykoliv odstoupit i bez udání důvodu.

Pan/Paní: _____

Datum narození: _____

Podpis: _____

Datum: _____

Kontaktní osoba: _____

Podpis: _____

Datum: _____

Příloha 9. Informovaný souhlas pacienta (Text)