

ABSTRAKT

Přední segment oka zahrnuje oční víčka, řasy a slzný film, rohovku, spojivku, duhovku, zornici, řasnaté tělísko, komorový úhel a oční čočku. Katarakta (neboli zákal oční čočky) a dysgeneze předního segmentu oka jsou značně heterogenní skupinou onemocnění, která jsou z velké části monogenně dědičná.

Hlavním cílem této disertační práce byla molekulárně genetická analýza 51 pacientů z 23 rodin s kataraktami a dysgenezemi předního segmentu oka, přičemž byla použita řada moderních i konvenčních metod, jako např. sekvenování nové generace, přímé sekvenování, bioinformatické a funkční analýzy včetně sestřihových vektorů.

Identifikovali jsme 24 kauzálních variant v kódujících, nekódujících i regulačních oblastech genů *PAX6*, *FTL*, *FOXC1*, *PITX2*, *FOXE3* a *CHRD1*. Potvrdili jsme roli varianty n.37C>T v *MIR204* na vzniku chorioretinální dystrofie variabilně asociované s kolobomem duhovky, časně manifestující kataraktou a kongenitálním glaukomem. Pomocí sestřihového vektoru byl prokázán patogenní efekt dvou nekódujících variant v genu *PAX6* na sestřih pre-mRNA, vedoucí k vynechání exonů z kódující sekvence.

Výsledky této práce napomohly ustanovit molekulární diagnózu u řady pacientů, což následně umožnilo zlepšit poradenství pacientům a jejich příbuzným z hlediska prognózy ztráty zrakových funkcí a rizika vzniku sekundárního glaukomu.

Klíčová slova: molekulárně-genetická analýza, dysgeneze předního segmentu oka, sekvenování nové generace, nové kauzální varianty, katarakta