

SHRNUTÍ

Práce je zaměřena na tři závažné choroby podmíněné jedinečným mutačním mechanismem - expanzí krátkých tandemových repetic. Syndrom fragilního chromozómu X je nejčastější příčinou X-vázané mentální retardace. Myotonické dystrofie typu 1 a 2 jsou nejčastějšími muskulárními dystrofiemi u dospělých. Práce shrnuje poznatky získané na velkých souborech pacientů shromážděných v rámci rutinní DNA diagnostiky těchto chorob. Byla zavedena široká paleta metod pro co nejrychlejší a nejpřesnější detekci expanzí, zejména rychlá fluorescenční PCR, TP-PCR a RP-PCR. Jako alternativní a doplňující metoda je stále využíván Southernův blot. Na základě získaných zkušeností a doporučení EMQN byl navržen optimální diagnostický protokol spočívající na promyšlené kombinaci těchto metod. Záchyt syndromu fragilního chromozómu X v souboru 1880 pacientů a jejich příbuzných indikovaných na testování FXS byl 4,5%. Ve shodě s literaturou byly pozorovány typické zákonitosti intergeneračního přenosu alel genu *FMRI*. Jedna pacientka s plným projevem FXS měla přednostní inaktivaci druhého chromozómu X postiženého intersticiální delecí. U dvou pacientů s FXS byly popsány zvláštní koincidence s karyotypem 47,XYY. V rodinách s FXS byl identifikován jeden pacient s jistým a jedna pacientka s možným onemocněním FXTAS. Další pacient byl nalezen v dalším souboru 256 ataktických pacientů starších 45 let. Tam byla též identifikována žena s Friedreichovou ataxií a současným nálezem premutace FXS.

V souboru 675 pacientů indikovaných na testování genů *DMPK* a *ZNF9* bylo identifikováno 87 rodin s DM1 a 42 rodin s DM2. DM2 tedy tvoří významnou část (přibližně 1/3) myotonických dystrofií v regionu Čech. Práce popisuje též identifikaci pacientů s homozygotní mutací v genech *DMPK* a *ZNF9*. Nejvýznamnějším nálezem je identifikace sekvenčních přerušení v repetici CTG v genu *DMPK*, která jsme popsali u pacientů s DM1 jako první na světě. Tato přerušení jsme odhalili u téměř 5% rodin s DM1. Lokalizace i typ přerušení se v intergeneračních přenosech výrazně měnily. Fenotyp pacientů odpovídal klasické DM1, avšak příznaky byly někdy mírnější. Přerušení byla identifikována i u 2 pacientů s intermediálními alelami, avšak jejich vliv na fenotyp zůstává nejasný. Repetice CTG v genu *DMPK* tedy nemusí být vždy čistá, a nečistoty mohou ovlivnit stabilitu alel a možná i fenotyp pacientů podobně, jak tomu je u jiných expanzních chorob.