

Neurofibromatóza typu 1 (NF1, MIM 162200) je autozomálně dominantní onemocnění s incidencí 1:3000 živě narozených dětí, vyvolávající multisystémové postižení organismu a častý výskyt nádorů centrálního a periferního nervového systému 1. Rozvoj nádorů je u NF1 podmíněn inaktivací tumor supresorového genu NF1 zárodečnými mutacemi a následnou deregulací buněčné proliferace 2. Mutační analýza genu NF1 je ztížena několika pseudogeny, značnou velikostí genu, absencí mutačních hotspotů a širokým spektrem typů mutací. Z důvodu nejasné korelace genotypu s fenotypem je predikce průběhu onemocnění obtížná a doposud byly popsány pouze dvě mutace specificky ovlivňující fenotyp pacientů 3,4. Tato disertační práce je komentovaným souborem šesti publikací věnujících se společnému tématu NF1. Publikace 1 a 6 se věnují problematice mutační analýzy genu NF1 v populaci 67 českých pacientů s NF1. Jsou zde prezentovány genotypy a spektra kauzálních mutací doplněná o fenotyp pacientů a srovnání výtěžnosti vyšetřovacích metod. U probandů s nalezenou kauzální mutací byl vyšetřením rodinných příslušníků posouzen sporadický nebo familiární výskyt onemocnění. Tato analýza vedla k závěru, že před zavedením rutinních vyšetřovacích metod mohl být odhad počtu sporadických případů NF1 z důvodu přehlédnutí mírného fenotypu u příbuzných nadhodnocen (publikace 4). Z nalezených 51 kauzálních mutací všech typů bylo 33 mutací popsáno nově, přičemž nebyla zaznamenána žádná asociace mezi genotypem a fenotypem pacientů. Podobně nebyl u případů se somatickým mozaicismem nalezen žádný významný rozdíl v manifestaci znaků NF1. V publikacích 2 a 5 jsou detailně popsány atypické fenotypy související s NF1. Popisujeme zde pacientku s tzv. syndromem střední aorty, u které jsme porovnali variabilitu manifestace znaků ve srovnání s dalšími pacienty s NF1 (publikace 2). Společným rysem dalších dvou kazuistik (publikace 5) je idiopatická stenóza akveduktu spojená s poruchou vývoje řeči.