

Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

Mentální retardace v klinické genetice

Bakalářská práce

# ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Kateřina Matoušová**  
Osobní číslo: **C18257**  
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**  
Studijní obor: **Zdravotní laborant**  
Téma práce: **Mentální retardace v klinické genetice**  
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

## Zásady pro vypracování

- 1) Vypracujte literární rešerši o mentální retardaci z pohledu klinické genetiky.
- 2) Charakterizujte mentální retardace, zohledněte mentální retardace vrozené i získané, vysvětlete etiopatogenezi mentální retardace se zaměřením na genetickou podstatu.
- 3) Rozvedte metodické postupy molekulárně genetické diagnostiky.
- 4) Zohledněte současné a výzkumné možnosti v laboratorní diagnostice, nastiňte strategii cílené léčby onemocnění.
- 5) Pro vytvoření kompilačního textu využijte elektronických vědeckých databází, jako jsou např. *NCBI Pubmed*, *ScienceDirect*, *Web of Science*, *Scopus*, apod. Jako zdroje využijte zejména odborné články publikované v recenzovaných zahraničních časopisech.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**  
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**  
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Lucie Stříbrná, Ph.D.**  
Katedra biologických a biochemických věd  
Konzultant bakalářské práce: **Mgr. Markéta Gančarčíková**  
Katedra porodní asistence a zdravotně sociální práce  
Datum zadání bakalářské práce: **18. prosince 2020**  
Termín odevzdání bakalářské práce: **2. července 2021**

L.S.

---

**prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.**  
děkan

---

**prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D.**  
vedoucí katedry

Prohlašuji:

Práci s názvem „**Mentální retardace v klinické genetice**“ jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury. Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 16. 7. 2021

Kateřina Matoušová v. r.

## **PODĚKOVÁNÍ**

Tímto bych ráda poděkovala své vedoucí bakalářské práce paní Mgr. Lucii Stříbrné Ph.D. za ochotu, přátelský přístup a poskytnuté cenné rady. Ráda bych zde také poděkovala Mgr. Markétě Gančarčíkové za rady, pomoc s výběrem tématu a shovívavost při tvorbě této práce a také bych chtěla poděkovat své rodině za podporu v průběhu mého studia.

## **ANOTACE**

Bakalářská práce se zabývá problematikou mentální retardace, její charakteristikou, výskytem v moderní populaci a příčinami jejího vzniku se zaměřením na genetickou podstatu. Dále se v práci popisuje klinická a molekulárně genetická diagnostika mentálních retardací a v neposlední řadě se věnuje i možné léčbě či zkvalitnění života u takto postižených jedinců.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

gen, chromosom, mentální retardace, nespecifická X-vázaná mentální retardace, mutace, syndrom, dědičnost, diagnostika

## **TITLE**

Mental retardation in clinical genetics

## **ANNOTATION**

The work deals with the issue of mental retardation, its characteristics, occurrence in the modern population and the causes of its origin, focusing on genetic nature. It also deals with its molecular genetic diagnosis and possible treatment.

## **KEYWORDS**

gene, chromosome, mental retardation, nonspecific X-linked mental retardation, mutation, syndrome, heredity, diagnostic

# OBSAH

SEZNAM ILUSTRACÍ .....	8
SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK .....	9
ÚVOD .....	10
1    MENTÁLNÍ RETARDACE .....	11
1.1    Definice onemocnění .....	11
1.2    Incidence a prevalence .....	12
1.3    Etiopatogeneze .....	13
1.3.1    Genetické příčiny .....	13
1.3.2    Infekce .....	15
1.3.3    Další faktory .....	17
1.4    Dědičnost .....	18
1.4.1    Autosomálně dominantní dědičnost .....	18
1.4.2    Autosomálně recesivní dědičnost .....	18
1.4.3    X-vázaná onemocnění .....	19
2    NESPECIFICKÁ X-VÁZANÁ MENTÁLNÍ RETARDACE .....	21
2.1    Geny spojené s nespecifickou XLMR .....	21
2.1.1    Geny nacházející se na krátkém rameni chromozomu X .....	22
2.1.2    Geny nacházející se na dlouhém rameni chromozomu X .....	24
3    KLINICKÁ DIAGNOSTIKA .....	28
3.1    Kvantitativní fluorescenční polymerázová řetězová reakce (QF-PCR) .....	28
3.2    Fluorescenční <i>in situ</i> hybridizace (FISH) .....	29
3.3    Metoda array CGH .....	31
3.4    Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) .....	32
3.5    Sekvenování nové generace (NGS) .....	34
4    LÉČBA .....	35
ZÁVĚR .....	37
LITERATURA .....	39

## SEZNAM ILUSTRACÍ

<b>Obrázek 1</b> – Přehled CNV popsaných ve studiích genomových mikročipů asociovaných s MR ....	14
<b>Obrázek 2</b> – Rodokmen rodiny s MR s mutací v genu ANKH na recesivní alele .....	19
<b>Obrázek 3</b> – Rodokmen rodiny s MR s detekovanou delecí v genu IL1RAPL1 .....	20
<b>Obrázek 4</b> – Chromozom X s vyznačenými geny nespecifické XLMR .....	21
<b>Obrázek 5</b> – Mikroduplikace oblasti Xp22.31 zachycená metodou array-CGH, vizualizace v programu Agilent Cytogenomics software .....	24
<b>Obrázek 6</b> – Výsledný Elektroferogram metody QF-PCR pacienta s trisomií 18 .....	28
<b>Obrázek 7</b> – Výsledný Elektroferogram metody QF-PCR pacienta s trisomií 21 .....	29
<b>Obrázek 8</b> – Částečný karyogram barvený G-pruhováním (A, C) a terminální delece 5p nalezená metodou FISH (B, D) .....	30
<b>Obrázek 9</b> – Mikroduplikace oblasti 22q11.21 zachycená metodou array CGH.....	32
<b>Obrázek 10</b> – Výsledný elektroferogram trisomie X a 21. chromozomu zachycený technikou MLPA .....	33



## SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

Array-CGH	Komparativní genomová hybridizace na biočipech
CMV	Cytomegalovirus
CNS	Centrální nervová soustava
CNV	Změny v počtu kopií (z angl. <i>Copy Number Variants</i> )
DNA	Deoxyribonukleová kyselina
FISH	Fluorescenční <i>in situ</i> hybridizace
GDP	Guanosindifosfát
GTP	Guanosintrifosfát
IQ	Intelligenční kvocient
kol.	Kolektiv
MLPA	Mnohonásobná amplifikace závislá na ligaci sond (z angl. <i>Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification</i> )
MR	Mentální retardace
mRNA	Mediátorová ribonukleová kyselina
NGS	Sekvenování nové generace (z angl. <i>Next Generation Sequencing</i> )
PDZ doména	Typ proteinové strukturní domény
QF-PCR	Kvantitativní fluorescenční polymerázová řetězová reakce
RNA	Ribonukleová kyselina
TORCH	Skupina nitroděložních infekcí
tRNA	Transferová ribonukleová kyselina
XLMR	X-vázaná mentální retardace (z angl. <i>X-linked mental retardation</i> )

## ÚVOD

Předložená bakalářská práce řeší komplexně téma mentální retardace, tedy intelektuální poruchy, která přetíná hranice rasy, etnika, vzdělání, společnosti a ekonomického zázemí. Mentálně postižení jsou jednou z nejpočetnějších skupin mezi všemi zdravotně hendikepovanými, a i když se odhady prevalence lehce liší, tvoří okolo 3 % populace. Díky tomu je v posledních desetiletích tato intelektuální porucha středem zájmu spousty odborníků z oblastí genetiky, neurologie, epidemiologie, psychologie a řady dalších lékařských specializací.

Úvodní oddíl práce prezentuje charakteristiku mentální retardace, a to z hlediska rozdělení do 4 stupňů dle vážnosti mentálního postižení. Dále také řeší incidenci a prevalenci této intelektuální poruchy, příčiny jejího vzniku, což je důležité k pochopení fenotypického vyjádření, a především k diagnostice samotné nemoci. Další část bakalářské práce se zabývá mentální retardací z genetického pohledu, je zde rozebrána možná dědičnost této poruchy se zaměřením na X-vázanou nespecifickou mentální retardaci, u které jsou rozebrány i jednotlivé mutace kauzálních genů, které jsou považovány za příčinu jejího vzniku.

Dále jsou v práci rozebrány nejčastěji používané metody molekulárně genetické diagnostiky, a to s příklady možných patologických nálezů. Závěr práce je věnován problematice léčby mentální retardace, tedy především působení na behaviorální a neurologické poruchy, které mentální retardaci doprovázejí.

# 1 MENTÁLNÍ RETARDACE

## 1.1 Definice onemocnění

Mentální retardace (MR) je onemocnění nervové soustavy spojené s poruchou intelektu, pro které jsou typické stavy zastaveného nebo neúplného duševního vývoje. Tyto stavy se začínají projevovat během vývojového období dítěte a jsou charakterizovány zaostalostí či neschopností provádět určité dovednosti v porovnání s dovednostmi, které ovládají mentálně zdraví vrstevníci dítěte. U jedince s mentální retardací dochází k významnému omezení adaptivního fungování jedince v jeho sociálním prostředí. Tato porucha intelektu totiž postihuje všechny složky inteligence, jako jsou motorické, řečové, kognitivní a sociální schopnosti (WHO, 2021).

Právě postižení intelektu určuje i stupeň mentální retardace. Rozlišujeme čtyři základní stupně této nemoci, od lehké, střední, těžké až po hlubokou mentální retardaci. U lehké MR se IQ pohybuje v rozmezí 50–69. Toto rozmezí fyziologicky odpovídá věku 9 až 12 let a díky tomu se ve spoustě případů tento lehký stupeň MR diagnostikuje v mladším školním věku, hlavně díky obtížím při školní výuce. Retardace se tedy stává zřejmou až při řešení složitějších úkolů a situací. Mnoho dospělých lidí trpících tímto lehkým stupněm MR je schopna úspěšně udržovat sociální vztahy, pracovat a být přínosem pro společnost. Pod tento stupeň retardace patří diagnózy jako lehká slabomyslnost (oligofrenie) a lehká mentální subnormalita (Shea, 2012; WHO, 2021).

Stupeň mentální retardace na úrovni hodnot IQ od 35 až 49 je označován jako střední. Mentálně zdravý člověk má tyto hodnoty IQ mezi šesti až devíti lety. Pro střední stupeň MR je charakteristické zřetelné opoždění vývoje v dětství, tedy zpomalený vývoj pohybu a retardovaný vývoj řeči. Mnozí si však v průběhu let dokáží osvojit schopnosti splňující určitou hranici nezávislosti a soběstačnosti. Mohou si osvojit dostačující slovní zásobu pro běžné dorozumívání a řadu školních dovedností převážně ze základních škol praktických a navazujících praktických škol. V dospělosti je u lidí s touto nemocí zapotřebí podpora k činnosti ve společnosti a podpora k práci na různých stupních, k tomuto slouží například chráněné dílny a další programy podporovaného zaměstnání. Střední MR zahrnuje střední slabomyslnost a imbecilitu (Shea, 2012; WHO, 2021).

Dalším stupněm je těžká mentální retardace. Pro tento stupeň už je nutná trvalá podpora, jelikož je zde značný pohybový deficit a neschopnost se naučit mluvit. Pro toto onemocnění je charakteristické IQ v rozmezí od 20 do 34 a patří sem diagnózy idioimbecilita a těžká mentální subnormalita. Nejtěžším stupněm mentální retardace je retardace hluboká. Toto označení zahrnuje hlubokou oligofrenii a idiocii. Pro toto onemocnění je typická hodnota IQ do 20, což je fyziologicky hodnota IQ patřící dítěti do tří let věku. Proto je u tohoto stupně retardace typická závislost na pomoci při základních lidských potřebách jako je pohyb, hygienické potřeby a komunikace (WHO, 2021).

## 1.2 Incidence a prevalence

Určování incidence a prevalence u mentální retardace je problematické. A to zejména díky rozdílům ve výsledcích v závislosti na použitých metodách. Další velmi častou problematikou je opožděná diagnostika nemoci u mírnějších případů, tedy spousta jedinců s mentální retardací je diagnostikována později díky opožděnému vývoji, přičemž s vysokou pravděpodobností trpí touto nemocí od narození, zatímco jiné případy jsou diagnostikovány prenatalně či ihned po narození. Mezi nejčastější diagnostické metody patří konvenční cytogenetická analýza nebo biočipová technologie komparativní genomové hybridizace, které patří mezi metody první volby v prenatalní a postnatalní diagnostice. Dalšími faktory znemožňujícími určit počty nemocných jedinců jsou předčasná úmrtí u některých závažných případů nebo vynechání mírných případů ze servisních registrů během dospělosti (McDermott, 2007).

Nejlepší odhady prevalence těžších stupňů mentální retardace (zhruba ekvivalentní k IQ menší než 50) ve vyspělých zemích naznačují výskyt mezi 3 a 4 na 1000 osob. Mírnější formy retardace (zhruba ekvivalentní IQ 50–70) jsou obvykle odhadovány na 2–3 osoby na 100 lidí, ale existují důkazy, že v zemích s obzvláště vysokou životní úrovní a kvalitním zdravotnictvím, sociálními a vzdělávacími službami, může být výskyt podstatně nižší (Hagberg, 1981).

Prevalencí mentální retardace v rozvojových zemích se zabývaly ve svých studiích Hasan (1981) a Narayanan (1981). Podle nich se zdá pravděpodobné, že míra mentální retardace ve všech úrovních závažnosti je přinejmenším stejná v rozvojových zemích jako v zemích vyspělých. Příčinné faktory mentální retardace, jako jsou zejména podvýživa, infekce a nedostatečná perinatální péče, jsou v rozvojových zemích sice čtenější, ovšem nižší úroveň zdravotní péče téměř jistě vede k vyšší míře úmrtnosti u těžce a středně mentálně

retardovaných, zejména v prvních letech života. V rozvojových zemích je ovšem nutné počítat s problémovými faktory jakými jsou méně přesné údaje o počtech obyvatel a nepřesnosti v diagnostice mentální retardace.

Ovšem jak již bylo výše uvedeno, díky různorodosti použitých metod, a také v závislosti na zkoumané populaci, se výsledky dalších studií lehce liší, ale pohybují se od 1 do 10 % (Croen, 2001; Kiely, 1987; Massey, 1995; McLaren, 1987; Roeleveld, 2008).

Pokud jde o genderové porovnání počtů MR u mužů a žen, studie mutací genů vázaných na X chromozom dokázaly, že je mentální retardace častější u mužů než u žen, což se připisuje právě četným genovým mutacím na X chromozomu (Chelly, 2001).

### **1.3 Etiopatogeneze**

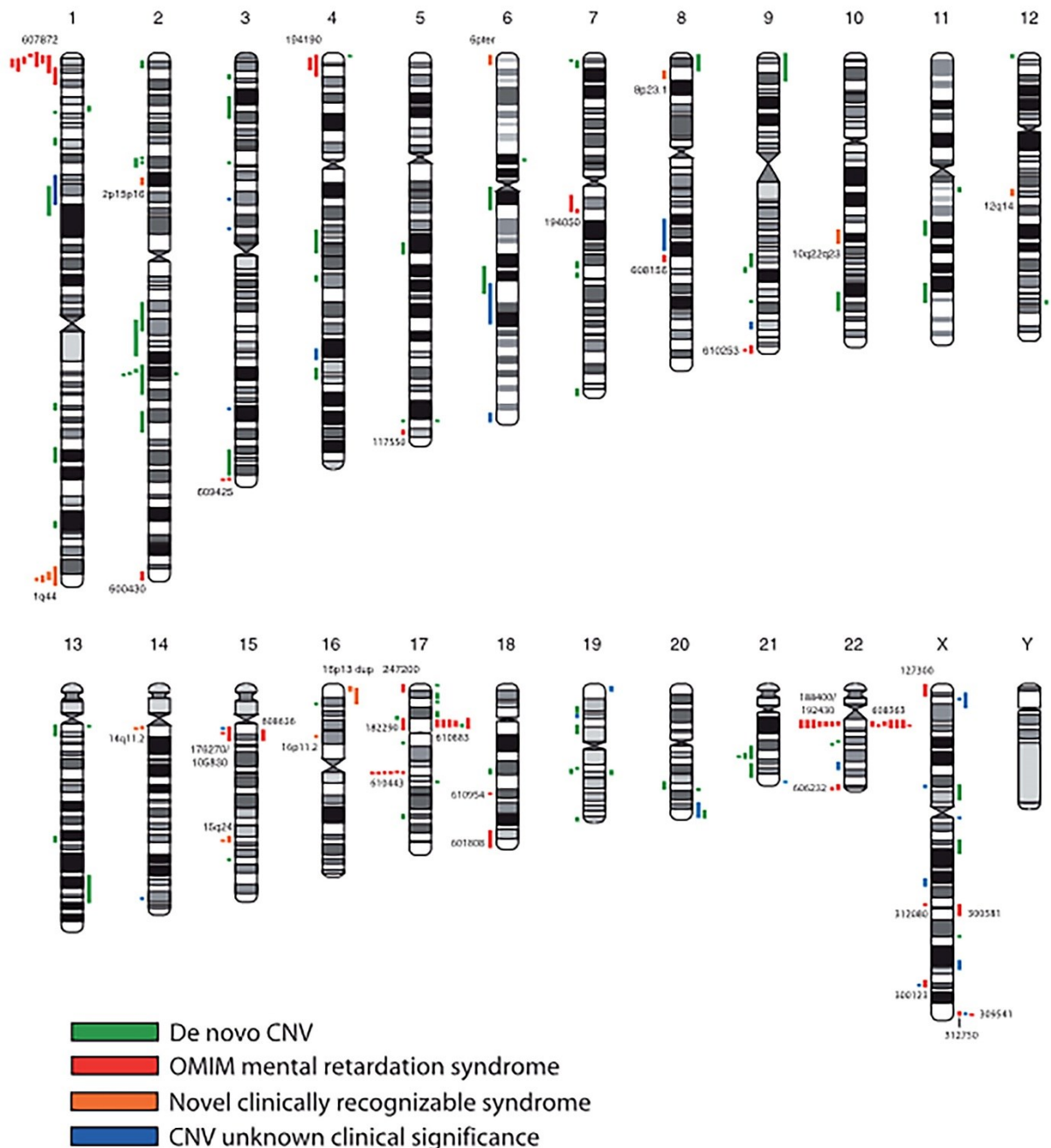
Výzkum související s hledáním příčin vzniku mentální retardace vyžaduje multidisciplinární přístup. Je tedy zapotřebí propojení znalostí z oblastí genetiky, neurologie, epidemiologie a řady dalších lékařských specializací. Díky problematice určení příčinného faktoru je u spousty případů etiologie neznámá, což potvrzují Kabra a Gulati (2003), kteří ve své studii tvrdí, že příčinu těžšího stupně MR lze určit v 60–70 % případů, ve srovnání s mírným stupněm, kde 35–55 % případů zůstává idiopatických.

#### **1.3.1 Genetické příčiny**

Nejčastější příčiny mentální retardace jsou genetického původu (WHO, 1985), mezi něž patří chromozomové aberace, které mohou být numerické nebo strukturní. Strukturní změny jsou výsledkem narušení kontinuity chromatid a přeskupení chromozomových částí. Strukturní aberace lze vyvolat různými expozicemi, včetně ionizujícího záření, určitých virových infekcí a toxických látek. Vyskytují se jako duplikace, delece, translokace, inverze částí chromozomu nebo jako ring a tzv. marker chromozomy. Strukturní chromozomové aberace mohou způsobit řadu fenotypových projevů, mezi něž můžeme zařadit charakteristické projevy typické pro danou aberaci, resp. onemocnění, tzv. syndromy, které jsou spojeny s intelektuálním deficitem. Do skupiny syndromů s projevy mentální retardace patří například Cri-du-Chat syndrom

(delece 5p), Pallister-Killianův syndrom (nadbytečný i(12p), tedy tetrasomie 12p), Wolf-Hirschhornův syndrom (delece 4p) a další (Luthardt, 2001).

Vedle zmíněných velkých cytogenetických přestaveb chromozomů se u jedinců s MR mohou vyskytovat i menší submikroskopické aberace, tedy změny v počtu kopií (CNV, z angl. *Copy Number Variants*) určitého či určitých genů. Mikročipové technologie umožňující identifikaci těchto CNV napříč celého genomu jsou využívány v rutinní diagnostice právě



**Obrázek 1** – Přehled CNV popsaných ve studiích genomových mikročipů asociovaných s MR.

Převzato od: Koolen, 2009.

u jedinců s nevysvětlenou mentální retardací a mohou tak identifikovat nová místa CNV lokalizovaná na autozomy či X gonozom viz Obrázek 1.

Dále sem patří segmentální autozomální syndromy. Jak uvedl Budgarf (1997) jsou tyto syndromy způsobeny strukturálními aberacemi, jakými jsou delece a duplikace, nebo funkční imbalance, např. defekty imprintingu nebo uniparentální disomií. Jak ukázaly dřívější molekulární studie, do této skupiny genových poruch patří syndromy Prader-Williho a Angelmanův syndrom, dále také Williamsův syndrom. Prader-Williho a Angelmanův syndrom mají strukturální nebo funkční ztrátu exprese genů v oblasti chromozomu 15q11-q13, včetně delecí, uniparentální disomie a mutací v imprintingovém centru.

Další skupinou jsou numerické chromozomové aberace. Tyto numerické anomálie mohou být polyploidie nebo aneuploidie. Vznikají nondisjunkcí během meiózy nebo mitózy, špatnému rozchodu chromozomů při anafázi nebo oplodněním dvěma spermii. Do této skupiny patří Downův syndrom (trisomie 21. chromozomu), který je, jak uvedl Nicholson (1992), nejčastější genetickou příčinou MR a hlavní známou příčinou závažné MR ve vyspělých zemích. Také Edwardsův syndrom (trisomie 18. chromozomu) a Patauův syndrom (trisomie chromozomu 13) jsou spojeny s těžkou mentální retardací. U všech těchto syndromů narůstá riziko jejich vzniku u plodu společně s přibývajícím věkem matky (Savva, 2010).

Další příčinou vzniku MR jsou mutace genů vázaných na X chromozomu. Tato příčina představuje přibližně 16 % MR u mužů. Téměř polovina odhadovaných 200 genů zapříčiňujících MR byla identifikována a dalších 20 % bylo mapováno do lokusů na chromozomu X (Stevenson, 2000). Nejznámější a nejčastěji se vyskytující forma X-vázané mentální retardace (XLMR, z angl. *X-linked mental retardation*) je syndrom fragilního X. Je spojen s abnormálním počtem opakujících se CGG repetice lokalizovaných v genu *FMRI* v oblasti dlouhého ramene chromozomu X (Xq27.3). Od objasnění tohoto syndromu se objevování dalších genů spojených s XLMR exponenciálně zvyšuje (Ropers, 2005). Pokrok je zvláště pozoruhodný u takzvaných nesyndromových forem X-vázané MR, kterým je věnována následující kapitola.

### 1.3.2 Infekce

Mezi faktory, které během těhotenství přispívají k mateřské a kojenecké úmrtnosti a morbiditě, včetně dlouhodobých neurologických poruch či strukturních chromozomových aberací u plodu, se definitivně řadí infekce. Proto se také za posledních 30 let infekčnímu

procesu během těhotenství dostalo značné pozornosti (McDermott, 2007). Přenos infekce z matky na plod probíhá transplacentárně nebo z genitálního traktu cestou amnio-cervikální. Mateřská infekce účinkuje na plod buď přímým působením toxinů či mikroorganismů nebo její účinek může ovlivnit plod nepřímo, díky narušení funkcí dělohy nebo placenty (Leviton, 1996). Účinek specifické infekce na vývoj plodu závisí na fyziologických faktorech a vlastnostech organismu u matky a plodu, včetně genetiky, výživy, stadia vývoje, anatomického místa infekce a integrity placenty. Mezi další faktory, které ovlivňují účinky infekce, patří doba expozice a množství infekčního organismu, kterým byla matka a plod vystaven.

Jedna skupina nitroděložních infekcí, která přispívá ke vzniku MR a dalším nepříznivým následkům, je známá pod zkratkou TORCH. Do této skupiny patří *Toxoplasma gondii*, zarděnky, cytomegalovirus, herpes simplex a další viry (HIV, spalničky atd.). Dopad těchto infekcí závisí na stadiu těhotenství, ve kterém byl plod a matka vystaveni infekci. CMV je jednou z nejvíce všudypřítomných virových infekcí u lidí na světě, s mírou prevalence od 20 do 95 %. Vystavení plodu primární infekci CMV představuje riziko nepříznivého výsledku v jakékoli fázi těhotenství. Přibližně 40 % infikovaných matek porodí kojence s vrozenou CMV infekcí (Peckham, 1991). McDermott (2007) uvádí, že úmrtnost u symptomatických novorozenců je asi 30 %. Více než 90 % přeživších má mimo MR i jiné neurologické poruchy jako mikrocefalie, záchvaty a sluchové a zrakové problémy. Cesta přenosu vrozeného CMV je pravděpodobně transplacentárně a kritické období expozice je během prvního trimestru. U toxoplazmózy, zarděnek a herpetické infekce je také nejvyšší riziko narození jedince s MR, pokud je matka infikována během 1. trimestru, nicméně riziko je nižší než u infekce cytomegalovirem.

Další mateřskou infekcí, která negativně ovlivňuje neurologický vývoj plodu, je infekce močových cest. Tyto infekce představují nejčastější zdravotní komplikaci v těhotenství, vyskytující se přibližně u 4–7 % všech těhotenství. Dále McDermott (2000) uvádí, že relativní riziko pro MR nebo zpoždění vývoje je vyšší u dětí matek, které při infekci močových cest neužívaly antibiotika.

Také infekce způsobené pohlavně přenosnými organismy, jako je vir HIV, *Chlamydia trachomatis*, streptokoky skupiny B nebo *Neisseria gonorrhoeae* mohou mít nepříznivý vliv na neurologický vývoj plodu, a tak zapříčinit vznik MR (McDermott, 2007).



### 1.3.3 Další faktory

Některé z rizikových faktorů spojených s MR jsou směsí příčin, které spolu úzce souvisejí. Patří mezi ně nedonošenost, nízká porodní hmotnost, chudoba a nitroděložní infekce (McDermott, 2007). Jak uvádí Teplin a kol. (1991), předčasně narozené děti a děti s nízkou porodní hmotností mají menší obvod hlavy a třikrát vyšší riziko neurodevelopmentálních poruch ve srovnání s dětmi s běžnou porodní hmotností.

Mezi další faktory, které mohou vést ke vzniku MR, patří například fetální cévní mozková příhoda nebo poranění při porodu, které má za nejčastější následky krevní sraženiny, ochrnutí a zlomeniny dítěte. Neurologické důsledky jsou zde považovány za vzácné a obvykle se připisují asfyxii. Dále negativně ovlivňuje neurologický vývoj plodu řada běžných chemikálií a sloučenin, které může matka přijímat v potravě, jako je alkohol, olovo, rtuť a polychlorované bifenyly. Také škodlivé látky z ovzduší jako toluen, oxid dusný, oxid uhelnatý, organochlory, organofosfáty, methanol, xylen, trichlorethylen, perchlorethylen, sirouhlík, olovo, rtuť, arsen, mangan, thalium, hliník, tetrachlormethan, methylenchlorid, n-hexan a ethylenglykol mají negativní vliv na neurologický vývoj plodu a dětí do dvou let života. Dalším faktorem jsou postnatální infekce jako meningitida a encefalitida, tyto nemoci jsou spojeny s různými infekčními agens a ponechávají část dětí s trvalým kognitivním postižením, zejména v méně rozvinutých zemích, kde je omezený nebo opožděný přístup k vakcinaci a léčbě (McDermott, 2007).

Těžké traumatické poranění mozku během dětství, tedy poranění se ztrátou vědomí déle než 24 hodin mohou zapříčinit vznik MR. Mezi hlavní příčiny traumatického poranění mozku ve Spojených státech náleží pády, kolize motorových vozidel, zranění související se sportem, např. otřesy mozku, ale i s útoky, příkladem mohou být střelné rány (Ewing-Cobbs, 1999).

Podle WHO (1985) je deprivace v dětství, jejíž znaky jsou nedostatečná stimulace, nedostatečná interpersonální péče, fyzické týrání nebo podvýživa, spojená s mírným stupněm mentální retardace (IQ 50–75). Hrubá sociální deprivace, zejména pokud se jedná o dlouhodobou sociální izolaci, může vést k rozvoji těžké mentální retardace. Relativní přírůstek hrubé sociální deprivace k celkovému počtu případů těžké mentální retardace je v rozvojových i rozvinutých zemích pravděpodobně nízký.

## 1.4 Dědičnost

U MR se můžeme setkat s mendelovskou dědičností autosomálně dominantní i recesivní. Dále také s dědičností vázanou na chromozom X. Nemoci, jejichž projevem je mentální retardace a jsou vázané na chromozom Y, zatím nebyli popsány, stejně tak jako přenos matroklinní (Ropers, 2005).

### 1.4.1 Autosomálně dominantní dědičnost

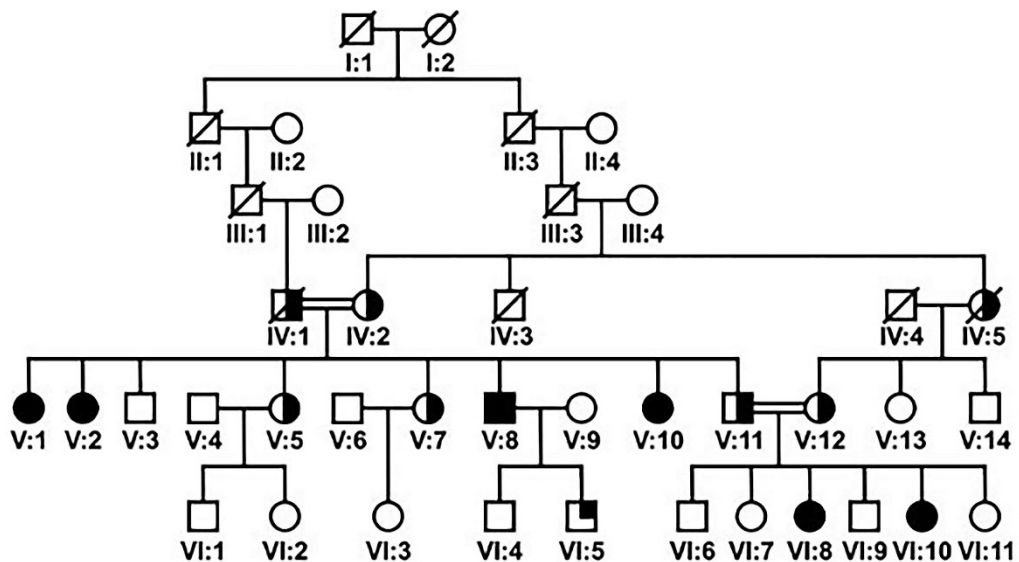
Autosomálně dominantní dědičnost je typ mendelovské dědičnosti týkající se nepohlavních chromozomů, tedy obě pohlaví jsou u tohoto typu přenosu MR postižena se stejnou pravděpodobností. Sledovaný znak je podmíněný dominantní alelou, což znamená, že pokud je postižený jedinec heterozygot, tak má 50% šanci, že předá mutovanou alelu svému potomkovi. U rodiče, který je dominantní homozygot, je zdědění mutované alely u potomka 100%. Pokud se jedná o neúplnou dominanci, mají heterozygoti méně závažné fenotypové projevy, zatímco u dominantních homozygotů se míra retardace projeví velmi těžkou formou.

Mezi autosomálně dominantně dědičná onemocnění, jejichž projevem je MR, patří například apertův syndrom (Patton, 1988), mandibulofaciální dysostóza (Gordon, 2015), myotonická dystrofie (Maurage, 2005), neurofibromatóza (Kehrer-Sawatzki, 1997) nebo tuberózní skleróza (Humphrey, 2004). Do této skupiny dále patří mutace genů zodpovědné za nespecifickou MR. Mezi tyto geny například řadíme *MBD5*, *CDH15*, *SYNGAP1*, *GRIN2B*, *GRIN1*, *CACNG2*, *EPB41L1*, *DYNC1H1*, *ZMYND11*, *CHAMPI* a další (Autosomálně dominantní nesyndromová mentální retardace, 2021).

### 1.4.2 Autosomálně recesivní dědičnost

Další typ mendelovské dědičnosti MR je autosomálně recesivní. U tohoto typu dědičnosti je sledovaný znak (mentální retardace) přenášen na recesivní alele, tedy fenotypově se tento znak projeví pouze u recesivních homozygotů. Heterozygoti jsou bez klinického projevu. Riziko přenosu MR je při křížení dvou heterozygotů čtvrtinové, je zde tedy pravděpodobnost 25 % narození postiženého potomka a při křížení recesivního homozygota s heterozygotem je pravděpodobnost 50 %. Obecně se zvyšuje riziko projevu retardace u příbuzenských sňatků. A stejně jako u autosomálně dominantní dědičnosti, není rozdíl v prevalenci mezi pohlavími.

Chorob, které jsou podmíněné recesivní alelou na autozomu, a jejichž projevem může být mentální retardace, je větší množství. Patří mezi ně cerebelární ataxie (Schurig, 1981), Bardet-Biedlův syndrom (Green, 1989), Canavanova choroba (Canavan, 1931; Kimiskidis, 2017), galaktosemie (De Jongh, 1999), Marinesco-Sjögrenův syndrom (Komiyama, 1989), některé mikrocephalie (Trzupek, 2007), fenylketonurie (Guthrie, 1996), Seckelův syndrom (Goodship, 2000), Sjögren-Larsonův syndrom (Lossos, 2006), Xeroderma pigmentosum (Moriwaki, 1993) a jiné. Dále do této skupiny dědičnosti patří i nesyndromové projevy MR, které jsou způsobeny mutacemi genů popisující Afroze a Chaudhry (2013) ve své publikaci. Jsou to mutace v genech *PRSS12*, *CRBN*, *CC2D1A*, *GRIK2*, *TUSC3*, *TRAPPC9*, *TECR*, *ST3GAL3*, *MED23* a *MAN1B1*. Morava a kol (2011) ve své studii hodnotili několik členů široké pokrevní rodiny s mentální retardací podmíněnou mutací genu *ANKH* na recesivní alele asociovanou s hluchotou a ankylozou. Níže je uvedený rodokmen této rodiny (Obrázek 2).



**Obrázek 2** – Rodokmen rodiny s MR s mutací v genu *ANKH* na recesivní alele.

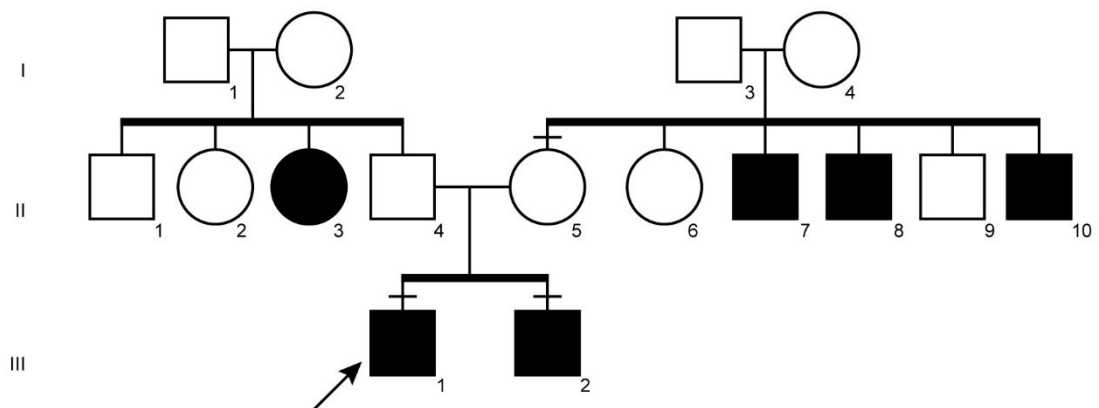
Převzato od: Morava, 2011.

### 1.4.3 X-vázaná onemocnění

Mentální retardace postihuje o 30 až 50 % více mužů než žen a X-vázaná mentální retardace představuje hlavní část této sexuální předpojatosti (Mandel, 2004). Tato procentuální nevyváženost je způsobena z velké části díky nenáhodné inaktivaci chromozomu X s mutací u žen. Inaktivace na chromozomu X byla poprvé popsána Mary Lyon (1961) a nyní je dobře známým jevem. Jeden chromozom X u fyziologicky normálních žen a všechny chromozomy X kromě jednoho u jednotlivců s více chromozomy X se inaktivují během embryogeneze.

Inaktivace se jeví jako náhodná, to znamená, že může být inaktivován mateřský nebo otcovský chromozom, ale jakmile je toto stanoveno, zůstane fixní pro všechny potomky konkrétní buňky. X-inaktivace všech chromozomů X, kromě jednoho, slouží k vyrovnání dávky pro většinu genů X chromozomů u mužů a žen za 1 N. Za normálních okolností je X-inaktivace náhodná s přibližně polovinou buněk využívajících mateřsky odvozený chromozom X a druhá polovina pomocí otcovsky odvozeného chromosomu. V přítomnosti určitých genových mutací je přednostně inaktivován chromozom nesoucí poškozený gen nebo oblast. Proto Plenge a kol. (2002) zjistili, že jsou mutace XLMR přednostně přítomny na inaktivovaném chromozomu X u všech 20 žen z vyšetřovaných rodin zařazených do studie.

Mezi nemoci, které podmiňuje alela na chromozomu X a jejichž projevem je MR, patří například syndrom fragilního X, Aarskog–Scottův syndrom, Coffin–Lowryův syndrom, Rettův syndrom, cerebelární hypoplázie nebo dysplázie, epilepse, syndrom nedostatku kreatinu, Westův syndrom, Partingtonův syndrom, Snyder–Robinsonův syndrom, Lenzova mikroftalmie, Stocco dos Santos syndrom a další (Ropers, 2005). Také se sem řadí nespecifická X-vázaná mentální retardace více rozebrána v Kapitole 2. Jako příklad rodokmenu s dědičnou MR na X chromozomu je Obrázek 3. Tento rodokmen je rodiny s detekovanou mutací v genu *ILRAPLI* (Franeck, 2011).



**Obrázek 3** – Rodokmen rodiny s MR s detekovanou delecí v genu *ILRAPLI*.

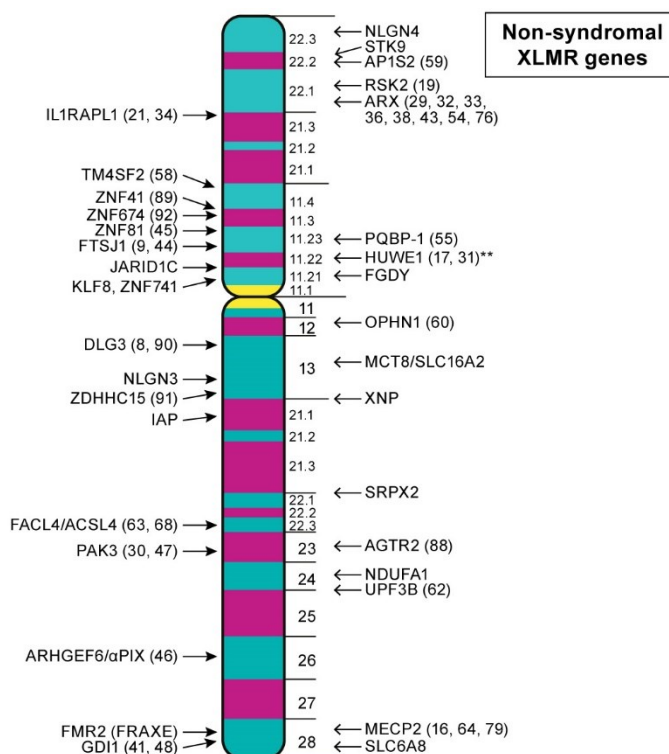
Převzato od: Franeck, 2011.

## 2 NESPECIFICKÁ X-VÁZANÁ MENTÁLNÍ RETARDACE

Nespecifická X-vázaná mentální retardace, označována také jako nesyndromová, může být definována jako intelektuální handicap spojený s mutací genů na gonozomu X, který je bez jakýchkoli konzistentních somatických nebo diagnostických rysů. Dle studie Jane Fishburn a kol. (1983) tvoří nespecifické XLMR zhruba dvě třetiny případů MR vázané na chromozom X. Nicméně, díky pokroku v technologii molekulárně genetických metod, se zlepšují možnosti diagnostiky rodin či vyšetřování mutací genů postižených jedinců, a je tedy pravděpodobné, že se podíl nesyndromových případů sníží. Takový průběh byl v historii zaznamenán například u syndromu fragilního X, který byl nejprve také považován za nespecifický, ale nyní jsou jeho charakteristické rysy dobře známé a je pokládán za nejčastější příklad XLMR (Ropers, 2005).

### 2.1 Geny spojené s nespecifickou XLMR

Bylo identifikováno více než 30 genů nalézajících se na chromozomu X, u kterých je prokázána, jako jediným klinickým rysem, mentální retardace. Mutace těchto genů jsou velmi vzácné a mohou představovat méně než 0,5–1 % MR (Nawara, 2008). Přibližně dvacet genů je spojováno jak s nespecifickou, tak se syndromovou XLMR, mezi tyto geny patří například geny



Obrázek 4 – Chromozom X s vyznačenými geny nespecifické XLMR. Převzato od: Stevenson, 2009.

*ARX*, *HUWE1* a *MECP2*. Na Obrázek 4 je vizualizace umístění 34 genů spojených s nespecifickou XLMR. Geny na pravé straně jsou zároveň spojovány i se syndromovou XLMR (Stevenson, 2009).

### 2.1.1 Geny nacházející se na krátkém rameni chromozomu X

Gen *IL1RAPL1* (z angl. *interleukin 1 receptor accessory protein-like 1*) nacházející se v lokusu Xp21.3-p21.2, dokazuje významnou roli interleukinových signálních drah v kognitivních funkcích a ve správném vývoji CNS. Tento gen kóduje 696 aminokyselinový protein, který má homologii s doplňkovými proteiny receptoru IL-1. Delece a mutace v tomto genu byly identifikovány u pacientů pouze s kognitivním poškozením, tedy s nespecifickou XLMR. Jeho vysoká úroveň exprese v postnatálních mozkových strukturách, zapojených do hipokampálního paměťového systému, naznačuje zvláštní roli tohoto genu ve fyziologických procesech, které jsou základem paměti a schopností učení (Carrié, 1999). Příkladem delece v genu *IL1RAPL1* je delece exonů 2, 3, 4 a 5, kterou popsali Nawara a kol. (2008) a Franek a kol. (2011). Ve studii (Franek, 2011) byla tato delece nalezena v jedné rodině u 3 mužů s mentální retardací spojenou s X vázanou dědičností. V další rodině u dvou postižených mužů došlo k delecí exonů 1–5 genu *IL1RAPL1*, který byl opět zděděn od jejich nepostižené matky.

Translokace genu *TM4SF2*, nyní známého jako *TSPAN7* (tetraspanin 7), odhalila tento gen jako potenciální příčinu mentální retardace (Zemni, 2000). Gen *TSPAN7* kóduje členy z rodiny membránových proteinů tetraspaninů. Mutace v genu *TSPAN7* podporuje tvorbu patologického vývoje neuronů, díky němuž vznikají poruchy v mechanismu synapsí. Toto poškození určuje vznik intelektuálního postižení (Bassani, 2012). U genu *TSPAN7* mohou být příčinnou vzniku této patologie různé varianty alel. Například Abidi (2002) detekoval 2 bp delecí (564delGT), která vedla k tvorbě předčasného stop kodonu v poloze 192. Tato delece způsobí zkrácení proteinu, a tedy snížení či úplnou absenci funkce proteinového produktu. Maranduba a kol. (2004) ve své studii identifikoval mutaci genu *TM4SF2* u muže (21 let) s mentální retardací. Jeho matka a sestra, obě normální inteligence, byly přenašečky mutace, mentálně zdravý bratr probanda tuto aberaci nezdědil.

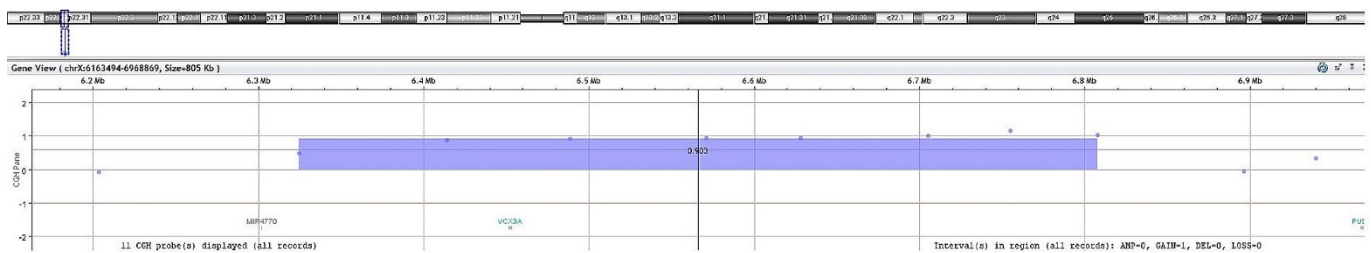
Gen *FTSJI* (2'-O-methyltransferáza), který se nachází v místě Xp11.23, je důležitý pro aktivitu RNA methyltransferázy a tRNA methyltransferázy. Dle Freude a kol. (2004) je *FTSJI* protein homologem *Escherichia coli* RNA methyltransferázy a může hrát roli v regulaci

translace. Ramser (2004) zkoumal belgickou rodinu s nesyndromovou XLMR a identifikoval záměnu adeninu na guanin v akceptorovém místě sestřihu intronu 3 (IVS3-2A>G; c.192-2A>G) genu *FTSJI*. Mutace vede k přeskočení exonu 4, což má za následek tvorbu předčasného stop kodonu v exonu 5 a zkrácenému proteinovému produktu. Další studie mají za cíl objasnit jeho funkci a jeho roli při vývoji mozku. Jak uvádí ve své studii Dimitrova a kol. (2021), ztráta funkce *FTSJI* je spojena s nesyndromovým intelektuálním postižením a dále je asociována i s rozvojem nádorového onemocnění, především glioblastomů. Přesné molekulární mechanismy, které jsou základem patogeneze související s *FTSJI*, však nejsou zcela objasněny, avšak byla prokázána jednoznačná souvislost.

Také gen *ZNF41*, neboli zinkový prstový protein 41, je rozhodující pro fyziologický kognitivní vývoj. Lokalizace tohoto genu je Xp11.3. Shoichet a kol. (2003) popisují ve své práci pacientku s prokázaným nálezem *de novo* reciproké translokace mezi chromozomem 7 a X, tedy 46,XX,t(X;7)(p11.3;q11.21), s klinickou manifestací mírné mentální retardace, u které pomocí expresní studie prokázali chybění transkriptu *ZNF41* a naznačili tak, že ztráta funkce proteinu *ZNF41* byla příčinou její duševní poruchy. Kolektiv autorů také uvedl, že detekovali další dvě potenciální alterace u nepříbuzných rodin s XLMR. Tuto studii však diskutují ve své práci Amélie Piton a kol. (2013) a díky tomu, že od roku 2003 nebyla hlášena jiná mutace v tomto genu, tak je nyní spojitost genu *ZNF41* s mentální retardací spíše diskutabilní. Navzdory zmíněnému je gen *ZNF41*, byť jeho důsledky nejsou zcela přesvědčivé, systematicky zapojován do diagnostických panelů spojených s nesyndromovou mentální retardací.

Dále také v této studii (Piton, 2013) vyvrací spojitost delece 1 Mb v Xp11.3, zahrnující gen *ZNF674*, za příčinu XLMR, jak ve své studii uvádí Lugtenberg (2006). Dále je diskutabilní spojitost mutací genu *VCXA* v pozici Xp22.3 s nespecifickou XLMR. Fukami a kol. (2000) sice identifikoval kritickou oblast 15 kb, ve které byl izolován gen *VCXA*, která chyběla u všech jeho pacientů s XLMR a byla zachována u všech pacientů s normální inteligencí. Proti této studii však stojí Lesca a kol. (2005) a Cuevas-Covarrubias a kol. (2008), kteří dospěli k závěru, že *VCXA* se nepodílí na mentální retardaci, jelikož jimi provedená molekulární analýza nezjistila žádné rozdíly v odstraněné chromozomální oblasti u pacienta s MR a pacienta ve studii s ichtyózou bez MR. Ovšem další studie z roku 2014 (Esplin, 2014) uvádí, že mikroduplikace oblasti Xp22.31, zahrnující gen *VCX3A*, jsou popsány u pacientů s vývojovým opožděním a/nebo zjevným mentálním postižením, poruchami autistického spektra, hypotonií a motorickým opožděním vývoje. V souladu s touto publikací je klinický příklad z genetické

laboratoře společnosti Laboratoře lékařské genetiky s.r.o. (LLG) v Pardubicích, tedy případ chlapce s MR s jemnými dysmorfickými rysy v obličeji, u kterého byla nalezena intersticiální mikroduplikace oblasti Xp22.31 o velikosti minimálně 483,23 kb, která zahrnuje duplikaci minimálně 1 genu – *VCX3A* (Obrázek 5). Jeho matka byla přenašečkou nalezené varianty s normálním fenotypem. Duplikace stejného rozsahu zatím nebyla popsána v dostupných databázích. A jelikož jsou obecně geny rodiny *VCX* zahrnuty v regulaci neurogeneze (Jiao, 2009) a gen *VCX3A* je významným regulátorem stability mRNA, byla nalezená mikroduplikace v genu *VCX3A* hodnocena jako pravděpodobně patogenní varianta pro X-vázanou mentální retardaci s variabilním fenotypovým obrazem.



**Obrázek 5** – Mikroduplikace oblasti Xp22.31 zachycená metodou array-CGH, vizualizace v programu Agilent CytoGenomics software, přejato se svolením Laboratoře lékařské genetiky s.r.o.

## 2.1.2 Geny nacházející se na dlouhém rameni chromozomu X

Mutace na genu *DLG3*, nacházejícím se v místě Xq13.1, také mohou být potenciální příčinou XLMR. *DLG3* kóduje protein 102 (SAP102), který je členem rodiny membránových proteinů guanylátkináz. Tyto proteiny jsou důležitými regulátory epiteliální polarita a je známo, že hrají hlavní roli v organizaci receptorů a v následných signálních drahách synapse. Mutace identifikované ve studii Tarpeye a kol. (2004), jako například inserce 1 bp (1325insC) v exonu 7, zavádějí předčasné stop kodony uvnitř nebo před třetí doménou PDZ a je pravděpodobné, že to zhoršuje schopnost SAP102 interagovat s membránovým receptorem a jinými proteiny zapojenými do následných signálních drah membránových receptorů. Tyto receptory se podílejí na nervových mechanismech, které jsou základem paměti a učení. Mutace genu *DLG3* tedy může vést ke změně synaptické plasticity a může vysvětlit intelektuální poškození pozorovaných jedinců.

Další příčinou XLMR může být mutace v genu *ACSL4* (z angl. *acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, fatty acid CoA ligase long-chain 4, FACLA*) nacházejícího se v pozici Xq23. *ACSL4* je první gen, u kterého bylo prokázáno, že se podílí na nespecifické



mentální retardaci a metabolismu mastných kyselin (Meloni, 2002; Piccini, 1998). Protein kódovaný tímto genem je isoenzym Acyl-CoA ligázové rodiny, a ačkoliv se liší v substrátové specifitě, subcelulární lokalizaci a distribuci v jednotlivých tkání, všechny tyto enzymy konvertují volné mastné kyseliny s dlouhým řetězcem na acyl-CoA estery a tím hrají klíčovou roli v biosyntéze lipidů a degradaci mastných kyselin. Gen *ACSL4* je exprimován v několika tkáních, včetně mozku (Piccini, 1998). Mutacemi v tomto genu se zabývá ve své práci Meloni a kol. (2002), v jejich studii popisují identifikaci dvou bodových mutací v genu *ACSL4* ve dvou rodinách s nespécifickou mentální retardací. První je záměna nukleotidu cytosinu na adenin (C>A) v pozici 1585 v exonu 15 genu *ACSL4*. Všechny ženy nesoucí tuto mutaci zcela vychýlily inaktivaci X v leukocytech. Druhou mutací je záměna adeninu na guanin (A>G) v intronu 10 genu *ACSL4* (c.1003-2A>G). Tato mutace nebyla identifikována u 600 normálních kontrolních chromozomů. Matka nositele postiženého muže zcela vychýlila inaktivaci X v leukocytech. (Meloni, 2002)

Gen označovaný jako *PAK3* (z angl. *p21 protein-activated kinase 3*), kóduje rodinou serin a threonin kináz, které jsou důležité pro signální transdukci a buněčnou regulaci. Účastní se mnoha životně důležitých buněčných procesů, včetně cytoskeletální dynamiky, buněčné motility, genové transkripce a dalších (Eswaran, 2008). Že je mutace tohoto genu spojena s nespécifickou XLMR dokazuje ve své studii Peippo a kol (2007). Identifikovali variantu s transverzí 1337G>C v exonu 7 genu *PAK3*, což vedlo k substituci tryptofanu na serin v pozici 446 (Trp446Ser). Varianta byla nalezena u pěti mužů s mentální retardací ve finské rodině. Bylo zjištěno, že všechny matky těchto postižených mužů byly přenašečky této mutace. Dále ve studii (Gedeon, 2003) zaměřené na postižené muže z australské rodiny s nespécifickou XLMR, identifikovali transverzi 1094C>A v exonu 10 genu *PAK3*, což vedlo k substituci alaninu na glutamin (Ala365Glu). Postižení muži měli hraniční až mírnou mentální retardaci a většina z nich dokázala fungovat samostatně. Všechny ženy přenašečky měly normální inteligenci.

Dalším genem je *ARHGEF6* (z angl. *Rho guanine nucleotide exchange factor 6*), který se nachází v pozici Xq26.3. Tento gen se podílí na regulaci nervové plasticity řízením aktivity malých GTPáz rodiny Rho, které jsou zapojeny do zprostředkovávání organizace cytoskeletu, buněčného tvaru a buněčné pohyblivosti. Mutační screening u 119 pacientů s nespécifickou XLMR odhalil variantu v prvním intronu genu *ARHGEF6* (IVS1-11T>C) u všech postižených mužů ve velké holandské rodině. Mutace vedla k preferenčnímu

přeskočení exonu 2 (Kutsche, 2000). Dr. Ada Hamosh (2018) zjistila, že tato mutace (IVS1-11T>C) byla přítomna u 53 hemizygotů v databázi ExAC, což naznačuje, že není patogenní. Jiné mutace na tomto genu doposud nalezeny nebyly, a tak je gen *ARHGEF6* dále předmětem studií pro spojitost s XLMR.

Mírné až hraniční X-vázané mentální postižení může mít za následek mutace v genu *FMR2* (z angl. *Fragile Mental Retardation 2 gene*). Buněčná funkce *FMR2* není v současnosti známa, ale měl by mít roli v transkripční regulaci, pro tuto hypotézu ovšem chybí důkazy (Bensaid, 2009). Mutace tohoto genu rozebírají Stettner a kol. (2011), skupina vědců tvrdí, že XLMR je následek (CCG) (n) opakované trinukleotidové expanze, která vede k umlčení genu *FMR2*. Příčinou poruchy však mohou být také delece v genu *FMR2*. Tuto delecii našel u dvou postižených bratrů. Delece byla také přítomna u jejich klinicky zdravé matky a strýce z matčiny strany, ale ne u zdravého staršího bratra těchto dvou pacientů.

*GDII*, neboli *GDP* disociační inhibitor-1, je gen nacházející se v pozici Xq28. Tento gen reguluje výměnnou reakci rab proteinů mezi GDP-GTP, tyto malé proteiny, vázající na sebe guanosin trifosfát, se účastní vezikulárního přenosu molekul mezi buněčnými organelami. A jelikož jsou exprimovány převážně v nervových a sensorických tkáních, mohou tak mít specifickou funkci při přenosu nervového signálu (Bächner, 1995). Dále D'Adamo a kol. (1998) našli mutace v genu *GDII* ve dvou rodinách postižených nespecifickou XLMR. První detekovanou mutací byla nukleotidová záměna C>T v pozici 366, která měla za následek tvorbu předčasného stop kodonu a tvorbu zkráceného proteinu. Druhou mutací byla jednonukleotidová záměna T>C v pozici 433 kódující DNA *GDII* genu způsobující záměnu leucinu za prolin. Jeho výsledky ukazují, že jak funkční, tak vývojové změny v neuronech mohou odpovídat za závažné narušení schopností učení v důsledku mutací v *GDII*, zdůrazňující jeho kritickou roli ve vývoji lidských intelektuálních a vzdělávacích schopností.

Jinou mutací na *GDII* genu našel Strobl-Wildemann a kol. (2011) u postižených členů vícegenerační německé rodiny, kde 9 mužů mělo nesyndromovou mentální retardaci spojenou s gonozomální dědičností. Identifikoval delecii 2 bp (1185delAG) v exonu 10 genu *GDII*, což vedlo k předčasné terminaci translace. Fenotypický projev probanda byl popsán malou špičatou bradou a zvláště narostlými zuby blízko sebe, další jiné dysmorfní rysy nebyly přítomny a žádný jiný pacient doposud tyto dysmorfní rysy neměl. U dvou ze čtyř přenašeček mutace byly popsány poruchy učení, u jedné pak byly popsány i poruchu

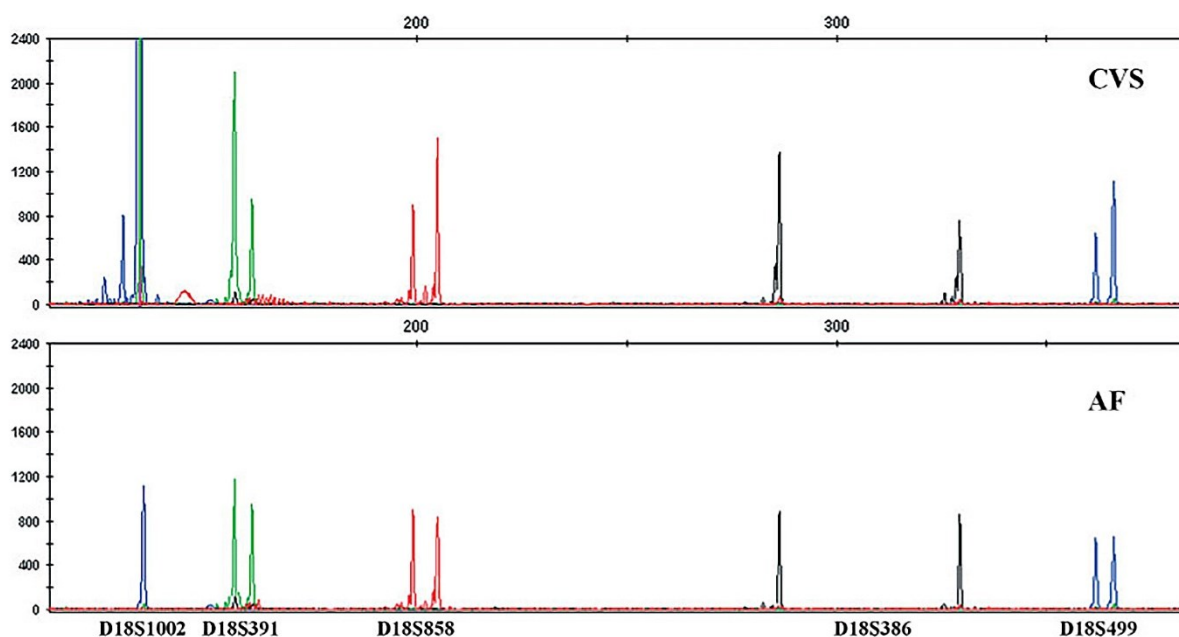
pozornosti. Další mutaci, tedy transverzi v pozici 1426 G>C (c.1426G>C) v genu *GDII* vedoucí k substituci argininu na prolin (Arg423Pro), identifikoval Bienvenu a kol. (1998) u postižených členů velké francouzské rodiny. Jiné rodiny s mutací v genu *GDII* prozatím nebyly popsány.

### 3 KLINICKÁ DIAGNOSTIKA

Etiologická diagnostika a genetické poradenství pro mentální retardaci je jednou z nejobtížnějších výzev, kterým dnes čelí kliničtí genetici. Převážně se k diagnostice MR v klinické genetice využívají metody QF-PCR (z angl. *Quantitative Fluorescent-Polymerase Chain Reaction*), FISH (Fluorescenční *in situ* hybridizace), array CGH (z angl. *Array Comparative Genome Hybridization*), NGS (z angl. *Next Generation Sequencing*) a MLPA technika (z angl. *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*). Metoda PCR se využívá hlavně pro diagnostiku aneuploidií, stejně jako metoda FISH, kterou se dají nalézt i mikrodeleční a mikroduplikační syndromy v závislosti na typu použitých sond.

#### 3.1 Kvantitativní fluorescenční polymerázová řetězová reakce (QF-PCR)

Polymerázová řetězová reakce (PCR, z angl. *polymerase chain reaction*) je metoda snadného a rychlého zmnožení úseku DNA, založená na principu replikace nukleových kyselin. V diagnostice MR se využívá její modifikace, tedy kvantitativní fluorescenční polymerázová řetězová reakce (QF-PCR). Tato metoda byla vyvinuta za posledních 25 let k detekci závažných a nejčastějších numerických aberací v karyotypu, jejichž projevem může být MR, přičemž výsledek metody může být znám během několika hodin po odběru vzorku (Cirigliano, 1999; Cirigliano, 2009; Mansfield, 1993). Numerické aberace jsou identifikovány detekcí

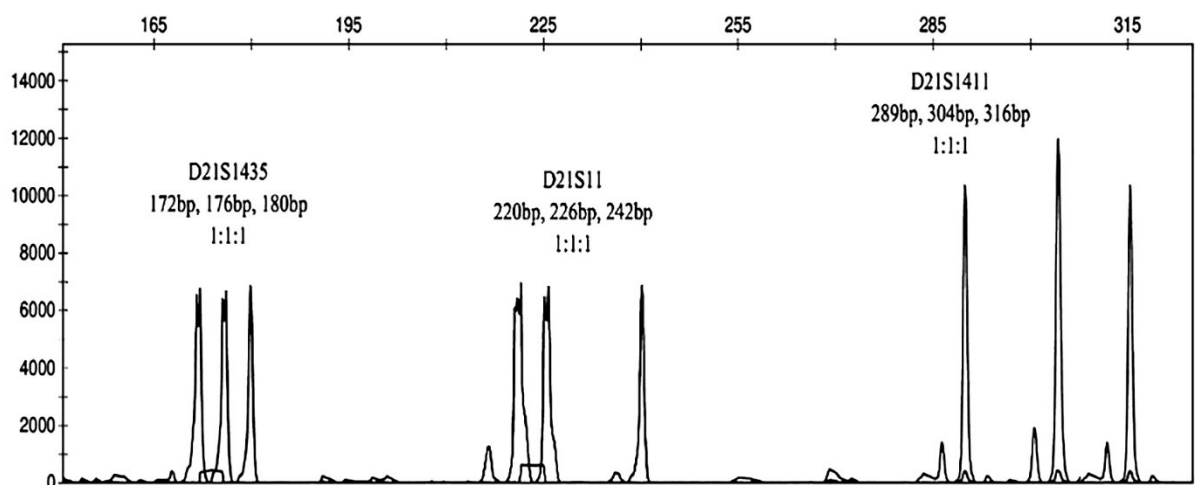


Obrázek 6 – Výsledný Elektroferogram metody QF-PCR pacienta s trisomií 18.

Převzato od: Cirigliana, 2009.

specifických krátkých tandemových repetic jednotlivých/indikovaných chromozomů, přičemž aneuploidii pohlavních chromozomů lze detekovat současnou amplifikací sekvence krátkých tandemových repetic specifických pro chromozom Y a modifikovaného nepolymorfního amelogeninu, který produkuje produkty specifické pro chromozom X a Y. Klinická užitečnost testu QF-PCR byla opakovaně potvrzena jeho vysokou citlivostí a specifičností při detekci hlavních chromozomových abnormalit (Cirigliano, 2006; Pertl, 1999; Schmidt, 2000). Jednou z výhod QF-PCR je automatizace postupu, který umožňuje vysokou propustnost vzorků při velmi nízkých nákladech (Cirigliano, 2006). Metoda bohužel nezachytí balancované přestavby chromozomů a nízkofrekvenční mozaiky (pouze 15 % a vyšší).

QF-PCR slouží především k diagnostice Downova syndromu, tedy trisomie 21. chromozomu (Obrázek 6), dále také Edwardsova (Obrázek 7) a Pataova syndromu, čili trisomie chromozomů 18 a 13, a aneuploidii gonozomů (45,X a 47,XXY). U všech těchto syndromů je projevem mentální retardace různého stupně (Gulati, 2014).



**Obrázek 7** – Výsledný Elektroferogram metody QF-PCR pacienta s trisomií 21.

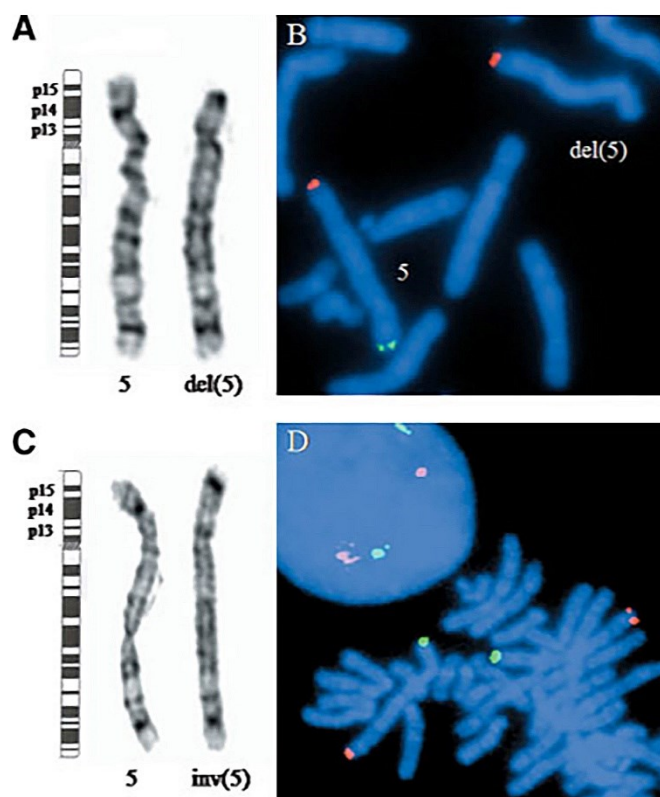
Převzato od: Gulatiho, 2014.

### 3.2 Fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH)

Fluorescenční *in situ* hybridizace je cytogenetická metoda, která využívá zpravidla DNA sondy značené fluorescenčním barvivem k detekci specifických úseků DNA. Tyto sondy se aplikují přímo na buněčný materiál, tedy na chromozomy v metafázi nebo v prometáfázi nebo na interfázni jádra. U buněčného materiálu není nutná izolace DNA. Výsledný preparát se poté hodnotí pod fluorescenčním mikroskopem. Tato metoda se využívá nejen k odhalení

aneuploidií 13, 18, 21 a X, Y chromozomů, ale díky svému vysokému rozlišení (až 50 kb) i k odhalení mikrodelečních a mikroduplikačních syndromů, jako například syndromy: Williamsův, Prader-Williho, Angelmanův, Wolf–Hirschhornův, Beckwith-Wiedemannův nebo syndrom Cri du Chat (Liehr, 2017).

Právě identifikace Cri du Chat syndromu pomocí metody FISH je uvedena ve studii South a kol. (2006). Kolektiv autorů zde uvádí nález paracentrické inverze na krátkém rameni chromozomu 5, tedy cytogenetický zápis je 46,XX,inv(5)(p13.3p15.3) u žen, které měly dcery se zjevně terminální delecí v distálním krátkém rameni chromozomu 5, tedy 46,XX,del(5)(p14.3). U těchto dívek (dcer) byla potvrzena diagnóza syndromu Cri du Chat. Dále pomocí metody FISH potvrdil paracentrickou inverzi u matky a ukázal, že delece u dcery je mateřského původu. To tedy představuje případ, kdy potvrzená paracentrická inverze pravděpodobně vedla k terminální delecí, která byla slučitelná se životem. Nález (Obrázek 8) je zobrazen jako idiogram, ukazující umístění pruhů na 5p (zcela vlevo) a částečný karyogram barvený G-pruhováním chromozomu 5 s abnormálním chromozomem na pravé straně ukazující delecí s hraniční hodnotou v pásmu p14.3 u pacienta (A) a paracentrická inverze s hraničními



**Obrázek 8** – Částečný karyogram barvený G-pruhováním (A, C) a terminální delece 5p nalezená metodou FISH (B, D). Převzato od: South, 2006.

hodnotami v p15.3 a p13.3 u její matky (C). Částečné metafázové spready ukazující výsledky FISH pomocí subtelomerových sond pro 5q (červená) a 5p (zelená) odhalují terminální delecii 5p u pacienta (B) a normální signály subtelomer u její matky (D), které naznačují, že matčino uskupení je intersticiální.

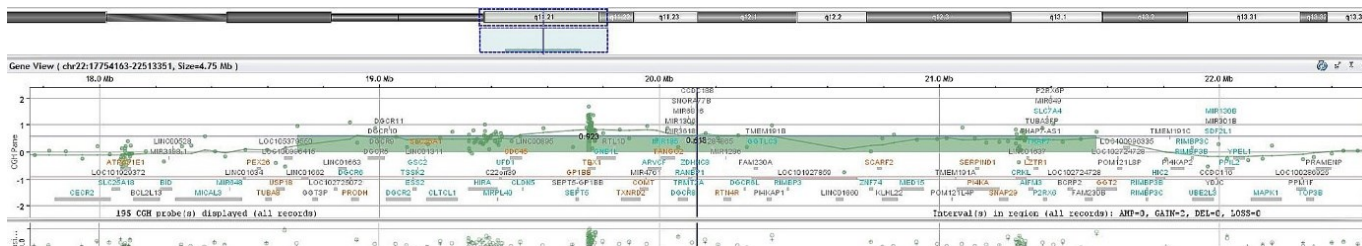
### 3.3 Metoda array CGH

Princip diagnostiky metodou array CGH, neboli komparativní genomovou hybridizací na čípech (tzv. arrayích), je založen na měření poměru intenzit signálů vyšetřované a kontrolní DNA hybridizovaných na čip. Velikou výhodou této metody je, že dokáže zachytit delecce, duplikace a dalších nebalancované strukturní a numerické aberace chromozomu v celém genomu naráz. Nevýhodami metody array CGH je její neschopnost zachycení polyploidii, balancovaných translokací a duplikací, ale také finanční a materiálová náročnost (Brady, 2014). Dále také u nálezů neumí rozlišit benigní od patogenních variant. Výsledky se vyhodnocují pomocí komerčního softwaru, který zpracovává sondy vykazující abnormální intenzitu či absenci signálu a umožní propojení s internetovými databázemi.

Molekulární diagnostikou MR pomocí array CGH se zabývá ve své studii Siggberg a kol. (2010). Skupina vědců vyhodnocovala 150 karyotypicky normálních finských pacientů s idiopatickou mentální retardací s nebo bez dysmorfických rysů a malformací. Pomocí analýzy mikročipů s vysokým rozlišením se u těchto pacientů snažil identifikovat klinicky relevantní mikrolece a mikroduplikace. Výsledky byly potvrzeny jinými metodami a porovnány s nálezy uváděnými v nedávných publikacích a internetových databázích. Malé aberace potenciálního klinického významu byly zjištěny u 28 (18,6 %) ze 150 pacientů. Osm z identifikovaných aberací způsobily syndromy, 4 aberace byly u mužů lokalizovány na chromozom X, u 4 aberací se jednalo o familiární výskyt a 13 dosud nebylo spojeno s fenotypem. Tato studie demonstruje výhody diagnostiky vývojových poruch pomocí techniky array CGH, a také svědčí o nalezení nových syndromů, jejichž projevem je MR.

Dalším příkladem diagnostiky pomocí array CGH je diagnostika chlapce s MR z laboratoře lékařské genetiky společnosti LLG s.r.o. U tohoto chlapce byla nalezena intersticiální mikroduplikace oblasti 22q11.21 o velikosti min. 2,855 Mb. Tato mikroduplikace (Obrázek 9) zahrnuje minimálně 81 genů, z toho 42 genů je uvedeno v databázi OMIM.

Nalezená varianta byla hodnocena jako patogenní, třídou 5. Pro jednoznačné určení původu aberace (*de novo* či zděděné formy) se doporučilo vyšetření biologických rodičů chlapce.



Obrázek 9 – Mikroduplikace oblasti 22q11.21 zachycená metodou array CGH, přejato se svolením Laboratoře lékařské genetiky s.r.o.

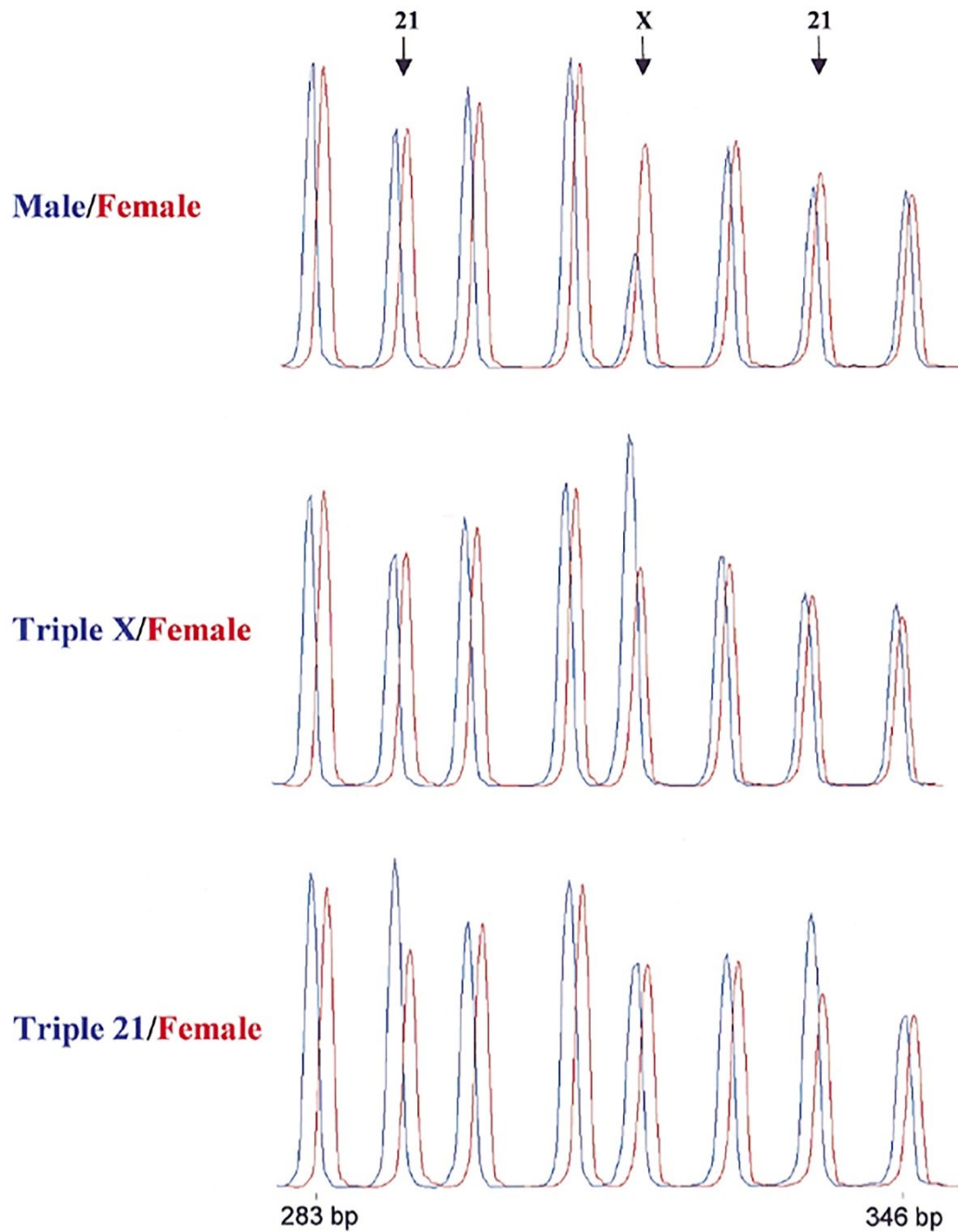
### 3.4 Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA)

Technika multiplexní amplifikace závislá na ligaci sond (MLPA, z angl. *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) je metoda, která detekuje aberantní počty kopií až v 60 specifických sekvencích nukleových kyselin provedením jedné jednoduché PCR reakce za použití jediného páru PCR primerů. K reakci tato metoda vyžaduje pouze 50 ng lidské chromozomální DNA. U této metody není amplifikována DNA vzorku, ale sondy MLPA, které jsou přidány do vzorku. Každá MLPA sonda sestává ze dvou spárovaných oligonukleotidů, přičemž každý obsahuje jednu ze sekvencí primerů PCR plus sekvenci komplementární k cílové sekvenci DNA. Tyto dva oligonukleotidy dané sondy hybridizují s bezprostředně sousedícími cílovými místy. Pouze když jsou dva oligonukleotidy jednotlivé sondy hybridizovány na cílová místa, mohou být ligovány do jediné sondy, která obsahuje jak přímou, tak reverzní sekvenci primeru. Tyto ligované sondy jsou exponenciálně amplifikovány během následující PCR reakce, zatímco jednotlivé neligované oligonukleotidy sondy nejsou. Počet produktů ligace jedné sondy proto závisí na počtu cílových sekvencí ve vzorku. Po PCR reakci se výsledné amplifikační produkty oddělí kapilární elektroforézou. Délka každého z produktů zesílení je jedinečná, přičemž celkový rozsah velikostí leží mezi 120-500 nukleotidy (MRC Holland, 2020; Schouten, 2002).

Tato metoda se využívá k detekci rozsáhlých delecí či duplikací exonů nebo genů či chromozomových úseků, včetně detekce mikrolečních syndromů, jako například DiGeorgův syndrom (mikrolece 22q11), Williams-Beurenův syndrom (mikrolece 7q11), Neurofibromatóza 1. typu (mikrolece 17q11), Smith-Magenisův syndrom (mikrolece 17p) a mnoho dalších (MRC Holland, 2020).



Část výsledného elektroferogramu detekce trisomií pomocí techniky MLPA je ukázána viz Obrázek 10. Šipky označují pozice produktu amplifikace 292 bp sondy specifické pro gen *TFF1* na chromozomu 21, produktu amplifikace 319 bp sondy specifické pro gen *LICAM* na chromozomu X a produktu amplifikace 337 bp sondy specifické pro *APP* gen na chromozomu 21 (Schouten, 2002).



**Obrázek 10** – Výsledný elektroferogram trisomie X a 21. chromozomu zachycený technikou MLPA. Převzato od: Schouten, 2002.

### 3.5 Sekvenování nové generace (NGS)

Sekvenování nové generace (NGS, z angl. *Next Generation Sequencing*) se stalo ubikvitárním při vyšetřování onemocnění na molekulární úrovni. Tato technologie zahrnuje paralelní čtení miliónů řetězců nukleových kyselin po jedné bázi. Za posledních 10 let se systémy pro sekvenování DNA vyvinuly z nástrojů s propustností několika megabází za den, do nástrojů s propustností terabází za den. Toto rozšíření si vyžádalo vývoj technologií pro zlepšení rychlosti, snadnosti použití a škálovatelnosti metod pro výrobu knihoven NGS. V obecném pracovním postupu je požadovaná nukleová kyselina purifikována a fragmentována. K fragmentaci DNA se používají dvě běžné metody: fyzické fragmentace nebo enzymatické štěpení. Volba metody závisí na několika faktorech, včetně množství dostupné nukleové kyseliny, dostupného vybavení a jakýchkoli rozpočtových omezení. Fyzikální stříhání používá smykovou sílu k rozbití kovalentních vazeb, které spojují vlákno DNA dohromady. Když jsou obě vlákna přerušena, DNA je fragmentována na menší kousky. Metody, které vytvářejí smykovou sílu, zahrnují sonikaci, nebulizaci a soustředěně akustické stříhání. Ve srovnání s enzymatickým stříháním je fyzické stříhání tolerantnější k široké škále vstupního materiálu, kvantifikační chyby s fyzickým stříhem tedy způsobují menší odchylky ve velikosti fragmentu. Nevýhodou fyzického stříhání je, že vyžaduje laboratorní vybavení, které může být drahé, v závislosti na počtu připravovaných knihoven nebo použitým vybavení (Thermo Fisher Scientific, 2019).

Využití této metody v diagnostice MR je velice široké, je totiž vhodná k nalezení chromozomových mutací, mikrolecí i mikroduplikací, ale i k určení aneuploidií (Curnow, 2019). Tato metoda je také vhodnou volbou pro určování příčiny nesyndromové MR, jako například uvedl Wang a kol. (2018) ve studii, ve které se popisují použití vylepšené cílené metody NGS k diagnostice 8leté čínské dívky s mentální retardací v jednom kroku. U této dívky detekovali mikrolececi v místě 17p11.2 a neidentifikovali žádné jednotlivé genové mutace. Mikrolecece 17p11.2 tedy byla hodnocena jako patogenní, tedy kauzální aberací pro mentální retardaci.

## 4 LÉČBA

Pro mentální retardace v současné době neexistuje žádná vhodná terapie, nicméně můžeme působit na behaviorální a neurologické poruchy, které MR doprovázejí. Tato léčba doprovodných poruch zahrnuje zohlednění opatření zaměřených na zlepšení kvality života pacienta a rodiny, podporování sociální integrace, rozvíjení užitečných dovedností a předcházení dalším kognitivním poklesům. Jednou z možností, jak kladně působit na neurologické poruchy je farmakologická léčba. Tuto léčbu nejčastěji vyžadují neuropsychiatrické poruchy, mezi něž patří porucha pozornosti, hyperaktivita, poruchy chování, autismus, úzkost, agresivita, sebepoškozování a afektivní poruchy. Nejčastěji užívanými léky jsou stimulanty, atypická antipsychotika a selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (Artigas-Pallarés, 2006). V posledních letech se rozšířilo používání růstového hormonu (u syndromů jako Prader-Willy) ke zlepšení výšky a pubertálního vývoje. Ukázalo se, že včasné zavedení tohoto hormonu zlepšuje nejen tělesné aspekty, ale také motoriku (Carrel, 2004). Kromě toho byly pozorovány pozitivní účinky na mentální agilitu a flexibilitu (Hoybye, 2005).

Dále existuje několik přístupů, které byly prokázány jako účinné při problémech s chováním a psychiatrickými poruchami u mentálně retardovaných: individuální terapie, skupinová terapie, zvládání hněvu, zvládání chování, jemná výuka a psychofarmakologie (Fletcher, 1993). Studie odhalily, že psychoterapie s mentálně retardovanými lidmi je účinná při zlepšování zvládání schopností nebo při zmírňování psychopatologických symptomů. Principy individuální psychoterapie s duálně diagnostikovanými jsou v zásadě stejné jako u obecné populace, ale techniky jsou přizpůsobeny vývojovým dovednostem klienta (Hurley, 1998). Skupinová terapie je podceňovanou metodou léčby pro lidi, kteří mají mentální retardaci a duševní chorobu. V posledních letech však stále roste zájem o tento léčebný přístup, který přinesl pozitivní výsledky. Členové skupiny mají příležitost diskutovat o společných otázkách a komunikovat s ostatními, kteří mají podobné okolnosti, pocity a cíle. Tato psychoterapeutická metoda podporuje skupinovou soudržnost a vzájemnou podporu mentálně retardovaných vrstevníků, což může pomoci snížit pocity izolace, porážky a nedostatečnosti (Richards, 1972). Další výhodou této metody je, že interakce s vrstevníky poskytuje fórum pro řešení problémů, pacienti tedy mohou rozvíjet účinné strategie zvládání složitých situací a získávat dovednosti v mezilidských vztazích.

Dalším terapeutickým přístupem je trénink zvládnání hněvu. Tato metoda je zaměřená na výuku schopnosti sebeovládání u dospělých osob s mentální retardací. A to hlavně pro osoby s mírným až středním stupněm MR. Technika zahrnuje identifikaci emocí, relaxační trénink, sebevzdělávací výcvik a učení dovedností pro řešení problémů (Benson, 1986). Další metodou jsou terapie napomáhající ke změně nevhodného chování a k výuce adaptivních dovedností. Tyto behaviorální terapie jsou široce používaným způsobem léčby problémů s chováním u mentálně retardovaných osob ve Spojených státech.

## ZÁVĚR

Mentální retardace, tedy onemocnění nervové soustavy spojené stavy zastaveného nebo neúplného duševního vývoje a s nízkým IQ (nižším než 70), je dnes již moc dobře známé intelektuální postižení. I přes to je však okolo 40 % případů bez známé příčiny vzniku, a tak je objasňování etiopatogeneze této intelektuální poruchy stále velikou výzvou pro soustavu odborníků z řad genetiky, molekulární biologie, neurologie, epidemiologie a řady dalších lékařských specializací.

Ovšem nejčastější příčiny vzniku mentální retardace jsou genetického původu, ty mohou být mendelovsky dědičné nebo vznikat *de novo*, a v této oblasti se diagnostice v posledních letech daří rychlému rozvoji. Chromozomové aberace, především tedy trisomie 21. chromozomu známá jako Downův syndrom, dále pak trisomie chromozomů 13,18, X a Y, jsou nejčastějšími genetickými příčinami. Tyto numerické aberace se dnes již dají jednoduše diagnostikovat pomocí metod QF-PCR, FISH a dalších molekulárně diagnostických metod. Dalšími příčinami jsou pak strukturní chromozomové aberace, jejichž důsledkem mohou být různé syndromy jako například Cri du Chat syndrom, ale i nesyndromové projevy spojené s různými mikrodelecemi a mikroduplicacemi genů.

V posledních letech se nalézá a identifikuje stále více těchto vzácných genových mutací, což dokazuje například stále se vyvíjející seznam genů zodpovědných na X-vázanou nescifickou MR. Vzhledem k enormnímu pokroku ve vývoji molekulárně genetických technik, jakými jsou sekvenování nové generace, array CGH, MPLA a dalším technikám jsme dnes schopni identifikovat tyto mikrodelece a mikroduplicace ve vyšším rozlišení v řádu desítek bází. Ale bohužel i přesto, že je díky těmto metodám objasněn kompletní genetický obraz člověka, stále není znám význam velké řady genů, a to především jejich možné postranskripční modifikace, interakce jednotlivých genových produktů, a tak není možné zcela jasně určit fenotypové projevy jejich mutací. Vyřešit tento úkol je tedy do budoucna asi největším cílem genetiků a molekulárních biologů. V neposlední řadě se setkáváme s termíny neúplné penetrance a variabilní expresivity u nalezených mikroduplicčních či mikrodelečních syndromů, jejichž mechanismus není zcela znám a jejich objasnění je výzvou a bude cenným nástrojem pro posuzování stavu plodu v rámci prenatální diagnostiky.

Terapie mentálních retardací je také velikou otázkou do budoucna, neboť prozatím není žádná účinná léčba známa. Genové terapie jsou spíše na experimentální úrovni, a tak je léčba zaměřena na potlačení behaviorálních a neurologických poruch, které MR doprovázejí. Používají se různá farmaka, jakými jsou stimulanty, atypická antipsychotika a jiné léky úzce zaměřené na charakteristické syndromy. Dále se také velice účinnými shledávají individuální a skupinové terapie, či výuky zvládání chování a hněvu a organizování pomoci se postiženým lidem plnohodnotně zařadit do společnosti.

## LITERATURA

ABIDI, F. E., 2002. A novel 2 bp deletion in the TM4SF2 gene is associated with MRX58. *Journal of Medical Genetics* [online]. **39**(6), 430-433 [cit. 2021-05-05]. ISSN 14686244. Dostupné z: <https://jmg.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jmg.39.6.430>

AFROZE, B. a B. CHAUDHRY, 2013. Genetics of non-syndromic autosomal recessive mental retardation. *Journal of the Pakistan Medical Association* [online]. **63**(1), 106-110 [cit. 2021-05-25]. PID:23865144. Dostupné z: [https://ecommons.aku.edu/pakistan\\_fhs\\_mc\\_bbs/159/](https://ecommons.aku.edu/pakistan_fhs_mc_bbs/159/)

ARTIGAS-PALLARÉS, J., 2006. Tratamiento farmacológico del retraso mental [Pharmacological treatment of mental retardation]. *Rev Neurol.* [online]. **42**(1), 109-115 [cit. 2021-07-01]. PMID: 16506124. Dostupné z: [https://sid.usal.es/idocs/F8/ART9194/tratamiento\\_farmacologico\\_retraso\\_mental.pdf](https://sid.usal.es/idocs/F8/ART9194/tratamiento_farmacologico_retraso_mental.pdf)

Autozomálně dominantní nesyndromová mentální retardace: ORPHA:178469, 2021. In: *Orphanet: Portál pro vzácná onemocnění a léčivé přípravky pro vzácná onemocnění* [online]. Verze 5.48.0 [cit. 2021-06-23]. Dostupné z: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=CS&data\\_id=18028&MISSING%20CONTENT=Autosome-lne-dominantne--nesyndromicke--mente-lne--retardace&search=Disease\\_Search\\_Simple&title=Autozom%C3%A1lne%20dominantn%C3%AD%20nesyndromick%C3%A1%20ment%C3%A1ln%C3%AD%20retardace](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=CS&data_id=18028&MISSING%20CONTENT=Autosome-lne-dominantne--nesyndromicke--mente-lne--retardace&search=Disease_Search_Simple&title=Autozom%C3%A1lne%20dominantn%C3%AD%20nesyndromick%C3%A1%20ment%C3%A1ln%C3%AD%20retardace)

BÄCHNER, D., Z. SEDLACEK, B. KORN, H. HAMEISTER a A. POUSTKA, 1995. Expression patterns of two human genes coding for different rab GDP-dissociation inhibitors (GDIs), extremely conserved proteins involved in cellular transport. *Human Molecular Genetics* [online]. **4**(4), 701-708 [cit. 2021-05-11]. ISSN 0964-6906. Dostupné z: <https://academic.oup.com/hmg/article-lookup/doi/10.1093/hmg/4.4.701>

BASSANI, S., L. A. CINGOLANI, P. VALNEGRI, A. FOLCI, J. ZAPATA, A. GIANFELICE, C. SALA, Y. GODA a M. PASSAFARO, 2012. The X-Linked Intellectual Disability Protein TSPAN7 Regulates Excitatory Synapse Development and AMPAR Trafficking. *Neuron* [online]. **73**(6), 1143-1158 [cit. 2021-05-05]. ISSN 08966273. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0896627312001390>

BENSAID, M., M. MELKO, E. BECHARA, L. DAVIDOVIC, A. BERRETTA, M. V. CATANIA, J. GECZ, E. LALLI a B. BARDONI, 2009. FRAXE-associated mental retardation protein (FMR2) is an RNA-binding protein with high affinity for G-quartet RNA forming structure. *Nucleic Acids Research* [online]. **37**(4), 1269-1279 [cit. 2021-05-19]. ISSN 1362-4962. Dostupné z: <https://academic.oup.com/nar/article-lookup/doi/10.1093/nar/gkn1058>

BENSON, B., C. RICE a S. MIRANTI, 1986. Effects of anger management training with mentally retarded adults in group treatment. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* [online]. **54**(5), 728-729 [cit. 2021-07-08]. ISSN 1939-2117. Dostupné z: <http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/0022-006X.54.5.728>

BIENVENU, T., V. DES PORTES, A. SAINT MARTIN, H. FRYNS, A. BELDJORD, J.-P. CHELLY, P. MCDONELL, A. COUVERT, D. TONIOLO, H. VAN BOKHOVEN, C. MORAINÉ a A. KAHN, 1998. Non-specific X-linked semidominant mental retardation by mutations in a Rab GDP-dissociation inhibitor. *Human Molecular Genetics* [online]. **7**(8), 1311-1315 [cit. 2021-05-13]. ISSN 14602083. Dostupné z: <https://academic.oup.com/hmg/article-lookup/doi/10.1093/hmg/7.8.1311>

BRADY, P., B. DELLE CHIAIE, G. CHRISTENHUSZ, K. DIERICKX, K. VAN DEN BOGAERT, B. MENTEN, K. JANSSENS, K. DEFOORT, B. ROETS, S. SLEURS, P. KEYMOLEN, E. DE CATTE, E. DEPREST, K. DE RAVEL, L. VAN ESCH, J. R. FRYNS, T. DEVRIENDT, J. R. VERMEESCH, 2014. A prospective study of the clinical utility of prenatal chromosomal microarray analysis in fetuses with ultrasound abnormalities and an exploration of a framework for reporting unclassified variants and risk factors. *Genetics in Medicine* [online]. **16**(6), 469-476 [cit. 2021-06-27]. ISSN 1098-3600. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/gim2013168>

BUDARF, M., 1997. Progress in the autosomal segmental aneusomy syndromes (SASs): single or multi-locus disorders?. *Human Molecular Genetics* [online]. **6**(10), 1657-1665 [cit. 28]. ISSN 14602083. Dostupné z: <https://academic.oup.com/hmg/article-lookup/doi/10.1093/hmg/6.10.1657>



- CANAVAN, M.M., 1931. Schilder's encephalitis periaxialis diffusa. Report of a case in a child aged sixteen and one-half months. *Arch Neurol Psychiatry*. 25, 299–308.
- CARREL, A., V. MOERCHEN, S. MYERS, M. BEKX, B. WHITMAN a D. ALLEN, 2004. Growth hormone improves mobility and body composition in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome. *The Journal of Pediatrics* [online]. 145(6), 744-749 [cit. 2021-07-10]. ISSN 00223476. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347604007152>
- CARRIÉ, A., L. JUN, T. BIENVENU, M.-C. VINET, N. MCDONELL, P. COUVERT, R. ZEMNI, A. CARDONA, G. VAN BUGGENHOUT, S. FRINTS, B. HAMEL, C. MORAINÉ, H. H. ROPERS, T. STROM, G. R. HOWELL, A. WHITTAKER, M. T. ROSS, A. KAHN, J. P. FRYNS, C. BELDJORD, P. MARYNEN, J. CHELLY, 1999. A new member of the IL-1 receptor family highly expressed in hippocampus and involved in X-linked mental retardation. *Nature Genetics* [online]. 23(1), 25-31 [cit. 2021-05-03]. ISSN 1061-4036. Dostupné z: [http://www.nature.com/articles/ng0999\\_25](http://www.nature.com/articles/ng0999_25)
- CIRIGLIANO, V., J. SHERLOCK, G. CONWAY, QUILTER, C. RODECK a M. ADINOLFI, 1999. Rapid detection of chromosomes X and Y aneuploidies by quantitative fluorescent PCR. *Prenatal Diagnosis* [online]. 19(12), 1099–1103 [cit. 2021-06-17]. PMID: 10590424.
- CIRIGLIANO, V., G. VOGLINO, A. MARONGIU, P. CANADAS, E. ORDONEZ, E. LLOVERAS, A. PLAJA, C. FUSTER a M. ADINOLFI, 2006. Rapid Prenatal Diagnosis by QF-PCR: Evaluation of 30,000 Consecutive Clinical Samples and Future Applications. *Annals of the New York Academy of Sciences* [online]. 1075(1), 288-298 [cit. 2021-06-17]. ISSN 0077-8923. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1196/annals.1368.039>
- CIRIGLIANO, V, G VOGLINO, E ORDONEZ, A. MARONGIU, M. PAZ CAÑADAS, M. EJARQUE, A. RUEDA, E. LLOVERAS, C. FUSTER a M. ADINOLFI, 2009. Rapid prenatal diagnosis of common chromosome aneuploidies by QF-PCR, results of 9 years of clinical experience. *Prenatal Diagnosis* [online]. 29(1), 40-49 [cit. 2021-07-04]. ISSN 01973851. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pd.2192>
- CROEN, L. A., J. K. GREETHER a S. SELVIN, 2001. The Epidemiology of Mental Retardation of Unknown Cause. *PEDIATRICS* [online]. 107(6), 86-86 [cit. 2021-04-03]. ISSN 0031-4005. Dostupné z: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.107.6.e86>

CUEVAS-COVARRUBIAS, S.A. a L.M. GONZÁLEZ-HUERTA, 2008. Analysis of the VCX3A, VCX2 and VCX3B genes shows that VCX3A gene deletion is not sufficient to result in mental retardation in X-linked ichthyosis. *British Journal of Dermatology* [online]. **158**(3), 483-486 [cit. 2021-05-13]. ISSN 00070963. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2133.2007.08373.x>

CURNOW, K., R. SANDERSON a S. BERUTI, 2019. Noninvasive Detection of Fetal Aneuploidy Using Next Generation Sequencing. *Prenatal Diagnosis* [online]. New York, NY: Springer New York, 325-345 [cit. 2021-06-28]. Methods in Molecular Biology. ISBN 978-1-4939-8887-7. Dostupné z: [http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-8889-1\\_22](http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-8889-1_22)

D'ADAMO, P., A. MENEGON, C. LO NIGRO, M. GRASSO, M. GULISANO, F. TAMANINI, T. BIENVENU, A. K. GEDEON, B. OOSTRA, S.-K. WU, A. TANDON, F. VALTORTA, W. E. BALCH, J. CHELLY a D. TONIOLO 1998. Mutations in GDII are responsible for X-linked non-specific mental retardation. *Nature Genetics* [online]. **19**(2), 134-139 [cit. 2021-05-11]. ISSN 1061-4036. Dostupné z: [http://www.nature.com/articles/ng0698\\_134](http://www.nature.com/articles/ng0698_134)

DE JONGH, S., P. VREKEN, L. IJLST, R. WANDERS, C. JAKOBS a H. BAKKER, 1999. Spontaneous pregnancy in a patient with classical galactosaemia. *Journal of Inherited Metabolic Disease* [online]. **22**(6), 754-755 [cit. 2021-05-24]. ISSN 01418955. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1023/A:1005504403173>

DIMITROVA, D., M. BRAZANE, L. TEYSSET, A. PITON, Y. MOTORIN, C. CARRÉ, J. GECZ, T. YE, V. MARCHAND, E. SCHAEFER a Z. STARK, 2021. Human RNA Nm-MTase FTSJ1: new tRNA targets and role in the regulation of brain-specific genes. *BioRxiv* [online]. **430044** [cit. 2021-05-08]. Dostupné z: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.02.06.430044v1.full>

ESPLIN, E., B. LI, A. SLAVOTINEK, A. NOVELLI, A. BATTAGLIA, R. CLARK, C. CURRY a L. HUDGINS, 2014. Nine patients with Xp22.31 microduplication, cognitive deficits, seizures, and talipes anomalies. *American Journal of Medical Genetics Part A* [online]. **164**(8), 2097-2103 [cit. 2021-05-30]. ISSN 15524825.

Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.36598>

ESWARAN, J., M. SOUNDARARAJAN, R. KUMAR a S. KNAPP, 2008. UnPAKing the class differences among p21-activated kinases. *Trends in Biochemical Sciences* [online]. **33**(8), 394-403 [cit. 2021-05-09]. ISSN 09680004. Dostupné z:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0968000408001448>

EWING-COBBS, L., M. PRASAD, L. KRAMER a S. LANDRY, 1999. Inflicted Traumatic Brain Injury: Relationship of Developmental Outcome to Severity of Injury. *Pediatric Neurosurgery* [online]. **31**(5), 251-258 [cit. 2021-04-23]. ISSN 1016-2291. Dostupné z:

<https://www.karger.com/Article/FullText/28872>

FISHBURN, J., G. TURNER, A. DANIEL, R. BROOKWELL a J. OPITZ, 1983.

The diagnosis and frequency of X-linked conditions in a cohort of moderately retarded males with affected brothers. *American Journal of Medical Genetics* [online]. **14**(4), 713-724 [cit. 2021-05-02]. ISSN 0148-7299. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/ajmg.1320140413>

FLETCHER, R. J., 1993. Mental illness-mental retardation in the United States: policy and treatment challenges. *Journal of Intellectual Disability Research* [online]. **37**, 25-33 [cit. 2021-07-01]. ISSN 09642633. Dostupné z:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2788.1993.tb00890.x>

FRANEK, K., J. BUTLER, J. JOHNSON, R. SIMENSEN, M. J. FRIEZ, F. BARTEL, T. MOSS, B. DUPONT, K. BERRY, M. BAUMAN, C. SKINNER, R. E. STEVENSON a C. E. SCHWARTZ, 2011. Deletion of the immunoglobulin domain of IL1RAPL1 results in nonsyndromic X-linked intellectual disability associated with behavioral problems and mild dysmorphism. *American Journal of Medical Genetics Part A* [online]. **155**(5), 1109-1114 [cit. 2021-05-03]. ISSN 15524825.

Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/ajmg.a.33833>

FREUDE, K., K. HOFFMANN, L.-R. JENSEN, M. B. DELATYCKI, V. DES PORTES, B. MOSER, B. HAMEL, H. VAN BOKHOVEN, C. MORAINÉ, J. FRYNS, J. CHELLY, J. GÉCZ, S. LENZNER, V. M. KALSCHUEER a H.-H. ROPERS, 2004. Mutations in the FTSJ1 Gene Coding for a Novel S-Adenosylmethionine–Binding Protein Cause Nonsyndromic X-Linked Mental Retardation. *The American Journal of Human Genetics* [online]. **75**(2), 305-309 [cit. 2021-05-08]. ISSN 00029297. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002929707624124>

FUKAMI, M., S. KIRSCH, S. SCHILLER, A. RICHTER, V. BENES, B. FRANCO, K. MUROYA, E. RAO, S. MERKER, B. NIESLER, A. BALLABIO, W. ANSORGE, T. OGATA a G. A. RAPPOLD 2000. A Member of a Gene Family on Xp22.3, VCX-A, Is Deleted in Patients with X-Linked Nonspecific Mental Retardation. *The American Journal of Human Genetics* [online]. **67**(3), 563-573 [cit. 2021-05-13]. ISSN 00029297. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002929707632431>

GEDEON, A., J. NELSON, J. GÉCZ a J. MULLEY, 2003. X-linked mild non-syndromic mental retardation with neuropsychiatric problems and the missense mutation A365E in PAK3. *American Journal of Medical Genetics Part A* [online]. **120**(4), 509-517 [cit. 2021-05-11]. ISSN 15524825. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/ajmg.a.20131>

GOODSHIP, J., H. GILL, J. CARTER, A. JACKSON, M. SPLITT a M. WRIGHT, 2000. Autozygosity Mapping of a Seckel Syndrome Locus to Chromosome 3q22.1-q24. *The American Journal of Human Genetics* [online]. **67**(2), 498-503 [cit. 2021-05-25]. ISSN 00029297. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002929707626603>

GORDON, Ch. T., K. N. WEAVER, R. M. ZECHI-CEIDE, E. C. MADSEN, A. L.P. TAVARES, M. OUFADDEM, Y. KURIHARA, I ADAMEYKO, A PICARD, S. BRETON, S PIERROT, M. BIOSSE-DUPLAN, N. VOISIN, C. MASSON, Ch. BOLE-FEYSOT, P. NITSCHKÉ, M.-A. DELRUE, D. LACOMBE, M. L. GUION-ALMEIDA, P. P. MOURA, D. G. GARIB, A. MUNNICH, P. ERNFORS, R. B. HUFNAGEL, R. J. HOPKIN, H. KURIHARA, H. M. SAAL, D. D. WEAVER, N. KATSANIS, S. LYONNET, C. GOLZIO, D. E. CLOUTHIER aj. AMIEL, 2015.

Mutations in the Endothelin Receptor Type A Cause Mandibulofacial Dysostosis with Alopecia. *The American Journal of Human Genetics* [online]. **96**(4), 519-531 [cit. 2021-05-22]. ISSN 00029297. Dostupné z:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002929715000233>

GREEN, J., P. PARFREY, J. HARNETT, N.-R. FARID, B. C. CRAMER, G. JOHNSON, O. HEATH, P. J. MCMANAMON, E. O'LEARY a W. PRYSE-PHILLIPS, 1989. The Cardinal Manifestations of Bardet–Biedl Syndrome, a Form of Laurence–Moon–Biedl Syndrome. *New England Journal of Medicine* [online]. **321**(15), 1002-1009 [cit. 2021-05-24]. ISSN 0028-4793. Dostupné z: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM198910123211503>

GULATI, R., S. MUTHUSWAMY, V. BHAT a S. AGARWAL, 2014. Quantitative fluorescent-polymerase chain reaction: First line investigation for trisomy 21 in a developing country. *Journal of Paediatrics and Child Health* [online]. **50**(8), 656-657 [cit. 2021-06-23]. ISSN 10344810. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/jpc.12687>

GUTHRIE, R. a H. BICKEL, 1996. The introduction of newborn screening for phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics* [online]. **155**(1), 4-5 [cit. 2021-05-25]. ISSN 0340-6199. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/PL00014247>

HAGBERG, B., G. HAGBERG, A. LEWERTH a U. LINDBERG, 1981. Mild mental retardation in Swedish schoolchildren. *Acta Paediatrica* [online]. **70**(4), 445-452 [cit. 2021-04-14]. ISSN 0803-5253. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1651-2227.1981.tb05721.x>

HAMOSH, A., 2018. Personal Communication. *Baltimore, Md.*

- HASAN, Z. a H. AZIZ, 1981. Report on a Population Survey of Mental Retardation in Pakistan. *International Journal of Mental Health* [online]. **10**(1), 23-27 [cit. 2021-03-18]. ISSN 0020-7411. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00207411.1981.11448872>
- HOYBYE, C., M. THOREN a B. BOHM, 2005. Cognitive, emotional, physical and social effects of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research* [online]. **49**(4), 245-252 [cit. 2021-07-01]. ISSN 0964-2633. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2788.2005.00641.x>
- HUMPHREY, A., J. HIGGINS, J. YATES a P. BOLTON, 2004. Monozygotic twins with tuberous sclerosis discordant for the severity of developmental deficits. *Neurology* [online]. **62**(5), 795-798 [cit. 2021-05-24]. ISSN 0028-3878. Dostupné z: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/01.WNL.0000113745.58425.EF>
- HURLEY, A., D. TOMASULO a A. PFADT, 1998. Individual and Group Psychotherapy Approaches for Persons with Mental Retardation and Developmental Disabilities. *Journal of Developmental and Physical Disabilities* [online]. **10**(4), 365-386 [cit. 2021-07-08]. ISSN 1056263X. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1023/A:1021806605662>
- CHELLY, J. a J.L. MANDEL, 2001. Monogenic causes of X-linked mental retardation. *Nature Reviews Genetics* [online]. **2**(9), 669-680 [cit. 2021-04-20]. ISSN 1471-0056. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/35088558>
- JIAO, X., H. CHEN, J. CHEN, K. HERRUP, B. FIRESTEIN a M. KILEDJIAN, 2009. Modulation of Neuritogenesis by a Protein Implicated in X-Linked Mental Retardation. *Journal of Neuroscience* [online]. **29**(40), 12419-12427 [cit. 2021-05-30]. ISSN 0270-6474. Dostupné z: <https://www.jneurosci.org/lookup/doi/10.1523/JNEUROSCI.5954-08.2009>
- KABRA, M. a S. GULATI, 2003. Mental retardation. *The Indian Journal of Pediatrics* [online]. **70**(2), 153-158 [cit. 2021-03-18]. ISSN 0019-5456. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/BF02723745>

KEHRER-SAWATZKI, H., M. UDART, W. KRONE, R. BADEN, R. FAHSOLD, G. THOMAS, B. SCHMUCKER a G. ASSUM, 1997. Mutational analysis and expression studies of the neurofibromatosis type 2 (NF2) gene in a patient with a ring chromosome 22 and NF2. *Human Genetics* [online]. **100**(1), 67-74 [cit. 2021-05-22]. ISSN 0340-6717.

Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s004390050467>

KIELY, M., 1987. The prevalence of mental retardation. *Epidemiologic Reviews* [online]. **9**(1), 194-218 [cit. 2021-04-03]. ISSN 1478-6729. Dostupné z:

<https://academic.oup.com/epirev/article-lookup/doi/10.1093/oxfordjournals.epirev.a036302>

KIMISKIDIS, V. K., V. PAPALIAGKAS, S. PAPAGIANNPOULOS, D. ZAFEIRIOU, D. KAZIS, E. TSATSALI-FOROGLOU, Z. KOUVATSOU, V. KAPINA, D. KOUTSONIKOLAS, G. ANOGIANAKIS, T. GEROUKIS a S. BOSTANTJOPOULOU, 2017. Investigation of the motor system in two siblings with Canavan's disease: a combined transcranial magnetic stimulation (TMS) – diffusion tensor imaging (DTI) study.

*Metabolic Brain Disease* [online]. **32**(2), 307-310 [cit. 2021-05-24]. ISSN 0885-7490.

Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s11011-017-9955-x>

KOMIYAMA, A., I. NONAKA a K. HIRAYAMA, 1989. Muscle pathology in Marinesco-Sjögren syndrome. *Journal of the Neurological Sciences* [online]. **89**(1), 103-113

[cit. 2021-05-25]. ISSN 0022510X. Dostupné z:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0022510X89900105>

KUTSCHE, K., H. YNTEMA, A. BRANDT, I. JANTKE, H. GERD NOTHWANG, U. ORTH, M. G. BOAVIDA, D. DAVID, J. CHELLY, J.-P. FRYNS, C. MORAINÉ, H.-H. ROPERS, B. C. J. HAMEL, H. VAN BOKHOVEN a A. GAL, 2000. Mutations in ARHGEF6, encoding a guanine nucleotide exchange factor for Rho GTPases, in patients with X-linked mental retardation. *Nature Genetics* [online]. **26**(2), 247-250 [cit. 2021-05-11].

ISSN 1061-4036. Dostupné z: [http://www.nature.com/articles/ng1000\\_247](http://www.nature.com/articles/ng1000_247)

LESCA, G., O. SINILNIKOVA, G. THEUIL, J. BLANC, P. EDERY a M. TILL, 2005.

Xp22.3 microdeletion including VCX-A and VCX-B1 genes in an X-linked ichthyosis *family*: no difference in deletion size for patients with and without mental retardation.

*Clinical Genetics* [online]. **67**(4), 367-368 [cit. 2021-05-11]. ISSN 00099163.

Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1399-0004.2005.00417.x>

LEVITON, A. a F. GILLES, 1996. Ventriculomegaly, delayed myelination, white matter hypoplasia, and “periventricular” leukomalacia: How are they related?. *Pediatric Neurology* [online]. **15**(2), 127-136 [cit. 2021-04-21]. ISSN 08878994. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0887899496001579>

LIEHR, T., 2017. Commercial FISH Probes. Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) [online]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 49-61 [cit. 2021-06-27]. Springer Protocols Handbooks. ISBN 978-3-662-52957-7. Dostupné z: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-52959-1\\_5](http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-52959-1_5)

LOSSOS, A., M. KHOURY, W. RIZZO, J. M. GOMORI, E. BANIN, A. ZLOTOGORSKI, S. JABER, O. ABRAMSKY, Z. ARGOV a H. ROSENMAN, 2006. Phenotypic Variability Among Adult Siblings With Sjögren-Larsson Syndrome. *Archives of Neurology* [online]. **63**(2) [cit. 2021-05-25]. ISSN 0003-9942. Dostupné z: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archneur.63.2.278>

LUGTENBERG, D., H. YNTEMA, M. BANNING, A. R. OUDAKKER, H. V. FIRTH, L. WILLATT, M. RAYNAUD, T. KLEEFSTRA, J.-P. FRYNS, H. ROPERS, J. CHELLY, C. MORAINÉ, J. GÉCZ, J. VAN REEUWIJK, S. B. NABUURS, B. B. A. DE VRIES, B. C. J. HAMEL, A. P. M. DE BROUWER a H. ROPERS, 2006. ZNF674: A New Krüppel-Associated Box–Containing Zinc-Finger Gene Involved in Nonsyndromic X-Linked Mental Retardation. *The American Journal of Human Genetics* [online]. **78**(2), 265-278 [cit. 2021-05-13]. ISSN 00029297. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002929707623581>

LUTHARDT, F. a E. KEITGES, 2001. Chromosomal Syndromes and Genetic Disease. *Encyclopedia of Life Sciences* [online]. 1-11 [cit. 2021-04-23]. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1038/npg.els.0001446>

LYON, Mary F., 1961. Gene Action in the X-chromosome of the Mouse (*Mus musculus* L.). *Nature* [online]. **190**(4773), 372-373 [cit. 2021-05-19]. ISSN 0028-0836. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/190372a0>



- MANDEL, J.-L. a J. CHELLY, 2004. Monogenic X-linked mental retardation: Is it as frequent as currently estimated? The paradox of the ARX (Aristaless X) mutations. *European Journal of Human Genetics* [online]. **12**(9), 689-693 [cit. 19]. ISSN 1018-4813. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/5201247>
- MANSFIELD, E. S., 1993. Diagnosis of Down syndrome and other aneuploidies using quantitative polymerase chain reaction and small tandem repeat polymorphisms. *Human Molecular Genetics* [online]. **2**(1), 43-50 [cit. 2021-06-17]. ISSN 0964-6906. Dostupné z: <https://academic.oup.com/hmg/article-lookup/doi/10.1093/hmg/2.1.43>
- MARANDUBA, C., E. SÁ MOREIRA, G. MÜLLER ORABONA, R. CÁSSIA PAVANELLO, A. VIANNA-MORGANTE a M. RITA PASSOS-BUENO, 2004. Does the P172H mutation at the TM4SF2 gene cause X-linked mental retardation?. *American Journal of Medical Genetics Part A* [online]. **124**(4), 413-415 [cit. 2021-05-05]. ISSN 15524825. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/ajmg.a.20401>
- MASSEY, P. S. a S. MCDERMOTT, 1995. State-specific rates of mental retardation—United States. *Morbidity and Mortality Weekly Report* [online]. **2**(45), 61-65 [cit. 2021-04-03]. Dostupné z: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00040023.htm>
- MAURAGE, C., B. UDD, M. RUCHOUX, P. VERMERSCH, H. KALIMO, R. KRAHE, A. DELACOURTE a N. SERGEANT, 2005. Similar brain tau pathology in DM2/PROMM and DM1/Steinert disease. *Neurology* [online]. **65**(10), 1636-1638 [cit. 2021-05-22]. ISSN 0028-3878. Dostupné z: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/01.wnl.0000184585.93864.4e>
- MCDERMOTT, S., M. DURKIN, N. SCHUPF a Z. STEIN, 2007. Epidemiology and Etiology of Mental Retardation. Handbook of Intellectual and Developmental Disabilities [online]. Boston, MA: Springer US, 3-40 [cit. 2021-03-18]. *Issues on Clinical Child Psychology*. ISBN 978-0-387-32930-7. Dostupné z: [http://link.springer.com/10.1007/0-387-32931-5\\_1](http://link.springer.com/10.1007/0-387-32931-5_1)
- MCDERMOTT, S., W. SZWEJBKA, H. MANN a V. DAGUISE, 2000. Urinary tract infections during pregnancy and mental retardation and developmental delay. *Obstetrics and Gynecology* [online]. **96**(1), 113-119 [cit. 2021-04-18]. ISSN 00297844. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0029784400008231>

MCLAREN, J. a S. E. BRYSON, 1987. Review of recent epidemiological studies of mental retardation: Prevalence, associated disorders and etiology. *American Journal of Mental Retardation* [online]. **3**(92), 243–254 [cit. 2021-04-21]. PMID: 3322329.

Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3322329/>

MELONI, I., M. MUSCETTOLA, M. RAYNAUD, I. LONGO, M. BRUTTINI, M.-P. MOIZARD, M. GOMOT, J. CHELLY, V. DES PORTES, J.-P. FRYNS, H.-H. ROPERS, B. MAGI, C. BELLAN, N. VOLPI, H. G. YNTEMA, S. E. LEWIS, J. E. SCHAFFER a A. RENIERI, 2002. FA4L4, encoding fatty acid-CoA ligase 4, is mutated in nonspecific X-linked mental retardation. *Nature Genetics* [online]. **30**(4), 436-440 [cit. 2021-05-09]. ISSN 1061-4036. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/ng857z>

MORAVA, E., J. KÜHNISCH, J. DRIJVERS, J.-H. ROBBEN, C. CREMERS, P. VAN SETTEN, A. BRANTEN, S. STUMPP, A. DE JONG, K. VOESENEK, S. VERMEER, A. HEISTER, H. CLAAHSEN-VAN DER GRINTEN, C. W. O'NEILL, M. A. WILLEMSSEN, D. LEFEBER, P. M. T. DEEN, U. KORNAK, H. KREMER a R.A. WEVERS 2011. Autosomal Recessive Mental Retardation, Deafness, Ankylosis, and Mild Hypophosphatemia Associated with a Novel ANKH Mutation in a Consanguineous Family. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [online]. **96**(1), 189-198 [cit. 2021-05-25]. ISSN 0021-972X. Dostupné z:

<https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2010-1539>

MORIWAKI, S., C. NISHIGORI, S. IMAMURA, T. YAGI, C. TAKAHASHI, N. FUJIMOTO a H. TAKEBE, 1993. A case of xeroderma pigmentosum complementation group F with neurological abnormalities. *British Journal of Dermatology* [online]. **128**(1), 91-94 [cit. 2021-05-25]. ISSN 0007-0963.

Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2133.1993.tb00154.x>

MRC HOLLAND, 2020. Product Description SALSA® MLPA® Probemix P245-B1 Microdeletion Syndromes-1A: Product Description version B1-07. In: MRC Holland: Confidence in Copy Number Determination [online]. Amsterdam [cit. 2021-06-27]. Dostupné z: <https://www.mrcholland.com/products/27060/Product%20description%20P245-B1%20Microdeletion%20Syndromes-1A-v07.pdf>

- NARAYANAN, H. S., 1981. A Study of the Prevalence of Mental Retardation in Southern India. *International Journal of Mental Health* [online]. **10**(1), 28-36 [cit. 2021-04-14]. ISSN 0020-7411. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00207411.1981.11448873>
- NAWARA, M., J. KLAPECKI, K. BORG, M. JUREK, S. MORENO, J. TRYFON, J. BAL, J. CHELLY a T. MAZURCZAK 2008. Novel mutation of IL1RAPL1 gene in a nonspecific X-linked mental retardation (MRX) family. *American Journal of Medical Genetics Part A* [online]. **146**(24), 3167-3172 [cit. 2021-05-03]. ISSN 15524825. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/ajmg.a.32613>
- NICHOLSON, A. a E. ALBERMAN, 1992. Prediction of the number of Down's syndrome infants to be born in England and Wales up to the year 2000 and their likely survival rates. *Journal of Intellectual Disability Research* [online]. **36**(6), 505-517 [cit. 2021-04-28]. ISSN 09642633. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2788.1992.tb00569.x>
- PATTON, M.A., J. GOODSHIP, R. HAYWARD a R. LANSDOWN, 1988. Intellectual development in Apert's syndrome: a long term follow up of 29 patients. *Journal of Medical Genetics* [online]. **25**(3), 164-167 [cit. 2021-05-22]. ISSN 1468-6244. Dostupné z: <https://jmg.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jmg.25.3.164>
- PECKHAM, C.S., 1991. Cytomegalovirus infection: congenital and neonatal disease. *Scand J Infect Dis Suppl.* [online]. **80**, 82-87 [cit. 2021-04-18]. PMID: 1666449. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1666449/>
- PEIPPO, M., A. KOIVISTO, T. SÄRKÄMÖ, M. SIPPONEN, H. VON KOSKULL, T. YLISAUKKO-OJA, K. REHNSTRÖM, G. FROYEN, J. IGNATIUS a I. JÄRVELÄ., 2007. PAK3 related mental disability: Further characterization of the phenotype. *American Journal of Medical Genetics Part A* [online]. **143**(20), 2406-2416 [cit. 2021-05-09]. ISSN 15524825. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/ajmg.a.31956>
- PERTL, B., S. KOPP, P.M. KROISEL, L. TULUI, B. BRAMBATI a M. ADINOLFI, 1999. Rapid detection of chromosome aneuploidies by quantitative fluorescence PCR: first application on 247 chorionic villus samples. *J Med Genet.* [online]. **36**(4), 300-303 [cit. 2021-06-17]. PMID: 10227397. Dostupné z: <https://europepmc.org/article/pmc/pmc1734339>

- PICCINI, M., F. VITELLI, M. BRUTTINI, B. R. POBER, J. J. JONSSON, M. VILLANOVA, M. ZOLLO, G. BORSANI, A. BALLABIO a A. RENIERI, 1998. FAFL4, a New Gene Encoding Long-Chain Acyl-CoA Synthetase 4, Is Deleted in a Family with Alport Syndrome, Elliptocytosis, and Mental Retardation. *Genomics* [online]. **47**(3), 350-358 [cit. 2021-05-09]. ISSN 08887543. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0888754397951041>
- PITON, A., C. REDIN a J.-L. MANDEL, 2013. XLID-Causing Mutations and Associated Genes Challenged in Light of Data From Large-Scale Human Exome Sequencing. *The American Journal of Human Genetics* [online]. **93**(2), 368-383 [cit. 2021-05-08]. ISSN 00029297. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002929713002826>
- PLENGE, R., R. STEVENSON, H. T. LUBS, Ch. SCHWARTZ a H. WILLARD, 2002. Skewed X-Chromosome Inactivation Is a Common Feature of X-Linked Mental Retardation Disorders. *The American Journal of Human Genetics* [online]. **71**(1), 168-173 [cit. 2021-05-19]. ISSN 00029297. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002929707600469>
- RAMSER, J, 2004. A splice site mutation in the methyltransferase gene FTSJ1 in Xp11.23 is associated with non-syndromic mental retardation in a large Belgian family (MRX9). *Journal of Medical Genetics* [online]. **41**(9), 679-683 [cit. 2021-05-08]. ISSN 1468-6244. Dostupné z: <https://jmg.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jmg.2004.019000>
- RICHARDS, L. a K. LEE, 1972. Group Process in Social Habilitation of the Retarded. *Social Casework* [online]. **53**(1), 30-37 [cit. 2021-07-08]. ISSN 0037-7678. Dostupné z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/104438947205300105>
- ROELEVELD, N. a G. A. ZIELHUIS, 2008. The prevalence of mental retardation: a critical review of recent literature [online]. **39**(2), 125-132 [cit. 2021-04-03]. ISSN 0012-1622. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1469-8749.1997.tb07395.x>
- ROPERS, H. a B. HAMEL, 2005. X-linked mental retardation. *Nature Reviews Genetics* [online]. **6**(1), 46-57 [cit. 2021-05-02]. ISSN 1471-0056. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/nrg1501>

SAVVA, G., K. WALKER a J. MORRIS, 2010. The maternal age-specific live birth prevalence of trisomies 13 and 18 compared to trisomy 21 (Down syndrome). *Prenatal Diagnosis* [online]. **30**(1), 57-64 [cit. 2021-04-28]. ISSN 01973851. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/pd.2403>

SHEA, S. E., 2012. Intellectual Disability (Mental Retardation). *Pediatrics in Review* [online]. **33**(3), 110-121 [cit. 2021-07-01]. ISSN 0191-9601. Dostupné z: <http://pedsinreview.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/pir.33-3-110>

SHOICHET, S., K. HOFFMANN, C. MENZEL, U. TRAUTMANN, B. MOSER, M. HOELTZENBEIN, B. ECHENNE, M. PARTINGTON, H. VAN BOKHOVEN, C. MORAINÉ, J.-P. FRYNS, J. CHELLY, H.-D. ROTT, H.-H. ROPERS a V. M. KALSCHEUER, 2003. Mutations in the ZNF41 Gene Are Associated with Cognitive Deficits: Identification of a New Candidate for X-Linked Mental Retardation. *The American Journal of Human Genetics* [online]. **73**(6), 1341-1354 [cit. 2021-05-08]. ISSN 00029297. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000292970763986X>

SCHMIDT, W., J. JENDERNY, K. HECHER, B.J. HACKELÖER, S. KERBER, L. KOCHHAN a K.R. HELD, 2000. Detection of aneuploidy in chromosomes X, Y, 13, 18 and 21 by QF-PCR in 662 selected pregnancies at risk. *Molecular Human Reproduction* [online]. **6**(9), 855-860 [cit. 2021-06-17]. ISSN 14602407. Dostupné z: <https://academic.oup.com/molehr/article-lookup/doi/10.1093/molehr/6.9.855>

SCHOUTEN, J., C. MCELGUNN, R. WAAIJER, D. ZWIJNENBURG, F. DIEPVENS a G. PALS, 2002. Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Nucleic Acids Research* [online]. **30**(12), 57-57 [cit. 2021-06-23]. ISSN 13624962. Dostupné z: <https://academic.oup.com/nar/article-lookup/doi/10.1093/nar/gnf056>

SCHURIG, V., A. VAN ORMAN, P. BOWEN a J. OPITZ, 1981. Nonprogressive cerebellar disorder with mental retardation and autosomal recessive inheritance in hutterites. *American Journal of Medical Genetics* [online]. **9**(1), 43-53 [cit. 2021-05-24]. ISSN 0148-7299. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/ajmg.1320090109>

- SIGGBERG, L., S. ALA-MELLO, E. JAAKKOLA, E. KUUSINEN, R. SCHUIT, J. KOHLHASE, D. BÖHM, J. IGNATIUS a S. KNUUTILA., 2010. Array CGH in molecular diagnosis of mental retardation-A study of 150 Finnish patients. *American Journal of Medical Genetics Part A* [online]. 1398-1410 [cit. 2021-06-27]. ISSN 15524825.  
Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.33402>
- SOUTH, S., J. SWENSEN, T. MAXWELL, A. ROPE, A. BROTHMAN a Z. CHEN, 2006. A new genomic mechanism leading to cri-du-chat syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A* [online]. **140**(24), 2714-2720 [cit. 2021-06-23]. ISSN 15524825.  
Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.31496>
- STETTNER, G., M. SHOUKIER, Ch. HÖGER, K. BROCKMANN a B. AUBER, 2011. Familial intellectual disability and autistic behavior caused by a small FMR2 gene deletion. *American Journal of Medical Genetics Part A* [online]. **155**(8), 2003-2007 [cit. 2021-05-19]. ISSN 15524825. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/ajmg.a.34122>
- STEVENSON, R.E., C.E. SCHWARTZ a R.J. SCHROER, 2000. X-linked mental retardation. New York: Oxford University Press [online]. [cit. 2021-07-08]. Dostupné z: <https://www.ggc.org/wp-content/uploads/2021/03/Table-Genes-involved-in-XLID-Feb-2021.pdf>
- STEVENSON, R. a C. SCHWARTZ, 2009. X-linked intellectual disability: Unique vulnerability of the male genome. *Developmental Disabilities Research Reviews* [online]. **15**(4), 361-368 [cit. 2021-05-02]. ISSN 19405510.  
Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/ddrr.81>
- STROBL-WILDEMANN, G., V. KALSCHUEUR, H. HU, K. WROGEMANN, H.-H. ROPERS a A. TZSCHACH, 2011. Novel GDI1 mutation in a large family with nonsyndromic X-linked intellectual disability. *American Journal of Medical Genetics Part A* [online]. **155**(12), 3067-3070 [cit. 2021-05-11]. ISSN 15524825.  
Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/ajmg.a.34291>

TARPEY, P., J. PARNAU, M. BLOW, H. WOFFENDIN, G. BIGNELL, C. COX, J. COX, H. DAVIES, S. EDKINS, S. HOLDEN, A. KORNY, U. MALLYA, J. MOON, S. O'MEARA, A. PARKER, P. STEPHENS, C STEVENS, J TEAGUE, M. PARTINGTON, G. TURNER, R. STEVENSON, C. SCHWARTZ, I. YOUNG, D. EASTON, M. BOBROW, P. A. FUTREAL, M. R. STRATTON, J. GECZ, R. WOOSTER a F. L. RAYMOND, 2004. Mutations in the DLG3 Gene Cause Nonsyndromic X-Linked Mental Retardation. *The American Journal of Human Genetics* [online]. **75**(2), 318-324 [cit. 2021-05-08]. ISSN 00029297. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002929707624148>

TEPLIN, Stuart, Margaret BURCHINAL, Nancy JOHNSON-MARTIN, Ruth HUMPHRY a Ernest KRAYBILL, 1991. Neurodevelopmental, health, and growth status at age 6 years of children with birth weights less than 1001 grams. *The Journal of Pediatrics* [online]. **118**(5), 768-777 [cit. 2021-04-23]. ISSN 00223476. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347605800459>

THERMO FISHER SCIENTIFIC, 2019. DNA fragmentation strategies for next-generation sequencing library preparation [online]. In: . [cit. 2021-06-28]. Dostupné z: <https://assets.thermofisher.com/TFS-Assets/BID/Technical-Notes/dna-fragmentation-next-generation-sequencing-library-preparation-tech-note.pdf>

TRZUPEK, K, R FALK, J DEMER a R WELEBER, 2007. Microcephaly with chorioretinopathy in a brother–sister pair: Evidence for germ line mosaicism and further delineation of the ocular phenotype. *American Journal of Medical Genetics Part A* [online]. **143**(11), 1218-1222 [cit. 2021-05-25]. ISSN 15524825. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/ajmg.a.31717>

WANG, W., B. MAO, X. WEI, D. YIN, H. LI, L. MAO, X. GUO, Y. SUN a Y. YANG., 2018. Application of an improved targeted next generation sequencing method to diagnose non-syndromic mental retardation in one step: A case report. *Molecular Medicine Reports* [online]. **18**(1), 981-986 [cit. 2021-06-28]. ISSN 1791-2997. Dostupné z: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/mmr.2018.9031>

WHO, 1985. *Mental Retardation: Meeting the Challenge*. Ženeva: WHO Offset Publication No. 86. ISBN 92 4 170086 6.

WHO, 2021. *MKN-10: Mezinárodní statistická klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů* [online]. Desátá revize. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, F70–F73 [cit. 2021-03-02]. ISBN 978-80-7472-168-7.

Dostupné z: <https://www.uzis.cz/res/f/008319/mkn-10-tabelarni-cast-20210101.pdf>

ZEMNI, R., T. BIENVENU, M. VINET, A. SEFIANI, A. CARRIÉ, P. BILLUART, N. MCDONELL, P. COUVERT, F. FRANCIS, P. CHAFEY, F. FAUCHEREAU, G. FRIOCOURT, V. PORTES, A. CARDONA, S. FRINTS, A. MEINDL, O. BRANDAU, N. RONCE, C. MORAINÉ, H. VAN BOKHOVEN, H. H. ROPERS, R. SUDBRAK, A. KAHN, J. P. FRYNS, C. BELDJORD a J. CHELLY, 2000. A new gene involved in X-linked mental retardation identified by analysis of an X;2 balanced translocation. *Nature Genetics* [online]. **24**(2), 167-170 [cit. 2021-05-05]. ISSN 1061-4036. Dostupné z: [http://www.nature.com/articles/ng0200\\_167](http://www.nature.com/articles/ng0200_167)