

Syndromy s projevy genomického imprintingu

Seemanová E.

Oddělení klinické genetiky Ústavu biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FNM, Praha

SOUHRN

Genomický imprinting je jedním z epigenetických faktorů, které ovlivňují genové exprese. V užším (exaktně badatelském) slova smyslu představuje genomický imprinting fáze aktivity a inaktivity určitých genů, a to nejen v různých obdobích ontogeneze, ale dokonce i v různých tkáních téhož jedince ve stejném čase. Identický gen pak exprimuje různé a klinické projevy jsou velmi variabilní. V širším (klinickém) významu je zdůrazňována závislost aktivace genu na jeho rodičovském původu. Genomický imprinting se projevuje jako výjimka z 3. Mendelova zákona, neboť závažnost klinické manifestace některých autozomálních mutací je závislá na pohlaví rodiče, od kterého je mutace děděna. V minulém století byla rozpoznána velká a různorodá skupina genetických syndromů a chorob, jejichž klinické projevy se liší v závislosti na rodičovském původu odpovědné mutace, jako jsou Albrightova hereditární osteodysplazie, progresivní oseální hyperplazie, Curschmannova-Steinertova dystrofická myotonie, Huntingtonova chorea, Beckwith-Wiedemannův EMG, Silver-Russellův, Angelmanův, Prader-Williho syndrom. Genomický imprinting přispívá k objasnění variabilní expresivity, neúplné penetrance, generační anticipace aj.

Klíčová slova: genomický imprinting, exprimovaný gen, rodičovský původ mutace.

SUMMARY

Seemanová E.: Syndroms with Genomic Imprinting Manifestations

Genomic imprinting is one of epigenetic factors, which influences expression of genes. It represents specific marking of some chromosome segments depending on the parental origin of the mutation. Imprinted genes are for some time inactive; such period varies in different developmental stage and in different tissues. Such inactivation is manifested as expriming genes and represents an exception to the 3rd Mendel's rule. In the last 10 years, a large group of disorders was recognised, the clinical manifestation of which depends on the parental origin of the mutation, such as Albright's hereditary osteodystrophy, progressive osseous hyperplasia, Curschmann-Steinert myotonic dystrophy, Huntington disease, Beckwith-Wiedemann EMG syndrome, Silver-Russell syndrome, Angelman syndrome, Prader-Willi syndrome. Genomic imprinting contributes to the clarification of mechanisms of the variable expressivity, incomplete penetration, generation anticipation etc.

Key words: genomic imprinting, expriming genes, parental origin of the mutation.

Po.

Čas. Lék. čes., 142, 2003, No. 5, pp. 264–270.

Po znovuobjevení Mendelových zákonů dědičnosti byla záhy rozpoznána řada výjimek a modifikací jejich platnosti a termíny jako variabilní expresivita a penetrance či anticipace jsou přičítány vlivu tzv. **epigenetických faktorů**.

Jedná se o faktory ovlivňující genovou expresi jako např. inaktivace X chromozómu u žen (lyonizace) nebo metylace DNA, která hraje důležitou roli v represi genové transkripce. Epigenetické faktory nejsou přímo součástí DNA, nicméně mohou být přeneseny do dalších generací buněk. Podstatu působení těchto epigenetických změn se daří postupně osvětlovat.

Již v druhé polovině minulého století bylo známo, že triploidní lidské plody mají rozdílný fenotyp v závislosti na maternálním nebo paternálním původu přespočetné chromozomální sady. Postupně byly rozpoznány různé geneticky determinované syndromy, jejichž klinické projevy jsou ovlivněny rodičovským původem odpovědné mutace. Tento jev byl nazván **genomickým imprintingem** (1–3) a představuje pravidelně se opakující dočasnou inaktivaci-neexprimaci genu v určitém vývojovém stadiu. Inaktivace je charakteristická pro některé geny jen v určité fázi ontogeneze. Někdy inaktivace probíhá jen v určitých tkáních organismu.

Syndromy s projevy genomického imprintingu jsme zařadili nejen pro obecnou informaci, ale i z praktických důvodů. U syndromů a afekcí s uplatněním imprintingu lze děděnou mutaci cíleně vyšetřovat jen u jednoho z rodičů, a tím šetřit

finanční náklady pojišťoven i pracovní zátěž genetiků.

Mechanismus vzniku a funkce genomického imprintingu dosud nejsou jednoznačně upřesněny. V ontogenezi hraje genomický imprinting zřejmě významnou roli, protože v některých tkáních exprimuje paternální alela, v jiných zase maternální. Aktivace a deaktivace genů se navíc mění v různých vývojových fázích jedince. Bialelická exprese byla zjištěna v některých tumorech např. Wilmsově WT1 typu.

Nejvíce je diskutována hypotéza konfliktu placenty a plodu u savců. Paternální genom exprimuje především v placentě a plodových obalech, aby ochraňoval plod v „cizím“ prostředí a zajistil jeho nejvýhodnější výživu. Naopak maternální genom se uplatňuje zejména při vývoji plodu samotného a chrání mateřský organismus před „vysátím parazitujícím plodem“.

Geny, u nichž se uplatňuje genomický imprinting, mají často repetitivní sekvence bohaté na guanin a cytosin (GC), které jsou monoparentálně metylovány. Oblasti s vysokou metylací a transkripční inaktivací vzájemně korelují a imprintovaný signál je pak pravidelně negativní. Tím dojde k inaktivaci genové funkce.

V tabulce 1 jsou uvedeny příklady genetických afekcí, u nichž byl genomický imprinting již prokázán. V jejich popisu pak krátce zmiňujeme klinický význam tohoto epigenetického faktoru na diagnostický proces, klinickou prognózu nositele mutace i genetickou prognózu reprodukce v jeho rodině.

Tab. 1. Příklady genů s projevy genomického imprintingu

Gen	lokalizace	exprim. alela	klinické projevy
ZAC mellitus neznám	6q24	paternální	diabetes mellitus novorozenců
IGF2, LIT1	7p11-p13	paternální	Silver-Russellův syndrom
H19, CDKN1C	11p15.5	paternální	Beckwith-Wiedemannův syndrom
SDHD	11p15.5	maternální	obří růst (bez názvu)
neznám	11q23	bialelický/bipaternální	hereditární paragangliomy
	14	paternální	hypotonie, pre- i postnatální růstová porucha, mírná mentální retardace, faciální dysmorfie nevýrazná
			dysmorfie, ale těžká mentální retardace
MKRN3 MAGEL2	15q11-q13	maternální	Prader-Williho syndrom
UBE3A	15q11-q13	maternální	Angelmanův syndrom
GNAS1-Gs alfa-specifické exony	20q13.3	maternální	Albrightova hereditární osteodystrofie
		paternální	pseudopseudohypoparathyreoidismus
GNAS1 regulatorová oblast	20q13.3	maternální	pseudohypoparathyreoidismus typ b
		paternální	klinicky nemá
trinukleotidová opakování			
Huntingtonova chorea	4p16.3	paternální	časně manifestovaná těžká forma
		maternální	pozdní, mírná forma
fragilní X chromozóm	Xq27.3	paternální	vždy jen premutace-přenašečství
		maternální	většinou těžká forma z plné mutace
Curschmann-Steinertova	19q13	maternální	kongenitální forma s mentálním defektem i letální pro respirační
dystrofická myotonie		paternální	insuficienci
			pozdní mírná pomalu progredující

TRANZITORNÍ DIABETES MELLITUS NOVOROZENCŮ

Novorozenecký diabetes mellitus (4, 5) je vzácně se vyskytující afekce spojená s intrauterinní růstovou retardací, hypotrofií, umbilikálními i inguinálními herniemi a někdy makroglosií. Asi v polovině případů se glukózový metabolismus dítěte normalizuje do 6 měsíců věku, ale i u těchto pacientů je v dospělosti zvýšené riziko vývoje diabetu 2. typu.

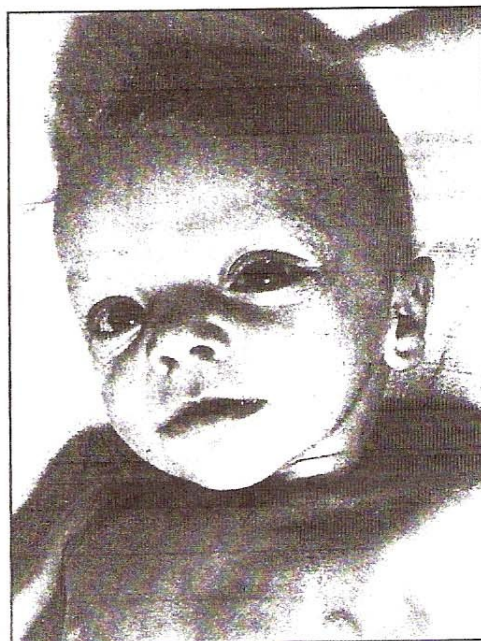
Již zjištění uniparentální dizomie regionu 6q24 (paternální) u těchto pacientů – přičemž identická duplikace maternálního původu byla klinicky němá (5) – dovolila pomýšlet na vliv genomického imprintingu. V posledních letech Arima et al. (6) přímo zjistil ztrátu metylace dvou genů, a sice ZAC a HYMAI, což prokazuje, že následná hyperexprese těchto genů hraje roli v manifestaci tranzitorního novorozeneckého diabetu mellitus. Klinická i genetická prognóza jsou vesměs příznivé.

SILVERŮV-RUSSELLŮV SYNDROM

Syndrom je častou příčinou malého vzrůstu a astenie, ale jeho etiologie je značně heterogenní (7). Monogenní je předpokládána, odpovědný gen dosud nebyl identifikován. Maternální uniparentální dizomie (UPD) 7. chromozómu je zjišťována zhruba u 30 % pacientů. Mechanismus působení UPD je možný jak ztrátou exprese paternální alely, která růst stimuluje, tak hyperexpresí maternální alely, která zpomaluje růst.

V klinických projevech dominuje významná prenatální i postnatální růstová retardace, asymetrie především končetin, ale i trupu a obličeje a makrocefalie s opožděným uzavěrem velké fontanely. Facies (obr. 1) bývá drobná v porovnání s velkou lebeční částí, obvykle trojúhelníkovitého tvaru s malou zašpičatělou bradou a charakteristicky dolů obrácenými ústními koutky. Sklery bývají do batolecího věku namodralé.

Již v kojeneckém věku najdeme na kůži skvrny café au lait. Na rukou je běžná klinodaktylie 5. prstů, na nohách syndaktylie 2. a 3. prstu. Radiologicky se zjišťuje opoždění kostního věku a porucha osifikace terminálních falang – tzv. Kirnerův příznak. Pro chudost svalové masy je výrazná hyperexkursibi-



Obr. 1. Facies kojence s Russell-Silverovým syndromem. Disproporce mezi velkou lebeční a drobnou obličejovou částí, špičatá bradička, dolů obrácené ústní koutky, u kojence neobvyklé

lita kloubů, umožňující ještě u batolat „turecký“ sed. U chlapců může být přítomna hypospadie a kryptorchismus. Motorický vývoj bývá mírně opožděn snad po celkovou slabost a astenii, ale mentální vývoj nebývá častěji alterován.

Puberta nastupuje obvykle opožděně. Fenotyp v dospělosti nebývá (zvláště u žen) nápadný, tělesná výška nakonec obvykle přesahuje 150 cm a ani astenie již nebývá výrazná. Velikost lebky se rovněž vyrovnává s proporcemi těla. U žen může docházet k nepravidelnostem menstruačního cyklu, ale reprodukce nebývá ohrožena.

Klinická prognóza je nahlížena pro zlepšující se průběh jako příznivá. Genetická prognóza vlastní reprodukce závisí na etiologii afekce a pohybuje se od nezvýšené pravděpodobnosti

(např. při uniparentální dizomii) až po 50% riziko přenosu na potomstvo (při dominantní genové mutaci u matky). Sumární empirické riziko je udáváno kolem 10 % při reprodukci ženských probandů a jen asi 3 % při reprodukci probandů mužského pohlaví.

Genetická prognóza reprodukce rodičů probanda bývá hodnocena jako příznivá, riziko opakovaného výskytu obvykle nepřesahuje 5 %. Určitou prevenci v těchto rodinách nabízí i longitudinální ultrasonografické sledování růstové aktivity plodu s cíleným zhodnocením pravidelnosti přírůstků od časných stadií gravidity až do 26. gestačního týdne.

BECKWITHŮV-WIEDEMANNŮV EMG SYNDROM

Afekce se řadí mezi makrosomie s urychlenou osifikací a název EMG je zkratkou diagnostické trias - Exomphalos-Makroglosie-Gigantismus (7). Afekce na sebe může asi ve 40 % upozornit již prenatálně, a to polyhydramniem a obřím růstem plodu, případně i eventrací.

Exomphalos může představovat různě závažné formy od drobné pupeční hernie až po gastroschisu. Závažná a klinicky urgentní bývá porucha poporodní adaptace. Klinicky alarmujícím příznakem až u poloviny postižených je poporodní hypoglykémie, která i bez projevů křečí může vést k poruše vývoje CNS s mentální retardací. Jinak mají jedinci s tímto syndromem dobré předpoklady normálního duševního vývoje.

Sklon k hypoglykemiím trvá až do druhého trimenonu a dobře reaguje na podávání prednisonu. Makroglosie může v novorozeneckém období být určitou respirační překážkou a způsobovat problémy s krmením. Později se může projevit v poruše skusu první dentice, po 5. roce věku se spontánně upravuje, stejně jako se normalizuje tělesná výška a hmotnost i urychlená osifikace.

V kojeneckém věku je kostní věk o 1–2 roky urychlen, ale postupně se vyrovnává s kalendářním věkem. Gigantismus již prenatální může být problémem porodním, váží-li plody více než 5000 g. Průměrná porodní váha se udává nad 4000 g a délka 53 cm. Gigantismus má významné projevy asymetrie, obličej, jazyka, velikost boltců, někdy i trupu a týká se i jednotlivých orgánů. Velké ledviny často vykazují medulární dysplazii, velký pankreas má zvýšený počet Langerhansových ostrůvků, ovaria i testes mohou být zvětšena a asymetrická.

V novorozeneckém věku (obr. 2a) bývá přítomna polycytemie, která se za projevů protrahovaného ikteru brzo upravuje (obr. 2b).

V dětském věku je *klinická prognóza* nejistá jednak pro poporodní komplikace, jednak pro zvýšené (až 10%) riziko vývoje malignit, především Wilmsova tumoru, neuroblastomu, hepatoblastomu a karcinomu nadledvinek. Doporučována je proto kontrola hladiny tumorových markerů (alespoň AFP) v půlročních intervalech a každoroční ultrasonografická kontrola nitrobřišních orgánů.

V *dospělosti* je *klinická prognóza* afekce již podstatně příznivější. Dospělí pacienti nejsou růstově ani váhově nápadní, asymetrie se zmírňuje, hypoglykémie již nehrozí a i riziko nádorů se snižuje. Signálním příznakem pro diagnózu afekce i v dospělosti jsou kožní rýhy na ušním lalůčku a pseudojizvičky na zadní straně boltců (bohužel přítomny jen asi u 70 % pacientů).

Genetická prognóza reprodukce je nejistá. Pravděpodobnost přenosu mutace na potomstvo je sice 50%, ale s velmi rozdílnými klinickými důsledky i podle pohlaví rodiče. Přenos od otce je spojen s vyšším rizikem nádorů.



Obr. 2a. Kojenec s Beckwith-Wiedemannovým EMG syndromem (makroglosie, makrozomie)

2b. Dítě ve 4 letech ještě robusní ale bez makroglosie

PRADER-WILLIHO SYNDROM

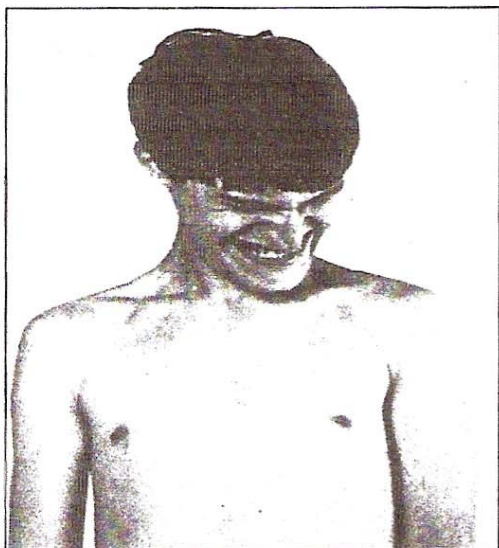
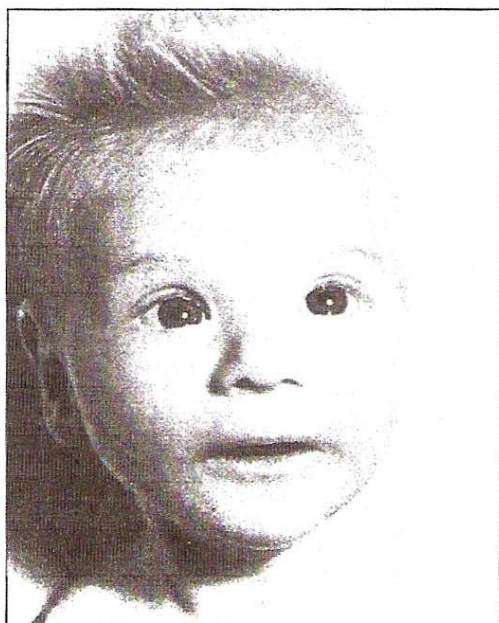
Jedná se o afekci, u níž byl genomický printing poprvé demonstrován v klinické praxi (9). Nullizomie paternální kritického úseku má v 70 % etiologii v intersticiální mikrodeleci a asi ve 30 % v uniparentální dizomii, vzácně pak v bodové mutaci.

Incidence syndromu se udává 1:10 000 a dosud je většinou diagnostikován až ve fázi excesivní obezity (obr. 3a), kdy už je velmi obtížné dodržet stravovací a pohybový režim. Komplikace obezity jako je diabetes mellitus a kardiomyopatie pak vedou k úmrtí v časně dospělosti.

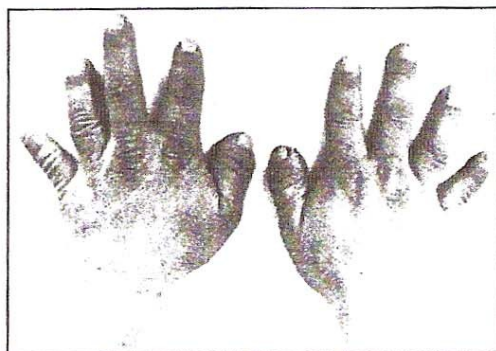
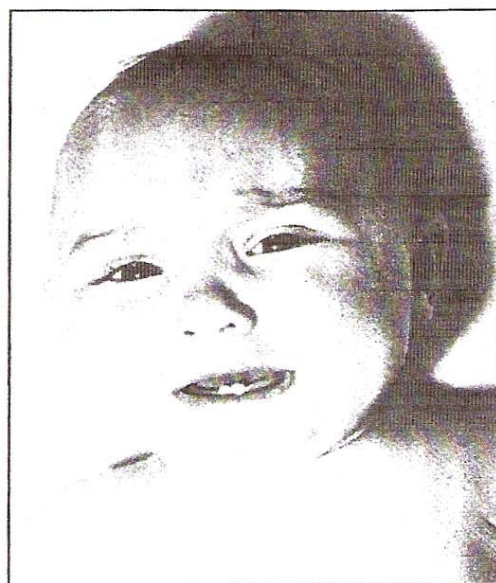
Afekce přitom na sebe může upozornit již prenatálně růstovou retardací, slabými pohyby plodu a polohou koncem pánevním. Po porodu je pro diagnózu signálním příznakem vedle celkové závažné hypotofie, apatie a těžké svalové hypotonie štiřlost rukou a nohou s výraznou arachnodaktylií (obr. 3b). Nápadné jsou i hypoplastické chrupavky boltců.

U chlapců je běžný hypogenitalismus (sekundární z hypogonadotropizmu) s nesestouplými testes, malým penisem a chabým skrotem. Závažnější mikrocefalie a křeče se vyskytují jen u 20 % pacientů. Děti jsou většinou plavé, modrooké s fotosenzitivní pleť.

Období neprospívání i život ohrožujících respiračních komplikací spontánně mizí po prvním roce a vývoj bulimie, nejprve



Obr. 4a. Kojenec s Angelmanovým syndromem nemá nápadný fenotyp, je blondatý
4b. Pacient v 18 letech s neadekvátním smíchem, prognathismem, převýšenou špičkou nosu



Obr. 5a. Pacientka s Albrightovou hereditární osteodystrofií (kulatý obličej)
5b. Ruce s brachydaktylií typu E u její stejně postižené matky

mozaice jednoho z rodičů). Vlastní reprodukce nebývá pro těžký mentální defekt uskutečňována. U mikrolečních forem musíme vyloučit možnou chromozomální přestavbu u rodičů, která je pak spojena až s 50% rizikem opakovaného výskytu u potomstva. Při familiárním výskytu mikrolece se v rodině mohou vyskytnout jak pacienti s Angelmannovým, tak s Prader-Williho syndromem v závislosti s pohlavím rodiče, od kterého je aberace zděděna. Genové mutace a uniparentální dizomie nepředstavují riziko opakovaného výskytu.

ALBRIGHTOVA HEREDITÁRNÍ OSTEODYSTROFIE

Afekce se vyskytuje vzácně a na podkladě dvojnásobného počtu žen než mužů mezi postiženými a také závažnějších klinických projevů u mužů. předpokládala se dlouho gonozo-

málně dominantně determinace. Teprve identifikace odpovědného genu *GNAS1* na 20q13.3 a jeho různých mutací byla odhalena autozomálně dominantní dědičnost s projevy imprintingu.

Fenotypické projevy zahrnují krátkou postavu, kulatý obličej a brachydaktylii typu E. Další klinické nálezy jsou hypokalcémie a hyperfosfatémie neodpovídající na exogenní parathormon. Klinicky je afekce (obr. 5a, 5b) rozdělována na typ 1A pseudohypoparathyreoidizmu (PHP-1A) a na typ 1B pseudohypoparathyreoidizmu (PHP-1B) bez růstové poruchy a klinických projevů Albrightovy osteodysplazie.

Mutace v *GNAS1* genu, kodujícím alfa subjednotku stimulačního G proteinu, mají za následek asi 50% redukci aktivity Gs-alfa proteinu, která částečně vysvětluje rezistenci k parathormonu. Tato rezistence se však manifestuje výhradně, je-li mutace zděděna od matky.

Mutace zděděná od otce vede ke klinickým projevům pseudopseudohypoparathyreoidizmu (pPHP). V jedné rodině se tak mohou vyskytnout různé klinické formy téže mutace, případně se porucha může přenést přes asymptomatického jedince v závislosti na pohlaví rodiče, od kterého je mutace zděděna. Mutace v regulační oblasti *GNAS1* genu, je-li zděděna od matky, vede k projevům pseudohypoparathyreoidizmu typu 1B, zatímco zděděná od otce zůstává klinicky bezpříznaková (11–14).

SYNDROM FRAGILNÍHO X CHROMOZÓMU

Tato afekce zastupuje skupinu mutací typu expanze trinukleotidových opakování, u nichž plynule přechází normální počet opakování v přechodnou zónu tzv. premutace a při dalším nárůstu počtu kopií teprve k plné mutaci. Klinické projevy, jejich začátek, závažnost a progresse jsou významně ovlivněny pohlavím rodiče, od kterého jsou zděděny.

Gonozomálně dědičný syndrom fragilního X chromozómu je nejčastější příčinou (s výskytem 1:2000–1:4000) prosté mentální retardace na úrovni imbecility u mužů a debility u žen. Odpovědný gen FRAXA při počtu do 50 opakování tripletu CGG představuje normální alelu, mezi 50 a 200 opakováními tripletu CGG se jedná o premutaci a počet opakování nad 200 je plnou mutací.

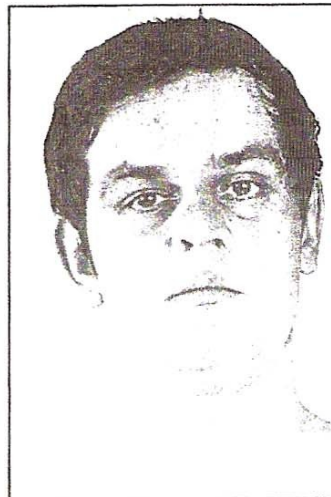
Premutace může být domutována do plné formy jen v ovariích, zatímco od muže se přenáší vždy nezměněna, a tedy dcery tzv. normálních transmitujících mužů (NTM) nemohou být postiženy mentálním defektem, často se jedná i o vysokoškolačky.

Fenotyp přenašeček premutace je v dětství obvykle nenápadný, mohou mít antevertované větší boltce a teprve s věkem se u nich zvyrazňuje i podlouhlá tvář, výrazná brada, velké boltce a mohou trpět polycystózou ovarií a jejími komplikacemi. Jejich synové však v důsledku plné mutace mají plně vyjádřený mentální defekt a charakteristický fenotyp (obr. 6a, b).

U hemizygotů je prvním příznakem kromě křečí u 30 % pacientů pravidelně výrazně opožděný vývoj řeči. Řeč zůstane dyslalická, chudá, echolalická. V dospělosti se kromě závažného mentálního defektu projeví makroorchizmus, obličej je podlouhlý s výraznou bradou, nosem a větší lebeční částí s prominencí čela. Nápadné jsou větší boltce, dlouhé ruce a prsty s hyperexkurzibilitou malých ručních kloubů. Asi u poloviny pacientů se zjišťuje prolaps mitrální chlopně jako projev vazivové laxity.

Klinická prognóza premutací je příznivá pro hemizygoty i heterozygotky. Zvláštností povahovou bývá u obou pohlaví přelétavost a mnoho partnerů i potomků, u žen i v mladém věku asi 4x větší pravděpodobnost narození dizygotních dvojčat. U *plných mutací FRAXA* je klinická prognóza hemizygotů nepříznivá s ohledem na závažný mentální defekt, u heterozygotek je mentální subnormalita méně nápadná, obvykle absolvují zvláštní školu. *Genetická prognóza* je ovlivněna *imprintingem* – pro hemizygoty premutace NTM je příznivá, mají všechny děti bez mentálního defektu, i když všechny dcery jsou přenašečkami. Reprodukce heterozygotních žen je spojena s vyšší než 50% (Shermannův paradox) pravděpodobností, že jejich synové budou trpět mentálním defektem a asi u 30 % jejich dcer se projeví mentální subnormalita.

Genomický imprinting se uplatňuje i u dalších afekcí z expanze tripletů. Například klinické projevy Huntingtonovy chorey nastupují již v dětství a choroba rychle progreduje a vede do 10–15 let k smrti, je-li mutace zděděna od otce, naopak maternální mutace se manifestuje až ve vyšším středním věku a progresse je pomalejší, takže se pacient může dožít i vyššího věku. U Curschmannovy-Steinertovy dystrofické myotonie naopak mutace maternální se projevují již po porodu těžkou hypotonií a respirační nedostatečností, která může být fatální. Pacienti, kteří přežili neonatální krizi, jsou mentálně retardováni a až do dospívání hypotoničtí. Naopak mutace zděděná od otce může zůstat až do 5. decenia nemá a prvním příznakem může být katarakta, diabetes mellitus plešatost dříve, než se manifestuje neurologická symptomatika.



Obr. 6a, b. Pacienti se syndromem fragilního X chromozómu (příjemný fenotyp u dvou nepříbuzných mentálně retardovaných chlapců)

Genomický imprinting tak může vysvětlit širokou variabilitu projevů identické mutace, ale i manifestaci různými syndromy a sníženou penetranci s vynecháním projevů v některých generacích nositelů mutace. V diagnostice i hodnocení genetické prognózy reprodukce u těchto afekcí je třeba tento epigenetický faktor zohlednit.

Podíl genomického imprintingu je dále uváděn v manifestaci některých typů retinoblastomu (15). Beckerovy muskulární dystrofie a nonpolypózního kolorektálního karcinomu. Lze tušit, že bude objeven v etiologii některých tumorů i jako vysvětlení u dalších nepravidelností „mendelovského“ přenosu.

Znalost vlivu genomického imprintingu má praktický význam v klinické genetice a genetickém poradenství, ale pro zhodnocení klinické prognózy pacientů má zásadní význam v řadě medicínských odborností, které diagnostikují a pečují o pacienty s multisystémovým postižením genetických syndromů.

Zkratky

CNS	–	centrální nervový systém
EMG	–	exomphalos – makroglosie – gigantismus
GC	–	guanin a cytosin
NTM	–	normální transmitující muži
pPHP	–	pseudopseudohypoparathyreoidismus
UPD	–	uniparentální dizomie

LITERATURA

1. Reik, W., Walter, J.: Genomic imprinting: parental influence on the genome. *Nat. Rev. Genet.*, 2, 2001, s. 21-32.
2. Strachan, T., Read, A.: *Human Molecular Genetics*. Bios Scientific Publishers, Oxford 1997, s. 170-172 a 383-385.
3. Buiting, K., Gillissen-Kaesbach, G.: Genomische „Imprinting“ bei kinderärztlich relevanten Fragestellungen. *Medgen*, 13, 2001, s. 124-128.
4. Gardner, R. J., Mackay, D. J. G., Mungall, A. J. et al.: An imprinted locus associated with transient neonatal diabetes mellitus. *Hum. Mol. Genet.*, 9, 2000, s. 589-596.
5. Temple, I. K., James, R. S., Croila, J. A. et al.: An imprinted gene(s) for diabetes? *Nature Genet.*, 9, 1995, s. 110-112.
6. Arima, T., Drewell, R. A., Oshimura, M. et al.: A novel imprinted gene, HYMAI, is located within an imprinted domain on human chromosome 6 containing ZAC. *Genomics*, 67, 2000, s. 248-255.
7. Hitchins, M. P., Stainer, P., Preece, M. A., Moore, G. E.: Silver-Russell syndrome: a dissection of the genetic aetiology and candidate chromosomal regions. *J. Med. Genet.*, 38, 2001, s. 810-819.
8. Maher, E. R., Reik, W.: Beckwith-Wiedemann syndrome: imprinting in clusters revisited. *J. Clin. Invest.*, 105, 2000, s. 247-252.
9. Nicholls, R. D., Saitoh, S., Horsthemke, B.: Imprinting in Prader-Willi and Angelman syndromes. *Trends Genet.*, 14, 1998, s. 194-200.
10. Cohen, C. B.: Moving away from Huntington's disease paradiagram in the predictive genetic testing in children. In: Clarke, A.: *The genetic testing of children*. Bios Scientific Publishers Ltd. Oxford 1998, s. 133-143.
11. Shore, E. M., Ahn, J., de Beur, S. J. et al.: Paternally inherited inactivating mutations of the GNAS1 gene in progressive osseous heteroplasia. *N. Engl. J. Med.*, 346, 2002, s. 99-106.
12. Jüppner, H.: The genetic basis of progressive osseous heteroplasia. *N. Engl. J. Med.*, 346, 2002, s. 128-130.
13. Davies, S. J., Hughes, H. E.: Imprinting in Albright's hereditary osteodystrophy. *J. Med. Genet.*, 30, 1993, s. 101-103.
14. Hayward, B. E., Barlier, A., Korbonits, M.: Imprinting of the G(s) alpha gene GNAS1 in the pathogenesis of acromegaly. *J. Clin. Invest.*, 107, 2001, s. R31-36.
15. Imprinting gene related to retinoblastoma. OMIM 308290 Online Version Mc Kusick, V. A.: Mendelian inheritance in man. John Hopkins Univ. Press Baltimore.

Práce byla podpořena Výzkumným záměrem 11130003.

prof. MUDr. Eva Seemanová, DrSc.
Oddělení klinické genetiky Ústavu biologie a
lékařské genetiky 2. LF UK a FN
150 06 Praha 5, V Úvalu 84
fax: 00420-224433520
e-mail: eva.seemanova@lfmotol.cuni.cz

Mareš, J. et al.: SOCIÁLNÍ OPORA U DĚTÍ A DOSPÍVAJÍCÍCH II.

Nukleus, Hradec Králové 2002, 188 s., cena neuvedena. ISBN 80-86225-25-9.

V závěru roku 2002 vyšel druhý díl souboru prací na téma Sociální opora u dětí a dospívajících (recenze prvního dílu byla zveřejněna v Čas. Lék. čes., 141, 2002, s. 380). Početný autorský kolektiv vedl opět Jiří Mareš.

Sborník se skládá ze dvou částí. V obecné části je zaměřena pozornost na tři základní problémové okruhy, a to na genezi sociální opory u dětí, na specifické části sociální opory a na kontexty, v nichž se sociální opora realizuje. Za podstatné považují zdařilé úsilí všech autorů o českou odbornou terminologii, kterou vytvářeli systematicky a pojali ji jako integrální součást svých výzkumných aktivit. Výsledkem je nejen čtivý a srozumitelný text sborníku, ale také poměrně obsáhlý slovníček anglicko-českých odborných termínů souvisejících s danou problematikou. Je připojen na závěr.

V empirické části jsou uvedeny výsledky studia sociální opory u některých jasně definovaných a velkých skupin dětí a dospívajících. Tato část nepochybně zaujme lékaře a další zdravotníky.

KNIHA

První příspěvek se týká chronicky nemocných dětí. Autoři Ježková J., Zdeňková H., Komárek D. zjišťovali nejen to, jak se děti cítí, kdo si všiml jako první jejich potíží atd., ale také kdo jim nejvíce pomáhá, kde hledají pomoc, jak zvládají nepříjemné situace a jak nahlízejí na budoucí vývoj. Analogický popis se týká rodičů nemocných dětí. Následuje příspěvek Mareše J. a Vodové A. s názvem Kamarádi jako zdroj sociální opory hospitalizovaného dítěte. Autoři sledovali poznatky o kamarádech, formulovali model dětského psychosociálního adaptování na nemoc a na kazuistikách přiblížili možnosti sociální opory ze strany spolužáků, kamarádů ze sportovního oddílu a kamarádů z řad spolupacientů. Další autorský kolektiv (Troneček L. et al.) pak tematizuje problematiku sociální opory u hospitalizovaných dětí, které se připravují na operační terapii strabismu. David Skorunka si následně všimá východisek sociální opory poskytované rodinám a dospívajícím v náročné životní situaci. Příspěvek obsahuje též informace o tzv. narativním přístupu. Ten je v zahraničí dlouhodobě velmi populární a jak správně autor uvádí, někdy i nadužívaný. Metaforu příběhu se v poslední době stávají módní také u nás, a proto je vhodné se s jeho možnostmi i omezeními důkladně seznámit. Kvalitě sociální opory rodičů dětí s onkologickými onemocněními se věnuje Rybářová M. a Pečenková J.

Autorky sledovaly, kdo konkrétně poskytuje těmto rodičům oporu. Ze závěrů vyplývá, že je to především širší rodina, dále zdravotníci a v překvapivě malém procentu psychologové. Obě jmenované autorky, pak s Jiřím Marešem studovaly použití metody krizové křivky u rodičů dětí s hemat-onkologickým onemocněním. Jednoduchá metoda křivky má své výhody i svá omezení. Přesto by měla být používána v praxi, protože usnadňuje komunikaci s lidmi, kteří prodělali psychickou krizi a potřebují se v ní zorientovat a vyrovnat se s jejími důsledky. Mladiství a specifická sociální zátěž je tématem Králové J. Zátěžovou situací je v tomto případě delikvence mladistvých. Svatoš T. a Mareš J. zařadili též příspěvek o prvcích sociální opory v přípravě budoucích učitelů. Je závažnou otázkou, zda je učitel, tedy i pedagog lékařských fakult, dobře či méně dobře připraven na to, aby byl svým žákům také potřebnou sociální oporou.

Publikace Jiřího Mareše a jeho pracovního kolektivu je podnětná a může dobře posloužit lékařům i všem reprezentantům pomáhajících profesí. Vznikla s podporou GA ČR (projekt č. 406/01/0659).

Helena Haškovcová
198 00 Praha 9, Poděbradská 101/542