

SYNDROMY A ONEMOCNĚNÍ Z MUTACÍ TYPU ZMNOŽENÍ TRINUKLEOTIDŮ

Seemanová E.

SOUHRN

Nový typ mutace – expanze DNA trinukleotidových opakování – byl objeven před 10 lety a dosud je známo 15 genetických syndromů a chorob, jejichž klinické projevy jsou důsledkem expanze nestabilních trinukleotidů. Tento typ mutace je spojen s různými výjimkami monogenního typu dědičného přenosu, jako jsou premutace, genomický imprinting, generační anticipace (akcelerace či akcentace) somatický mozaicismus. Porozumění těmto zvláštnostem je nezbytné pro dobrou efektivní interdisciplinární spolupráci lékařů pečujících o nemocné s těmito chorobami a zajišťujících prevenci v jejich rodinách.

Klíčová slova: expanze trinukleotidů, premutace, syndrom fragilního X chromozómu Martin-Bellové, syndrom Curschmann-Steinertův, Huntingtonova chorea, Friedreichova ataxie, 7 typů spinocerebellární ataxie, Taylorův syndrom okulofaryngeální myopatie.

SUMMARY

Seemanová E.: Syndromes and Diseases Caused by Mutations Due to Expansion of DNA Trinucleotide

A novel type of mutation – due to expansion of DNA trinucleotide repeats – has been discovered about 10 years ago. Nowadays 15 genetic syndromes and diseases caused by these mutations are known such as FRA X A syndrome, FRA X E syndrome, Kennedy syndrome spinobulbare muscle atrophy, Curschmann-Steinert syndrome of myotonic dystrophía, Huntington disease, Friedreich ataxia, spinocerebellare ataxias types I., II., III., VI., VII., VIII., XII. and Taylor's oculopharyngeal muscle dystrophy. The mutations of instable trinucleotids represent some exceptions from the regular monogenic transmission such as premutation, genomic imprinting, generation anticipation (acceleration, accentuation), somatic mosaicism. A good understanding of their special properties is necessary for efficient interdisciplinary collaboration of medical teams taking care for these patients and their families.

Key words: triplet repeats, premutation, fragile X syndrome A and E, Curschmann-Steinert syndrome, Huntington chorea, Friedreich ataxia, spinocerebellar ataxias, Taylor syndrome oculopharyngeal muscle dystrophy.

Se.

Čas. Lék. čes., 141, 2002, No. 16, p. 503–507.

Teprve před 10 lety byla objevena zvláštní forma mutací – expanze DNA trinukleotidových opakování – odpovědná za dosud 15 známých syndromů a chorob (1–14). Od běžných mutací typu ztráty či záměny jedné a více bází DNA se tento typ mutací liší:

a) **Trinukleotidy** normálně se v genomu vyskytující různé délky se zmnoží do stovek i **tisíců opakování** a původní proteinový produkt se stane nefunkční.

b) Uplatňuje se **genomický imprinting** – rozdílná manifestace mutace je ovlivněna pohlavím rodiče, od kterého byla mutace zděděna. Imprinting představuje inaktivaci funkce genu na různých vývojových stadiích a zůstává zachován i v dělících se somatických buňkách.

c) Zmnožené tripletety jsou **nestabilní** oblasti genomu, které mají tendenci se dále zmnožovat, jen vzácně zkracovat (kontrahovat). Při přenosu mutace z generace na generaci obvykle dojde k dalšímu **zmnožení tripletů** a anticipaci fenotypu, zvýraznění klinických projevů, při vzácné kontrakci k zmírnění projevů.

d) Mezi ještě normálním počtem tripletových opakování a již patologickým počtem tripletových opakování nemusí existovat přímý přechod. Intermediární oblast může být různě rozsáhlá a představuje tzv. **premutace**. Přechodná oblast premutace je obvyklá u nekódujících tripletových opakování a pokud se vyskytne u gonozomálně recesivně dědičných afekcí představuje výjimku z 3. Mendelova zákona, neboť i hemizygotní muži mo-

hou být jen klinicky nepostižení přenašeči mutace (FRAXA, FRAXE).

e) Zmnožení tripletů **CAG** se vyskytuje u řady degenerativních progresivních neurologických chorob. CAG kóduje aminokyselinu **glutamin**, jejíž zmnožení se zdá mít **toxický** efekt na **nervové tkáně**.

f) Ve většině případů se tento typ mutace klinicky projeví **abiotrofickými afekcemi** – po určité různě dlouhou dobu organismus funguje bezchybně a třeba až ve zralé dospělosti dochází k manifestaci defektu a různě rychlé progresi. Tímto fenoménem a výskytem intranukleárních inkluzí u některých z těchto neurologických poruch je podpořena hypotéza toxicity glutaminu pro nervovou tkáň.

g) Klinickou manifestací mutace ovlivňuje somatický mozaicismus, neboť rozsah expanze trinukleotidů se liší v jednotlivých buňkách různých orgánů, což vysvětluje širokou i intrafamiliární variabilitu klinických projevů.

V závislosti na tom, zda je zmnožením postižen trinukleotid **kódující** nebo **nekódující**, jsou rozdílné i důsledky mutací. **Nekódující** trinukleotidová expanze vede k defektu funkce teprve ve vysokém počtu (stovek a tisíců) opakování a normální (nemutovaná) a patologická (mutovaná) oblast na sebe plynule navenavazují a přechodná oblast představuje premutace. Nositelé premutací sice nemají projevy defektu, ale ve svém genomu nesou mutační změnu, která při přenosu na potomstvo může dále expandovat a při vysoké nestabilitě trinukleotidů může přejít až

Tab. 1. Syndromy ze zmnožení trinukleotidů

Syndrom	incidence	gen	lokus	protein	zmnožený triplet	počet norm.	opakování mutace
I. Nekódující tripletová opakování							
fragilního X chromozómu Martina-Bellové, typ A FRAXA	1:1500–5000	FMR1	Xq27.3	FMR 1	CGG	6–53	nad 200
fragilního X chromozómu typ E FRAXE	1:100 000	FMR2	Xq28	FMR2	GCC	6–35	nad 200
Curschmann-Steinertův myotonické dystrofie	1:8000	DMPK	19q13	DM proteinkináza	CTG	5–37	nad 100
Spinocerebelární ataxie typ VIII	vzácná	SCA8	13q21	?	CTG	5–37	nad 50
typ XII	vzácná	SCA12	12 5q31-33	PP2A-PR55β	CAG	7–28	66–78
Friedreichova ataxie	1:30–50 000	X25	9q13-21.1	Frataxin	GAA	7–34	nad 200
II. Kódující tripletová opakování							
Kennedyho spinobulbární ataxie	vzácná	AR	Xq13-21	androgenový receptor	CAG	9–36	38–62
Huntingtonova chorea	1:10 000	HD	4p16.3	Huntingtin	CAG	6–35	36–121
Dentatorubralní pallidolýtická atrofie	vzácná	DRPLA	12p13.31	Atrophin 1	CAG	6–35	49–88
Spinocerebelární ataxie typ I	vzácná	SCA1	6p23	Ataxin 1	CAG	6–40	39–82
typ II	vzácná	SCA2	12q24.1	Ataxin 2	CAG	15–31	36–63
typ III	vzácná	SCA3	14q32.1	Ataxin 3	CAG	12–40	55–84
typ VI	vzácná	SCA6	19p13	Ca kanál	CAG	4–18	21–33
typ VII	vzácná	SCA7	?	Ataxin 7	CAG	4–35	37–306
Taylorův okulofaryngeální myopatie	vzácná	OPMD	14q11	Poly A vazebný protein 2	GCG	7	8–14

k plné mutaci a plně vyjádřenému postižení. Z tohoto hlediska lze premutace přirovnat k typu přenašečství afekce. U gonozomálně recesivně dědičných afekcí, jako je syndrom fragilního X chromozómu typ A a E, méně Kennedyho syndrom, se tak mohou i hemizygotní muži stát jen přenašeči.

Kódující trinukleotidy se klinicky projevují defektem již při zmnožení na několik desítek opakování a intermediární oblast (premutace) je tak minimální, že spíše představuje „šedou zónu“ diagnostické nejistoty. Normální a patologická hranice počtu tripletů na sebe téměř navazují.

Nutno ještě zdůraznit, že i u těchto syndromů existuje genetická, resp. **molekulární heterogenita**. Mutace typu zmnožení trinukleotidů jsou odpovědné za většinu postižení. U Friedreichovy ataxie (FA) představují 95 % a u syndromu fragilního X chromozómu A a E 99 % všech postižených. Malá část postižených, 5 % případů u FA a 1 % u FRAXA a FRAXE, je důsledkem bodových mutací (záměny bází). Diagnostické problémy by genetická heterogenita neměla navozovat. U postižených FA jde vesměs o složené heterozygoty (compound heterozygote), kteří nesou na jedné alele expanzi trinukleotidů a na druhé bodovou mutaci. U pacientů s FRAXA a FRAXE bodovou mutací u hemizygotů můžeme snáze a levněji než sekvenací genu prokázat biochemickým testem s protilátkou proti FMR 1 proteinu.

Z 15 afekcí podmíněných těmito typy mutací a uváděných v tabulce 1 zmíníme především běžně se vyskytující syndromy, jako je syndrom fragilního X chromozómu Martina a Bellové (1:1500 u mužských jedinců a 1:2500 u ženských jedinců), syndrom Curschmann-Steinertův (1:8000), Huntingtonova chorea (1:10 000) a Friedreichova ataxie (1:50 000–90 000), jejichž diagnostika je dostupná i u nás. Ostatní jednotky jsou vzácně se vyskytující afekce, z nichž v rámci grantu byla zavedena diagnostika spinocerebellárních ataxií (SCA), u jiných je třeba se obrátit na zahraniční referenční molekulárně-genetické laboratoře, které při nízké populační incidenci těchto afekcí, a tedy nízké medicínské poptávce na jejich diagnostiku, tak mohou získat dostatek potřebných zkušeností pro absolvování podmínek kon-

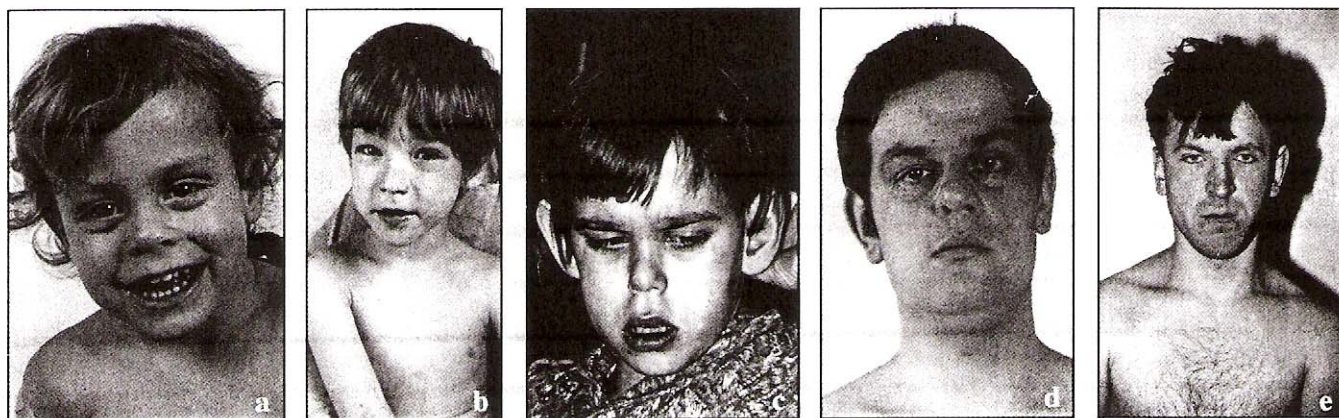
trolů kvality. Detekce mutace dovoluje přímou molekulárně genetickou diagnostiku i u přenašečů těchto gonozomálně a autozomálně recesivně dědičných chorob, presymptomatickou diagnostiku u abiotrofických autozomálně dominantních chorob. U všech typů těchto afekcí je samozřejmě dostupná i prenatální diagnostika, která ovšem s sebou přináší mnoho psychosociálních a etických problémů, zejména u abiotrofických chorob, kde pacienti mohou být vysokoškolsky vzdělaní a do vyššího věku bezpříznakoví.

SYNDROM MARTINŮV A BELLOVÉ FRAGILNÍHO X CHROMOZÓMU A

Syndrom je důsledkem mutace (expanze CGG tripletů) v FMR1 genu – FRAXA (2, 3).

Tato afekce je nejčastější příčinou prosté mentální retardace zejména u chlapců. Výskyt vrozených vad se udává asi u 1 % pacientů a jedná se především o izolovaný rozštěp patra, který u chlapce po porodu může být nápadný, neboť palatoschisis se vyskytuje častěji u děvčat. Od kojeneckého věku jsou postižení chlapci sledováni pro centrální muskulární hypotonii, která je prokazatelná často až do puberty.

K diagnóze syndromu fragilního X chromozómu v izolovaných nefamiliárních případech se ale dospívá až podstatně později na základě mentální retardace s významným opožděním vývoje řeči. Řeč se vytváří až kolem 5.–6. roku a i později bývá chudá, dyslalická, nápadná je echolalie, někdy bezsmyslná logorhea. Chování chlapce je nápadně tékavostí, hyperaktivitou, nesoustředěností, „stydlivostí“, nepodívá se do očí. Postpuberálně se může objevit agresivita, projevující se spíše exhibicionismem než plnou sexuální akcí. Kromě svalové hypotonie je zřejmá i volnost malých kloubů, laxita vaziva, někdy prolaps mitrální chlopně, postpubertálně je pravidelně přítomen makroorchizmus (prepubertálně jsme makroorchizmus zjistili u 50 % chlapců, což podtrhuje nutnost hodnocení velikosti testes u mentálně retardovaných chlapců podle orchidometru).



Obr. 1. Tváře pacientů různého věku se syndromem fragilního X chromozómu Martina-Bellové – příjemný fenotyp, vždy velké a u některých antevertované ušní boltce, u pacienta c otevřená ústa jako projev svalové hypotonie

U heterozygotních žen i při plné mutaci je mentální deficeience méně závažná. Mohou zvládnout absolvování zvláštní školy stejně jako řada přenašeček premutací. Turnerová v Austrálii zjistila mezi absolventkami zvláštních škol 10 % děvčat s mutací či premutací FRAXA. Variabilita intelektové úrovně přenašeček premutací je velmi široká a mnohé jsou i vysokoškolsky vzdělané. U děvčat – přenašeček ze somatických zvláštností nutno připomenout, že většina má zvětšená ovaria, nepravidelnosti menstruačního cyklu a ve 30–50 % je zjišťována cystóza ovarií nezřídka vyžadující i operativní řešení. Přenašečky FRAXA by měly proto být gynekologem pravidelně kontrolovány nejen s ohledem na genetickou prevenci reprodukce, ale i pro vlastní klinickou prognózu. Pravděpodobnost početí je u nich zřetelně vyšší než u jejich zdravých sester zřejmě proto, že nejen mívají více partnerů, ale i proto, že se při jejich ovulaci uvolňuje více vajíček. Porody dizygotních dvojčat, a to už v mladém věku, jsou u nich nejméně 4x častější než v běžné populaci, tedy 1:20. Vyšší fertilita přenašeček (genetická zdatnost – schopnost předat genetickou výbavu na životaschopné potomstvo) představuje významnou selekční výhodu, která objasňuje vysokou populační incidenci afekce geneticky letální (postižení hemizygoti nezanechávají potomky, neboť pro závažný mentální defekt nenajdou partnerky).

Životní prognóza hemizygotů plné mutace je obvykle nezkračena, jsou vychovatelní k samoobsluze i práci pod trvalým dozorem. Hemizygoti premutace tzv. normální transmittující muži (NTM) mohou být i vysokoškolsky vzdělání. Významně se uplatňuje imprinting: ke zvětšení expanze CGG trinukleotidů nedojde u mužů a všechny jejich dcery jsou zdravé přenašečky, často opět i graduované vysokoškolačky. Synové těchto dcer však v důsledku nestability CGG trinukleotidových expanzí jsou obvykle postiženi již plnou mutací. Obrázek 1 ukazuje pacienty se syndromem fragilního X chromozómu A v různém věku, tabulka 2 spektrum příznaků syndromu fragilního X chromozómu u mužů i žen.

Syndrom fragilního X chromozómu E

Je důsledkem mutace (expanze GCC trinukleotidů) v FMR2 genu – FRAXE má podstatně mírnější projevy, zejména v úrovni mentální deficeience. Hemizygoti i plné mutace zvládají obvykle zvláštní školu. Fenotyp není nápadný ani významně podobný pacientům s FRAXA. Výskyt afekce se udává asi 20–50x zřetelněji než FRAXA. V ČR dosud FRAXE nebyl diagnostikován, pravděpodobně i pro nenápadnost fenotypických projevů – mírný stupeň mentální retardace, nepřítomnost vrozených anomálií, příjemná facies.

Tab. 2. Spektrum příznaků syndromu fragilního X chromozómu u mužů a žen

Příznak	frekvence u mužů	frekvence u žen a věk manifestace
normální i vyšší porodní míry	+	+
palatoschisis u 1 %	+	±
kojenecká centrální hypotonie	+	±
laxita pojiva vždy	+	±
volnost malých kloubů od kojen. věku	+	±
opozděný vývoj řeči (po 3. roce)	+	±
autistické chování po 3. roce u 20 %	+	±
hyperaktivita od batolecího u 80 %	+	±
nesoustředěnost u 90 %	+	±
chudý oční kontakt dětí v 90 %	+	±
makrocefalie od kojeneckého věku	+	-
výrazné čelo a brada od batolecího věku	+	±
podlouhlý obličej od školního věku	+	±
velké/antevertované boltce vždy	+	±
makroorchismus prepubertálně 50 %	+	
postpubertálně 95 %	+	
cystická ovaria asi 30 %		+
postpubertálně		+
mentální retardace s IQ 40–60 u 99 %	+	-
s IQ 60–70 u 40 %	-	+
střídání partnerů v 80 % NTM	+	+
exhibicionismus v 50 %	+	-

Curschmann-Steinertův syndrom myotonické dystrofie (tab. 3)

(Prof. Lesný se vždy zlobil, že česky je správně dystrofická myotonie, bohužel se už vžil amerikanizmus.) Je multisystémovou poruchou autozomálně dominantně dědičnou v důsledku zmnožení tripletů CTG (4–9). V popředí klinického obrazu stojí příznaky neuromuskulární. U tzv. „klasické formy“ jsou příznaky: svalová slabost, myotonie s časnou kataraktou, inzulinorezistence a diabetes mellitus, gonadální atrofie, čelní pleš často i u žen a postupně se zpomalující mentální tempo, případně i regrese duševních schopností. Jeden z rodičů pacienta s „klasickou formou“ (obvykle otec) přitom nemusí mít žádné či minimální neuromuskulární příznaky. Ve vyšším věku se u něho může projevit katarakta a benigní inzulinorezistentní diabetes mellitus, mívá přední pleš. Děti matek s myotonickou dystrofií i „klasické formy“ jsou naopak pravidelně postiženy těžkou formou poruchy s mentální deficiencí, slabostí obličejového svalstva,

Tab. 3. Spektrum příznaků Curschmann-Steinertova syndromu

Myotonické dystrofie	forma kongenitální	klasická
těžká hypotonie/floppy infant	+	-
respirační nedostatečnost	+	-
poruchy krmení	+	-
převíslý dolní ret	+	-
vysoké patro	+	±
„hloupý“ výraz tváře	+	-
coloboma retiny/chorioidey	+	±
mentální retardace	+	-
malokluze a zubní kazivost	+	+
myotonie	+	+
katarakta presenilní	-	+
frontální pleš	-	+
diabetes mellitus/hyperglykémie	-	+
myopatie/svalová slabost	+	+
poruchy EKG/rytmu	+	+
nazální řeč	+	+
atrofie optiku	±	+
ptóza víček	±	+
porucha řeči	+	+
hypotrofie testes	±	+

těžkou svalovou hypotonií (floppy infant), neprosíváním. **Kongenitální** forma je často perinatálně letální pod obrazem respiračního distress syndromu (RDS) a už prenatálně se projevuje závažným rizikem postižení ve třetím trimestru se vyvíjejícím polyhydramniem. Děti přeživší toto kritické období jsou těžce mentálně postižené, trpí respiračními infekty z nedokonalé plicní ventilace či aspiračními komplikacemi při svalové hypotonii. Neuromuskulární nálezy se ale po prvním roce věku zlepšují díky zvýšení svalové síle i tonusu až k obrazu „klasické“ formy afekce.

Počet repetitivních trinukleotidů nekoreluje se závažností klinického fenotypu, ten je spíše ovlivněn genomickým imprintingem. Zdědí-li jedinec mutaci od otce, mohou se první příznaky (porucha vstávání, začátku vyjadřování, zvýšená únava) projevit až kolem 40. roku věku. Naopak zdědí-li v téže rodině jedinec identickou mutaci od matky, může zemřít již v pre- či perinatálním období v důsledku polyhydramnionu, svalové atonie a respirační nedostatečnosti. Různé závažné projevy afekce v závislosti na parentálním původu mutace mohou vysvětlovat i sníženou penetranci, např. maternální děd perinatálně zemřelého pacienta, pokud sám zdědil mutaci od otce, může ve 40 letech mít první nejasné obtíže. Jeho dcera je kompletně bez subjektivních i objektivních příznaků a přesto je mutace, která způsobila úmrtí novorozence, předávána již přes 4 generace a v rodině může být několik desítek příbuzných s vysokým (50%) rizikem manifestace závažné choroby. Průkaz mutace v rodině není laboratorním problémem, indikace a nabídka vyšetření je však spojena s mnoha psychologickými problémy, a proto musí následovat až po opakované genetické konzultaci se všemi zainteresovanými příbuznými, z nichž mnozí uplatní své právo „nechtít znát“. Obrázek 2 ukazuje novorozence postiženého kongenitální formou Curschmann-Steinertovým syndromem, který vyžaduje intenzivní poporodní péči.

Huntingtonova chorea

Autozomálně dominantně dědičná neurologická afekce je důsledkem zmnožení CAG tripletů, mutace se dědí s vysokou penetrancí, nízkou selekcí, a tedy i mimořádně nízkou mutační intenzitou. Mezinárodní workshop v Myrianthopoulos 1981 (10) nezjistil mezi 17 000 pacienty za 17 let v USA žádný případ v důsledku čerstvé mutace. Naopak někteří pacienti byli potomky dvou bratrů, kteří přijeli do Ameriky snad s Kolumbem v 15. století. V bílé populaci jde o nejčastější a nejzávažnější



Obr. 2. Novorozenec s kongenitální formou myotonické dystrofie Curschmann-Steinertova syndromu – chabá poloha končetin dítěte, svědčící o těžké hypotonii a respirační podpoře

poruchy s mimovolními pohyby jako grimasováním, krouživými pohyby, bezodpočinkovitou neúčelných pohybů. Postupně se dostavuje změna osobnosti a demence. U forem začínajících v dětství je často pozorován vývoj rigidity a křeče. Průměrný věk začátku onemocnění je udáván 40 let s průměrnou dobou přežívání 15 let. V důsledku imprintingu je pozorována široká variabilita věku první manifestace. Jen kolem 3 % pacientů mělo první příznaky v dětství a vždy byla choroba přenesena od otce. Naopak začátek příznaků po 55. roce věku je zjišťován u 5 % pacientů, kteří zdědili mutaci vždy od matky. Kromě imprintingu se v závažnosti manifestace uplatňuje i rozsah amplifikace CTG tripletů.

Přímá molekulární genetická diagnostika je dnes dostupná i u nás. Pro své důsledky potvrzení neodvratitelnosti těžce hendikepující, neléčitelé choroby jsou dohodnuta přísná pravidla pro péči před i po výsledcích DNA analýzy. Zájem o preklinické testování bývá často ze strany rodičů, nelze ho však z etických důvodů uspokojit před dosažením plnoletosti vyšetřovaného a jeho samostatným rozhodnutím o vlastní volbě „vědět nebo nevědět a moci doufat“. Z těchto důvodů je proto žádost o prenatální prevenci této afekce mimořádně vzácná, neboť ji lze realizovat jen u plodů osob s již prokázanou mutací.

Friedreichova ataxie

Je cerebrospinální porucha, jediná afekce z expanze trinukleotidů (GAA), která je autozomálně recesivně dědičná (tab. 1). Genomický imprinting se proto u této choroby nemůže uplatnit. Gen X25 kóduje protein mitochondriální, který má funkci v transportu železa (13, 14). Jedná se rovněž o multisystémové postižení s převahou neurologické symptomatiky. Začátek onemocnění se obvykle ohlásí ataxií a dysartií před pubertou. Pro neurologa by signálním příznakem ke správné diagnóze měla být areflexie a snížená schopnost vnímání vibrací. Teprve později se vyvíjí tzv. Friedreichova noha a skolióza. Bohužel asi u 30 % pacientů se záhy po začátečních příznacích manifestuje hypertrofická kardiomyopatie, která může rychle ohrozit život. Kolem 20. roku je pacient již upoután na vozík, projevuje se diabetes mellitus, intelekt je však obvykle nedotčen, i když nálada bývá vrtkavá.

Afekce se vyskytuje s frekvencí kolem 1:80 000, tedy spíše vzácně, a proto mezi rodiči pacientů častěji zjišťujeme konsanguinní nebo endogamní manželství. S ohledem na pozdější manifestaci choroby je zájem o genetickou prevenci prenatální diagnostikou spíše vzácností. Jedním z důvodů může být i častost

prekonceptně požadovaného vyšetření přenašečství FA u partnerů heterozygotních sourozenců postižených homozygotů.

Tento typ mutací i u dalších abiotrofických chorob, jako jsou Kennedyho myopatie, spinocerebellární ataxie či okulofaryngeální myopatie, přináší mnoho eticko-psychologických dilemat, která vyplývají z pokroku moderní vědy. Při jejich řešení je nutno vždy pečlivě zvážit, zda či do jaké míry smíme vše, co už umíme (13).

Zkratky

CGC	– cytosin, guanin, guanin
FA	– Friedrichova ataxie
FMR1	– gen pro syndrom fragilního X chromozómu A
GAA	– guanin, adenin, adenin
NTM	– normální transmitující muži
RDS	– respiratory distress syndrom
SCA	– spinocerebellární ataxie

LITERATURA

1. Bettecken, T.: Trinukleotid-Repeat-Erkrankungen. Beispiele für die kinderärztliche Praxis. Med. Fe., 13, 2001, s. 129-133.
2. Kooy, R. F., Willemsen, R., Oostra, B. A.: Fragile X syndrome at the turn of the century. Mol. Med. Today, 6, 2000, s. 193-198.
3. Jin, P., Warren, S. T.: Understanding the molecular basis of fragile X syndrome. Hum. Mol. Genet., 9, 2000, s. 901-908.
4. Brook, J. D., McCurrach, M. E., Harley, H. G. et al.: Molecular basis of myotonic dystrophy expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein-kinase family member. Cell, 68, 1992, s. 799-808.
5. Gennarelli, M., Novelli, G., Andreasi, B. F. et al.: Prediction of myotonic dystrophy clinical severity based on the number of intragenic (CTG) in trinucleotide repeats. Am. J. Med. Genet., 65, 1996, s. 342-347.
6. Hamshere, M. G., Harley, H., Harper, P. et al.: Myotonic dystrophy: the correlation of (CTG) repeat length in leucocytes with age at onset is significant only for patients with small expansions. J. Med. Genet., 36, 1999, s. 59-61.
7. Harley, H. G., Rundle, S. A., MacMillan, J. C. et al.: Size of the unstable CTG repeat sequence in relation to phenotype and parental transmission in myotonic dystrophy. Am. J. Hum. Genet., 52, 1993, s. 1164-1174.
8. Harper, P. S., Harley, H. G., Reardon, W., Shaw, D. J.: Anticipation in myotonic dystrophy: new light on an old problem. Am. J. Hum. Genet., 51, 1992, s. 10-16.
9. Lavedan, C., Hofmann-Radvanyi, H., Shelbourne, P. et al.: Myotonic dystrophy: size- and sex-dependent dynamics of CTG meiotic instability, and somatic mosaicism. Am. J. Hum. Genet., 52, 1993, s. 875-883.
10. Eldridge, R.: In: Principles and Practice of Medical Genetics. Churchill Livingstone Edinburgh, London, Melbourne, New York 1983, s. 255-259.
11. Puccio, H., Koenig, M.: Recent advances in the molecular pathogenesis of Friedreich ataxia. Hum. Mol. Genet., 9, 2000, s. 887-892.
12. McKusick, V. A.: Mendelian Inheritance in Man. 12th ed. Johns Hopkins Univ. Press, Baltimore, 1998 a Online Verse OMIM (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>).
13. Wagstaff, J.: Genetics beyond Mendel. Understanding nontraditional inheritance patterns. Postgrad. Med., 108, 2000, s. 131-133, 137-138.

prof. MUDr. Eva Seemanová, DrSc.

120 00 Praha 2, Rašínovo nábřeží 66

fax: 02/24 91 45 55

e-mail: eva.seemanova@lfmotol.cuni.cz

KNIHA

Greenfield, T. (Ed.): RESEARCH METHODS FOR POSTGRADUATES, SECOND EDITION

Arnold, London 2002, 370 s., 64 obr., 32 tab.,
formát 172x243 mm, brožováno, cena 21,99 GBP.
ISBN 0-340-80656-7.

Tato kniha o výzkumných metodách postgraduálního studia sestává z deseti částí (v závorce jsou názvy některých kapitol): úvod (kroky k úspěchu v postgraduálním studiu, vedení dokumentace, práce na počítači, etika výzkumu), podpora při studiu (hledání finančních prostředků, přehled zdrojů), pomůcky při výzkumu (informační technologie a počítače, programy pro statistické výpočty, internet, knihovny a informační služby), kreativita (Darwin a kreativita, syntéza a hodnocení kreativity, počítačové programy a internetové stránky pro kreativitu), typy výzkumu (randomizované trialy, laboratorní experimenty), měření (volba souborů v humánních studiích, populační statistika, přístroje v experimentu), analýza (statistické metody, počítačová podpora statistických výpočtů), speciální nástroje (matematické modely, deterministické a stochastické modely, optimalizace), prezentace výsledků práce (psaní

tézi, grafická prezentace, osobní stránky na internetu) a možnosti uplatnění.

Poskytnout informaci o této knize na omezeném prostoru je obtížné, jelikož každá kapitola obsahuje množství dosti různorodých informací užitečných pro všechny mladé pracovníky, kteří se rozhodli věnovat výzkumu. Ve druhé kapitole napsané editorem se rozděluje proces výzkumu v rámci plánovaného projektu do čtyř etap: přehled dosud známých poznatků (literární rešerše), vytvoření teorie, její ověřování, porovnání vlastních výsledků s literaturou a jejich začlenění do stavu poznání v oboru. Uvádí se důvody, proč nelze literární rešerši úspěšat. Zajímavý je výčet implikací vlastního výzkumu pro současné porozumění určitému problému, např. zaplnění mezer v odborné literatuře, možné řešení problému, zpochybnění známých poznatků, syntéza existujících hypotéz, předložení nových myšlenek aj. Třetí kapitola objasňuje kroky k získání titulu PhD.: jak práci začít, jak ji plánovat a organizovat, jak zvládnout vztah ke školiteli, jak zvládnout vlastní osobu a jak práci dokončit. Podrobně se uvádějí body, které by měly být v návrhu výzkumu směřujícího k získání finanční podpory. Samozřejmostí je používání počítače ve všech stadiích výzkumné práce, programů pro statistické hodnocení dat a internetu. V případě internetu se upozorňuje, že informace získané z tohoto zdroje musí být přebírány s obezřetností a pokud možno ověřovány z jiných zdrojů. Část knihy o kreativitě může být charakterizována touto větou: pro maxi-

malizaci vašich tvůrčích schopností kombinujte mnohostranné myšlení s hloubkou znalostí vámi zkoumané oblasti, jakož i s vysokou kreativitou interakcí ve vašem tvůrčím životním prostoru. Před zahájením výzkumné práce a před hodnocením zjištěných údajů se doporučuje vyhledat pomoc statistika. Uvádí se, že poněkud zanedbávanými oblastmi v průběhu výzkumného procesu jsou psaní zpráv a prezentace výsledků: kvalitní písemný projev má tyto charakteristiky: je dobře strukturován, jeho styl je vhodný, je pro čtenáře přesvědčivý, vykazuje vnitřní logiku, využívá bohatosti jazyka.

Jak uvádí editor v předmluvě, již prvé vydání jeho díla bylo v recenzích hodnoceno jako dobrý úvod do postgraduálního studia, jenž vyniká stručností, snadnou studovatelností a obsažností. Ve druhém vydání jsou rozšířeny hlavně kapitoly o internetu a o kreativitě. Na obálce knihy se doporučuje prohlížet webovou stránku nakladatelství vztahující se ke knize www.arnoldpublishers.com/support/researchmethods.

Publikaci lze doporučit zejména studentům a mladým pracovníkům směřujícím k získání PhD.; její prostudování jim velmi usnadní orientaci v problémech, jejichž řešení často není lehké.

Václav Hušák

796 01 Prostějov, Sídliště svobody 14/48