



zální příčinu onemocnění jen u části pacientů s PAS (16, 17, 18). Navíc se mohou klinické projevy určité varianty výrazně lišit i v rámci jedné rodiny. Přesný mechanismus neúplné penetrance a variabilní expresivity je však stále neznámý (19, 20, 21). Variabilita spektra autistických poruch a neznámé genetické mechanismy často vedou k nejasné klinické interpretaci výsledků (19, 22, 23). I přesto je genetické testování doporučeno u všech pacientů s onemocněním PAS, a proto se tato práce zaměřuje na souhrn používaných genetických vyšetření s ohledem na výsledky, kterých mohou u pacientů s poruchou autistického spektra dosáhnout (18, 24, 25).

### Stanovení karyotypu

Stanovení karyotypu je důležitým krokem pro vizualizaci a identifikaci početních i strukturálních změn chromozomů (26). Tato metoda disponuje rozlišením, které může odhalit genetickou změnu zhruba u 5 % pacientů s PAS (27). Numerické změny chromozomů se u těchto pacientů vyskytují do 1 %. Nejčastěji je pozorován nadpočet pohlavních chromozomů (47,XXY, 47,XXX, 47,XYY aj.) (28, 29a). Pacienti s karyotypem 47,XXY mají až 14% riziko rozvoje PAS (29a). Z početních změn autozomů je nejvýznamnější Downův syndrom (trizomie chromozomu 21), u kterého může být autistická porucha až v 19 % (30, 31).

### Metody molekulární cytogenetiky

Strukturální změny chromozomů vedou ke ztrátě či zisku genetického materiálu (CNV, copy number variant). Tyto změny mohou dosahovat submikroskopických velikostí, a proto je nelze zachytit konvenčním karyotypováním. Zpravidla zasahují více genů ležících vedle sebe a jejich detekce je nejčastěji prováděna pomocí čipových technologií aCGH (Array comparative

genomic hybridization), SNP microarray (Single nucleotide polymorphism microarray) nebo jejich kombinací (24, 25, 32, 33). Některé pozorované CNV jsou přirozenou součástí lidského genomu, jiné byly již dříve asociovány s rozvojem geneticky podmíněných chorob včetně PAS (34).

U pacientů s autistickou poruchou, kteří nebyli klinicky dále stratifikováni, jsou strukturální změny chromozomů pozorovány v 8–21 %. Avšak pouze u 10 % detekovaných změn je prokázána klinická asociace s PAS, např. abe-race v oblastech 16p11.2, 15q11.2 a 7p21 (9, 27, 35). 3 % jedinců s PAS zdědila detekovanou změnu od některého ze svých rodičů, zatímco u 4–10 % z nich je změna pozorována nově (*de novo*) (9, 36).

Detekce klinicky asociovaných strukturálních změn chromozomů je závislá na klinickém obrazu pacientů. Zvýšené procento výskytu těchto změn je pozorováno u kombinace PAS a mentální retardace (~20 %), mikrocefalie/makrocefálie (~25 %), dysmorfie obličeje (~23,7 %) nebo epilepsie (~29,6 %) (37, 38). Naopak u pacientů s PAS bez kraniální malformace a epilepsie je pravděpodobnost záchytu klinicky významné chromozomální změny genomu pod 1 % (38, 39).

V neposlední řadě má tento přístup velký přínos v oblasti detekce specifických syndromů, které mají zvýšené riziko rozvoje PAS, jako jsou Williamsův (7q11.23), Praderův-Williho a Angelmanův (15q11–13) nebo DiGeorgův syndrom (22q11.22) (30, 40, 41, 42, 43). Proto je také analýza submikroskopických změn (CNV) doporučována jako metoda první volby při genetickém testování pacientů s PAS (24, 25, 44).

### NGS

Ačkoliv čipové technologie nabídly velký pokrok v genetické analýze pacientů s PAS, není tato metoda schopna odhalit změny genetické