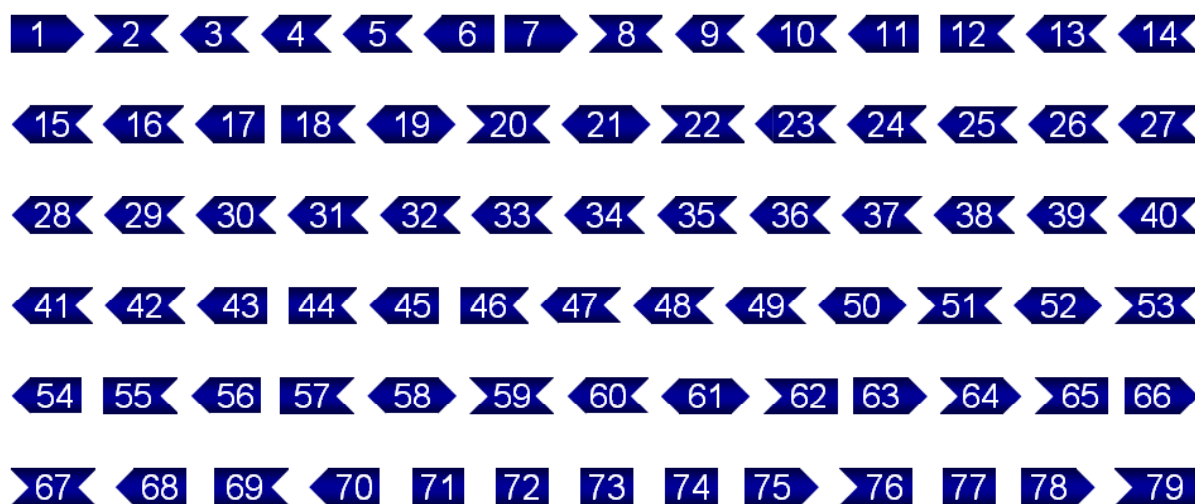


## Jak zjistit který exon nebo exony přeskočit.

Je jednoduché zjistit, který exon nebo které exony musí být přeskočeny u vašeho syna pokud znáte mutaci jeho dystrofinového genu – delecí, duplikaci nebo předčasný stop kodon. Uspořádání 79 exonů je vidět na následujícím obrázku, který vytvořila Dr. Annemieke Aartsma-Rus a který jsem převzal s jejím svolením. V této prezentaci exony mají různý tvar podle toho jestli je rozhraní mezi nimi za prvním “genetickým písmenem”, za druhým nebo mezi celými “genetickými slovy”. V případě normálního dystrofino-

vého genu exony do sebe zapadají. V případě mutace jeden nebo více exonů může chybět nebo se opakovat, zbývající exony pak nemusí zapadat do exonů před místem mutace. To znamená, že čtecí rámec je posunut (*out of frame*), ve většině případů se pak rozvine Duchenneova svalová dystrofie. Jestliže exony za místem mutace na sebe navazují čtecí rámec není porušen (*in frame*), ale vzniklý dystrofin je zkrácený a obvykle vede na pomaleji progredující Beckerovu svalovou dystrofii.



Abyste u delecí našli exon, který je potřeba přeskočit, vyškrtněte chybějící exon nebo exony a podívejte se který exon před nebo za delecí je potřeba odstranit, aby zbývající exony navazovaly na místo před mutací jedním ze tří správných způsobů. Například v případě delece exonů 45 až 50 exon 44, který je před delecí, nezapadá do exonu 51 za delecí. Vynecháním exonu 51 dojde ke správnému napojení konce exonu 44 na začátek exonu 52. Můžete vidět, že delecí 44-50 je možno dostat zpět do čtecího rámce vynecháním obou krajních exonů 43 a 51, tím dojde ke korektnímu napojení exonu 42 na exon 52. Můžete také vidět, že delece exonu 44 znamená porušení čtecího rámce a vede na Duchennovu svalovou dystrofii zatímco

například delece exonů 48-51 neporušuje čtecí rámec a měla by znamenat Beckerovu svalovou dystrofii. Tato metoda je použitelná také pro duplikace a předčasný stop kodon.

Pokud jste díky tomuto vysvětlení našli exon nebo exony, které musí být odstraněny z dystrofinové mRNA vašeho syna, je důležité vědět, že to neznamená, že jeho závažné symptomy Duchenneovy svalové dystrofie budou změněny na mírnější symptomy Beckerovy svalové dystrofie pokud bude léčen vhodným lékem. Vše co víme je, že dojde ke změně čtecího rámce z *out of frame* na *in frame*. To ale neznamená, že *in frame* RNA bude produkovat „beckerovský“ dystrofin ve všech případech protože pravidla „čtení“

mají spoustu výjimek a všechny ještě nejsou známa. Proto terapie na principu exon skipping bude produkovat protein, který zredukuje dystrofické symptomy, ale mohou nastat nepříjemná překvapení, na která se přijde až během léčby. Pro detailní vysvětlení metody exon skipping si najdete report o této technice aktualizovaný v roce 2009, najdete jej na mé internetové stránce [www.duchenne-information.eu](http://www.duchenne-information.eu) .