

## **Abstrakt**

Vzácná onemocnění jsou klinicky a geneticky heterogenní skupinou onemocnění postihující různé orgány a projevující se v různém věku. Nalézání, charakterizace a studium funkčních dopadů genetických příčin vzácných onemocnění je efektivním nástrojem odhalování funkce lidských genů a genových produktů a otevírá cestu k pochopení molekulárně-biologických mechanismů jednotlivých onemocnění. Znalost příčin a mechanismů vzniku vzácných onemocnění je následně východiskem pro jejich efektivní diagnostiku, cílenou léčbu a prevenci a zároveň poskytuje i poznatky pro pochopení genetických a molekulárních příčin komplexních onemocnění.

Tato dizertační práce dokumentuje základní koncepční a metodický vývoj postupů biochemické genetiky, funkčního klonování, genetického mapování, pozičního klonování, DNA čipů a genomového sekvenování, které jsou dnes základními nástroji efektivního studia všech geneticky podmíněných onemocnění. Rychlý technologický vývoj a praktická využitelnost řady těchto technik je demonstrována na případech studia molekulární podstaty několika vzácných chorob - deficitu adenylosukcinát lyázy, mukopolysacharidózy typu IIIC, Rotorova syndromu, deficitu ATP syntázy, adultní formy neuronální ceroidní lipofuscinózy, GAPO syndromu a X-vázané restriktivní kardiomyopatie, na jejichž objasnění jsem se během svého studia podílela.