

## ABSTRAKT

Dědičné poruchy glykosylace (Congenital disorders of glycosylation, CDG) jsou rychle rostoucí skupinou vzácných dědičných metabolických poruch s prevalencí až 1:20 000, které jsou zapříčiněny genetickými defekty narušujícími proces glykosylace, tj. enzymatického připojení specifické sacharidové struktury na kostru proteinů nebo lipidů. Kvůli nespecifitě a variabilitě klinických příznaků u pacientů je určení diagnózy CDG velmi složité, a významně se spoléhá na správnou biochemickou a genetickou analýzu.

Záměrem předložené dizertační práce bylo studium CDG na biochemické a molekulárně-genetické úrovni v rámci České a Slovenské republiky, které zahrnovalo tři specifické cíle: A.) zavést a optimalizovat laboratorní screeningové metody pro detekci CDG u klinicky suspektních pacientů, B.) určit odpovídající genetický defekt u pozitivních pacientů zachycených pomocí screeningu a studovat patobiochemické aspekty jednotlivých typů CDG na buněčné úrovni, a C.) analyzovat poruchy glykosylace s jinou (non-CDG) etiologií.

Mezi přínosy této práce patří optimalizace isoelektrické fokusace apolipoproteinu C-III (ApoC-III) jako metody pro detekci abnormální O-glykosylace, a také popis praktických implikací metod pro screening CDG (např. detekce specifického polymorfizmu transferinu, u kterého nelze screening CDG použít, nebo nález hyposialovaného ApoC-III u glykogenóz). Kromě toho při charakterizaci subcelulární struktury a různých patobiochemických aspektů ve fibroblastech pacientů s vybranými typy CDG byly popsány dosud nepublikované jevy (např. buněčná akumulace reaktivních forem kyslíku u CDG). Díky aplikaci nových metod a studiu průběhu onemocnění, identifikace biochemické a genetické podstaty onemocnění byla provedena u více než 20 pacientů. Unikátní případy (RFT1-CDG, PGM1-CDG, MAN1B1-CDG, defekt NgBR) byly publikovány a přinesly zcela nové poznatky vztahující se k fenotypu nebo genotypu dané poruchy.

**Klíčová slova:** dědičné poruchy glykosylace, CDG, screening, apolipoprotein C-III, transferin