

Abstrakt

Niemann-Pickova choroba typu C je velice závažné onemocnění s autozomálně recesivním typem dědičnosti. Příčinou nemoci jsou patogenní mutace nacházející se v genech *NPC1/NPC2*. Tyto geny kódují lysozomální neenzymatické NPC1/NPC2 proteiny, které se podílejí na transportu lipidů. V důsledku deficitu těchto proteinů dochází k intracelulárnímu hromadění lipidů, především neesterifikovaného cholesterolu a glykolipidů.

Kauzální terapie je v současnosti neuspokojivá, vyvíjejí se proto nové léčebné postupy. Některé z nich závisí na tom, zda se v buňkách pacientů vyskytuje alespoň zbytkové množství transkriptu genu *NPC1*.

U vybraných pacientů, u kterých byla k dispozici kultura kožních fibroblastů, jsem charakterizovala vliv patogenních mutací na množství transkriptu. Výsledky ukázaly, že u všech patogenních mutací je množství transkriptu detekovatelné.

Současně jsem charakterizovala strukturu promotoru genu *NPC1*. Sekvenační analýzou jsem v promotoru našla polymorfizmy rs8099071, rs28403610, rs2981422, rs1652354, rs1788774, rs1788772. Analyzovala jsem skladbu polymorfizmů u jednotlivých pacientů, výsledky svědčí pro existenci šesti různých haplotypů.

U nově diagnostikované pacientky jsem mutační analýzou našla pouze jednu patogenní mutaci p.I1061T (c.3182T>C) v genu *NPC1*. Z tohoto důvodu jsem pomocí metody MLPA vyšetřila geny *NPC1/NPC2* na přítomnost rozsáhlejší delece či duplikace. Ani pomocí této metody nebyla druhá mutace nalezena.