

4 Závěr

Jak bylo zmíněno již v úvodu, lysosomální nemoci poskytují jedinečný pohled na funkci deficitních proteinů, která nemusí být plně objasněna studiiemi *in vitro*. Proto má význam studovat pacienty s těmito vzácnými nemocemi a poučit se z komplexních projevů nemoci na biochemické, morfologické a molekulární úrovni.

Tato teze předkládá práce, které se zabývají sfingolipidosami, nejčastější skupinou lysosomálních chorob a také jednou z mukopolysacharidos. Jádrem této práce je sledování molekulárních příčin nemocí ve vztahu ke klinickým projevům. To má praktický význam, protože u několika lysosomálních nemocí je k dispozici účinná, ale extrémně drahá léčba, kterou zdravotní pojištění není s to hradit pro všechny pacienty nikde na světě. Léčba je také sporná u pacientů s pokročilým onemocněním, kde existující orgánové postižení (tzv. reziduální nemoc) nedává naději na zlepšení stavu léčbou příčin nemoci. Například u pacientů v konečných fázích ledvinného selhání v důsledku Fabryho nemoci nemá podávání deficitního enzymu smysl, protože patologické změny v ledvinné tkáni jsou ireversibilní. Do popředí se tak dostává preventivní léčba, která je zvažována u pacientů s rizikem závažného průběhu nemoci. Problémem je, jak riziko závažného postižení zjistit u pacientů, kteří v mladém věku mají zatím jen minimální příznaky.

U Fabryho choroby jsme jako první potvrdili, že tíže postižení u heterozygotních žen skutečně závisí na inaktivaci chromozomu X a že vyšetření inaktivace lze pravděpodobně využívat pro predikci fenotypu – to bude předmětem dalších studií. Studie nám také umožnila vyslovit zajímavou hypotézu o možné selekci ve prospěch buněk vykazujících strádání – to také bude předmětem dalšího studia.

Důležitým přínosem této disertace pro základní výzkum je nalezení a charakterizace genu mutovaného u mukopolysacharidosy typu IIIC. Gen kóduje neobvyklý membránový lysosomální enzym, N-acetyltransferázu, která je představitelem nové rodiny proteinů. Jejimi jedinými známými členy jsou kromě N-acetyltransferázy pouze bakteriální proteiny nesoucí doménu COG4299.