

## **Abstrakt**

Metody sekvenování DNA druhé (NGS) a třetí generace (TGS) zásadním způsobem ovlivnily strategii identifikace genetických příčin nemocí. Především použití exomového sekvenování zvýšilo účinnost identifikace kauzálních variant ve studovaných souborech pacientů z jednotek na desítky procent.

Vzácné neurodegenerativní nemoci jsou unikátní svou klinickou i genetickou heterogenitou a širokou diferenciální diagnostikou. NGS a TGS technologie sehrály klíčovou roli v porozumění patomechanismu vzácných neurodegenerativních nemocí. Použití těchto technologií cestou výzkumu je u mnoha pacientů jedinou možností pro stanovení správné diagnózy, poskytnutí genetického poradenství a pro indikaci adekvátní léčby.

Tato dizertační práce se zaměřuje na studium molekulární příčiny vybraných vzácných neurodegenerativních nemocí - adultní neuronální ceroidní lipofuscinózy (ANCL), spinální svalové atrofie (SMA) a neuronální intranukleární inkluzní nemoci (NIID). Studium molekulární příčiny těchto klinických jednotek s využitím moderních metod sekvenování a analýzy DNA vedlo k identifikaci kauzálních variant v souboru ANCL pacientů, vytvoření metodického postupu pro genetické testování SMA pacientů s negativním *SMNI* nálezem a navržení metody pro vyšetření expanze tandemových repetitivních sekvencí u NIID.

**Klíčová slova:** adultní neuronální ceroidní lipofuscinóza, spinální svalová atrofie, neuronální intranukleární inkluzní nemoc, sekvenování nové generace, *DNAJC5*