

## Abstrakt

Charakterizace molekulárně genetické podstaty monogenních onemocnění spočívá nejen v identifikaci patogenní varianty, ale i v popisu jejího vlivu na strukturu a stabilitu vznikající RNA. Kromě toho u X-vázaných onemocnění vstupuje u heterozygotních pacientek do hry X-inaktivace. V předkládané disertační práci jsme využili metody sekvenování nové generace ke studiu tří X-vázaných lysosomálních onemocnění (mukopolysacharidóza typ II, MPS II; Danonova choroba, DD; Fabryho choroba, FD). Využili jsme dva metodické postupy: 1) panelové sekvenování s použitím hybridizačních prób pro identifikaci malých a strukturních variant (rozsáhlé delece a duplikace) 2) amplikonové sekvenování pro vyšetření somatického mozaicismu a alelově specifické exprese.

Panelové sekvenování umožnilo na molekulárně genetické úrovni potvrzení Danonovy choroby u dvou pacientů, u kterých byla identifikována duplikace dvou exonů a delece pěti exonů v genu *LAMP2*.

Amplikonovým sekvenováním jsme analyzovali somatický mozaicismus v rodinách pacientů s Danonovou chorobou a mukopolysacharidózou typu II a identifikovali první případ somatického mozaicismu u pacienta s Danonovou chorobou.

Metoda alelově specifické exprese rozšířila paletu metod používaných při vyšetření X-inaktivace a její přínos se projevil zejména při minimalizaci chybné interpretace výsledků.

Výsledky uvedené v této disertační práci prokázaly význam metod sekvenování nové generace pro diagnostiku X-vázaných lysosomálních onemocnění, objasnění molekulárního podkladu fenotypových projevů a ve vybraných případech i k určení jejich prognózy.