

ABSTRAKT

Dědičné poruchy glykosylace (CDG) jsou velkou skupinou více než 160 typů metabolických poruch způsobených genetickými defekty, které vedou k poruše biosyntézy a modifikace glykanů. Nezastupitelnou roli v biosyntéze glykanů hraje lipid dolichol. Glykany hrají klíčovou roli ve funkci a struktuře proteinů a lipidů a jejich nedostatek vede k závažným klinickým příznakům. CDG se obvykle projevuje v dětství jako multisystémová porucha. Rodiny tak čelí závažnému zdravotnímu problému vzhledem k progresivní a velmi variabilní povaze onemocnění, nepříznivé prognóze a až na výjimky nedostupnosti léčby. V současné době stále nemáme k dispozici dostatečnou paletu metod k rozpoznání vzácných typů CDG a naše znalosti patofyziologie CDG jsou zatím omezené.

Prvním cílem práce bylo optimalizovat metodu stanovení izoform dolicholu a studovat je ve fyziologii a patologii. Druhým cílem práce bylo prozkoumat bioenergetický stav a celkový metabolismus u nejčastějšího typu CDG – poruchy fosfomanomutázy 2 (PMM2-CDG), a u CDG způsobených defektem biosyntézy dolicholu.

Pomocí optimalizované metody byla v populaci charakterizována distribuce izoform dolicholu v moči. Profil izoform dolicholu se mění s věkem, což naznačuje možné změny fyzikálních vlastností membrán během stárnutí v důsledku proporcionální změny izoform dolicholu.

Předkládaná práce také odhaluje možný chronický stres v endoplazmatickém retikulu u PMM2-CDG fibroblastů, který vede k aktivované reakci na chybně složené proteiny, což pravděpodobně způsobuje změny v buněčném metabolismu.

Studium bioenergetických parametrů na úrovni buněčných linií u vybraných typů CDG (PMM2-CDG, NUS1-CDG, SRD5A3-CDG a DHRSX-CDG) ukázala řadu změn biochemických drah. U všech analyzovaných typů CDG byla zaznamenána snížená funkce glykolýzy, což poskytuje nové vysvětlení projevů onemocnění a navrhuje možné terapeutické cíle.

Klíčová slova: Dědičné poruchy glykosylace, bioenergetika, dolichol, stres endoplazmatického retikula