

## Abstrakt

Bardet-Biedlův syndrom (BBS) je vzácné genetické onemocnění řazené mezi ciliopatie, což je skupina onemocnění souvisejících s primární dysfunkcí cilií. Primární cilie, také známé jako buněčné antény, hrají zásadní roli při vnímání extracelulárních podnětů a jejich přenosu prostřednictvím různých signálních kaskád. Správná funkce cilií signalizace závisí na mnoha ciliárních proteinech, přičemž osm z nich formuje komplex BBSome. BBSome se podílí na transportu proteinů do a z cilií. Mutace v genech kódujících BBSome vedou k BBS. Mezi těmito geny je i *BBS1*, který kóduje podjednotku BBS1, která je ve srovnání s ostatními podjednotkami výrazně mutována.

Tato práce se zaměřuje na podjednotku BBS1 a jejím cílem je pak prozkoumat molekulární mechanismy, které jsou základem tří specifických patientských mutací lokalizovaných v *BBS1*: M390R, E224K, R160Q. V první části práce jsme ověřili expresi těchto vybraných variant BBS1 a zkoumali jejich účinky na expresi dalších podjednotek BBSomu. Pozorovali jsme snížené hladiny exprese podjednotek BBS4 a BBS5 v přítomnosti mutací M390R a E224K. Za druhé jsme hodnotili formování BBSomu v kontextu těchto mutací. Popsali jsme, že mutace R160Q nenarušila sestavení BBSomu, zatímco formování BBSomu bylo vážně narušeno v přítomnosti varianty M390R a pak částečně narušeno u varianty E224K. Ve třetí části jsme zkoumali, jak tyto varianty ovlivňují transport signálních proteinů. Naše zjištění naznačují, že každá varianta BBS1 vedla ke stejnému fenotypu – akumulaci – což naznačuje narušený ciliární export proteinů transportovaných pomocí BBSomu.

Tato studie odhaluje molekulární mechanismy BBS spojené s konkrétními mutacemi v *BBS1*. Tyto mechanismy byly jedinečné pro každou analyzovanou variantu BBS1 a korelovaly se závažností symptomů BBS pozorovaných u pacientů s příslušnými mutacemi. Tento výzkum tak přispívá k našemu lepšímu porozumění, jak určité mutace přispívají k vývoji symptomů asociovaných s BBS.

## Klíčová slova

Bardet-Biedlův syndrom, ciliopatie, cilie, BBSome, BBS1, transport proteinů,  
BBS1-R160Q, BBS1-E224K, BBS1-M390R