

Abstrakt

Patogeneze mukopolysacharidózy IIIC (MPS IIIC) a Gaucherovy choroby nebyla na molekulární úrovni doposud zcela objasněna, stejně jako nejsou známy důvody pro výrazně rozdílné fenotypové projevy u pacientů nesoucích stejný genotyp. Protože varianty v regulačních oblastech genů mohou být příčinou výše zmíněné fenotypové variability, zabývala jsem se studiem doposud necharakterizovaných promotorových oblastí genů *HGSNAT* a *GBA*, které jsou mutovány u těchto dvou lysosomálních onemocnění. Prokázala jsem existenci alternativního promotoru genu *GBA* (P2) a dále se zabývala studii, které by mohly objasnit jeho fyziologickou funkci a případně i roli při patogenezi Gaucherovy choroby. Zjistila jsem, že alternativní promotor genu *GBA* není tkáňově specifický a nevede k variabilní expresi mRNA pro glukocerebrosidázu u pacientů se stejným genotypem a výrazně odlišnými fenotypovými projevy. P2 není různě využíván během diferenciaci monocytů na makrofágy, ani u makrofágů odvozených od kontrolních osob a od pacientů s Gaucherovou chorobou, u kterých je střádání přítomno hlavně v buňkách makrofágového původu. Nepodařilo se tedy nalézt změny svědčící pro možnou úlohu P2 v patogenezi nemoci. Dále jsem charakterizovala promotorovou oblast genu *HGSNAT* a prokázala jsem, že vazba transkripčního faktoru Sp1 je důležitá pro jeho expresi. Varianty sekvence nalezené v promotoru *HGSNAT* u pacientů neměly vliv na jeho expresi. Oba promotory mají charakter promotoru housekeeping genů, neobsahují TATA box, mají několik začátků transkripce, nemetylovaný CpG ostrůvek a několik vazebných míst pro Sp1. Mají shodné rysy s řadou promotorů genů kódujících jiné lysosomální enzymy.

Při studiu myšího modelu MPS IIIC jsem detekovala v mozcích deficitních myší známky zvýšené autofagie, která zřejmě hraje roli při patogenezi choroby. Dále jsem se podílela na optimalizaci metody pro izolaci lysosomálních membrán, která bude využita pro biochemické studie N-acetyltransferázy, enzymu deficitního u MPS IIIC, který nebyl zcela charakterizován.