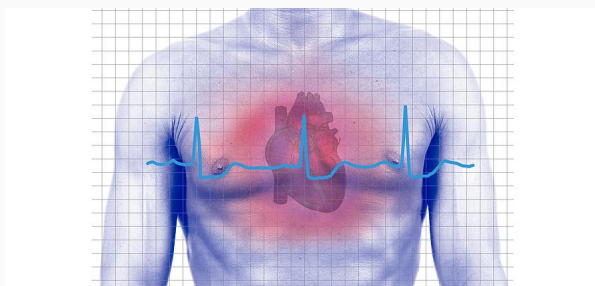


Náhlá srdeční smrt a deficience mitochondriální anorganické pyrofosfatázy PPA2

Hannah Kennedy, Tobias B. Haack, Verity Hartill, Lavinija Matakovic et al.

The American Journal of Human Genetics 99, 674–682, September 1, 2016



Anorganický pyrofosfát (PPi) je vedlejším produktem reakcí při štěpení ATP, jež jsou zásadním dějem při syntéze DNA, RNA a fosfolipidů. Následně je hydrolyzován příslušnými enzymy – pyrofosfatázami (PPA) – na dvě molekuly (ortho)fosfátu. U člověka byly nalezeny dva homology – PPA1 jakožto cytoplasmatická forma a PPA2, lokalizovaná v mitochondriální matrix. Zatímco knock-out PPA1 (cytoplasmatická PPA) vedl u kvasinek k úplné ztrátě viability, po knock-outu PPA2 byly zaznamenány růstové defekty a v konečném důsledku pak ztráta mitochondriální DNA.

Cílem práce bylo proto charakterizovat mutace v lidském homologu PPA2, které jsou asociovány se sníženou funkcí mitochondrií. K tomu byla využita metoda celoexomového sekvenování (WES). Takto byly charakterizovány konkrétní mutace u jednotlivých pacientů a jejich fenotypový projev. Dále bylo provedeno biochemické měření aktivity PPA2 – srovnáním fibroblastů u kontrol a jedinců z postižených rodin bylo prokázáno, že aktivita PPA2 u pacientů byla výrazně redukována, což vysoce korelovalo s projevy a závažností postižení. Navíc byly identifikovány další patologické projevy nesouvisející přímo s postižením myokardu a arytmií jako zvýšená citlivost k alkoholu, zvýšená hladina laktátu v plasmě ad.

Mutace 500C>T byla shledána jako letální, pokud se u pacienta nacházela v homozygotní sestavě (úmrtí v prvních dnech po narození). Jde tedy o bialelickou missense mutaci, která je přímou příčinou náhlé srdeční smrti u novorozenců. Z rodinné anamnézy také vyplynulo, že některé z

identifikovaných mutací se nemusí projevit až do chvíle závažné virové infekce, přijetí vyšší dávky alkoholu apod. Proto autoři studie navrhnou preventivní screening přítomnosti těchto mutací přinejmenším u novorozenců pocházejících z rodin, kde je vyšší genetická zátěž postihující geny regulující metabolismus srdečního svalu, vyšší výskyt infarktu myokardu apod.

[http://www.cell.com/ajhg/pdf/S0002-9297\(16\)30231-2.pdf](http://www.cell.com/ajhg/pdf/S0002-9297(16)30231-2.pdf)

