

Mitochondriální nemoci způsobené genetickými poruchami F₁F_o-ATP syntázy

MUDr. RNDr. Pavel Ješina, Ph.D. – Klinika dětského a dorostového lékařství 1.LF UK VFN, Praha; Fyziologický ústav AV ČR

Mitochondriální nemoci představují geneticky, biochemicky a klinicky heterogenní skupinu onemocnění, která jsou způsobena poruchou systému oxidativní fosforylace (OXPHOS) zahrnující mitochondriální F₁F_o-ATP syntázu (ATPázu). Habilitační práce obsahuje výsledky vzniklé v období více než 15 let, jejichž cílem bylo přispět k objasnění genetických poruch ATPázy. Výsledky jsou založeny na analýze klinických a laboratorních nálezů u pacientů s poruchami mitochondriálního energetického metabolismu. Ve spolupráci se zahraničními pracovišti jsme shromáždili unikátní soubor pacientů s nově popsanou mitochondriální nemocí s izolovaným deficitem ATPázy - poruchou asemblačního proteinu Tmem70. Detailně jsme popsali klinické i laboratorní nálezy u pacientů s extrémně vzácnými poruchami ATPázy s mutacemi v genu *MTATP6* pro podjednotku F_oa ATPázy (m.8851T>C a m.9205_9206del) a v genu pro mitochondriální tRNA (m.7512T>C pro tRNA^{Ser}(^{UCN})). Nalezli jsme první pacientku s novou poruchou ATPázy způsobenou mutací v genu pro podjednotku F₁ε. Dále jsme studovali kombinované deficity OXPHOS zahrnující ATPázové poruchy na podkladě deficitu mitochondriální polymerázy γ popsané jako Alpersův-Hüttenlocherův syndrom. Tyto unikátní případy rozšiřují spektrum klinických příznaků a laboratorních nálezů popisujících funkční a strukturální změny u pacientů s velmi vzácnými genetickými poruchami ATPázy, což významně přispělo k objasnění znalostí o biogenezi, funkci a struktuře tohoto enzymu.

Práce dále shrnuje výsledky studií zaměřených na patobiochemické procesy u ATPázových poruch. U mitochondriálně i jaderně podmíněných ATPázových poruch jsme prokázali, že dochází jednak ke snížení syntézy ATP a zároveň ke zvýšení mitochondriálního membránového potenciálu $\Delta\psi_m$, a tak ke zvýšené tvorbě volných radikálů a následné aktivaci antioxidantních enzymů. Snížení energetického zásobení tkání a zvýšený oxidativní stres tak představují nejvýznamnější komponenty patobiochemických procesů u mitochondriálních onemocnění včetně ATPázových poruch.

Díky intenzivnímu výzkumu došlo k výraznému rozšíření poznatků o mitochondriální ATPáze. Získané výsledky nám umožnily zavést do praxe řadu diagnostických přístupů, založených na biochemických, funkčních, histochemických a molekulárně genetických vyšetření včetně NGS (Next Generation Sequencing) analýzy panelu genů. Vytvořili jsme nové diferencially diagnostické algoritmy pro rozpoznání mitochondriálních onemocnění včetně poruch ATPázy s cílem urychlit a zefektivnit diagnostický proces. Ačkoliv současná medicína zatím nezná účinnou léčbu poruch ATPázy, tak včasná diagnostika a následné genetické poradenství představuje výrazný lékařský přínos pro pacienty a postižené rodiny.

Nejvýznamnější publikace autora:

1. Folbergrová J*, **Ješina P***, Kubová H, Otáhal J. Effect of Resveratrol on Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction in Immature Brain during Epileptogenesis. *Mol Neurobiol*. 2018 Feb 9. doi: 10.1007/s12035-018-0924-0. accepted (**IF = 6,190**); ***autoři se stejným podílem na prvoautorství**
2. **Ješina, P.**, Tesařová, M., Fornůsková, D., Vojtíšková, A., Pecina, P., Kaplanová, V., Hansíková, H., Zeman, J., Houštek, J. Diminished synthesis of subunit a (ATP6) and altered function of ATP synthase and cytochrome c oxidase due to the mtDNA 2 bp microdeletion of TA at positions 9205 and 9206 (2004) *Biochemical Journal*, 383 (3), 561-571. (**IF = 4,278**)
3. Sperl, W., **Ješina, P.**, Zeman, J., Mayr, J.A., DeMeirleir, L., VanCoster, R., Pícková, A., Hansíková, H., Houštková, H., Krejčík, Z., Koch, J., Smet, J., Muss, W., Holme, E., Houštek, J. Deficiency of mitochondrial ATP synthase of nuclear genetic origin (2006) *Neuromuscular Disorders*, 16 (12), 821-829. (**IF = 2,667**)