

Abstrakt

Tmem70 protein hraje významnou roli v bioogenezi ATP syntázy, přičemž mutace v *Tmem70* genu jsou častou příčinou mitochondriálního onemocnění asociovaného s neonatální encefalokardiomyopatií. Podobně jako u jiných mitochondriálních chorob, ani v případě defektů *Tmem70*, není zatím k dispozici žádná možnost léčby. Ketogenní dieta (KD) se však jeví jako možná terapeutická intervence pro řadu mitochondriálních poruch, a naše předběžné výsledky ukazují její pozitivní vliv i u myšního modelu *Tmem70* dysfunkce. Proto jsme se u *Tmem70* modelu rozhodli otestovat možné využití modifikované KD, která by mohla být přijatelnější alternativou pro možné využití u lidských pacientů. Efekt modifikované KD byl zkoumán na myším modelu tamoxifenem indukovaného celotělového knockoutu *Tmem70* (*Tmem70* KO). Modifikovaná KD vedla k lepšímu přežívání, zpomalení úbytku hmotnosti a normalizaci plazmatických ukazatelů jaterního poškození. Detekovali jsme pozitivní efekt modifikované KD na asemblaci ATP syntázy v případě jaterní tkáně, naopak kosterní svalovina vykazovala pouze minimální odezvu. Na základě výsledků této práce usuzujeme, že ačkoliv absence funkčního *Tmem70* vede k zasažení jaterní i svalové tkáně, větší vliv na fenotypický projev u *Tmem70* KO myšního modelu má jaterní patologie, která je vlivem modifikované KD částečně normalizována. Naše výsledky z použití modifikované KD tak podporují hypotézu, že pozitivní efekt klasické i modifikované KD u *Tmem70* defektů je způsoben ketolátkami jako takovými spíše než minimalizací zastoupení sacharidů v klasické KD. Modifikovaná KD by tak v budoucnu mohla být jednou z možných cest podpůrné terapie pro pacienty s mutací *Tmem70*.

Klíčová slova: mitochondrie, ATP syntáza, oxidační fosforylace, *Tmem70*, mitochondriální onemocnění, ketogenní dieta