ABSTRAKT

Mitochondrie jsou hlavním, nepostradatelným zdrojem ATP, který je produkován především systémem oxidativní fosforylace (OXPHOS). Mutace v genech podmiňujících správnou funkci OXPHOS způsobují mitochondriální onemocnění, jejichž incidence je odhadována na 1:5000 živých narozených dětí. Cytochrom c oxidáza (COX) je klíčovým enzymem dýchacího řetězce, který katalyzuje přenos elektronů na kyslík za vzniku molekuly vody. Izolované nebo kombinované poruchy aktivity COX jsou spolu s deficitem komplexu I nejčastějším typem mitochondriální poruchy u dětí. Způsobeny jsou mutacemi v mitochondriálních nebo jaderných genech kódujících strukturní podjednotky a asemblační faktory jednotlivých komplexů OXPHOS. Přesná genetická podstata poruchy aktivity COX však zůstává u mnoha pacientů neobjasněna navzdory vzrůstajícímu počtu nově charakterizovaných genů.

Cílem dizertační práce bylo popsat genetickou příčinu mitochondriálního onemocnění u skupiny 60 nepříbuzných dětí z České republiky s biochemicky potvrzenou poruchou COX. Optimalizovanou metodikou high-resolution melting byly identifikovány čtyři heterozygotní varianty v exonech genů *COX4I2*, *COX5A*, *COX7A1* a *COX10*, které byly klasifikovány jako patologické, a proto jsou vhodnými kandidáty pro provedení cílené mutační analýzy u dětí s deficitem COX. Pomocí SNP DNA mikročipu byly nalezeny patologické rozsáhlé delece genů *TYMP*, *SCO2* a *PUS1* u 4/16 dětí. Tyto delece byly u 2 pacientů kombinovány s missense mutacemi v genech *TYMP* a *SCO2*. Předběžné výsledky mutačního skríningu mitochondriálního exomu provedeného na genomové DNA u 25/57 pacientů přispěly k nalezení kauzálních mutací u 5/25 pacientů v genech *AARS2*, *TSFM*, *TK2*, *AIFM1* a *MGME1*. U dalších 5/25 pacientů NGS technologie umožnila výběr kandidátních sekvenčních variant v genech *ACOX2*, *UQCRH*, *QARS*, *SUCLG2* a *ACBD3*, jejichž patogenita však ještě musí být experimentálně potvrzena. V průběhu studie se podařilo objasnit genetickou podstatu poruchy COX u 9 nemocných dětí.

Klíčová slova: mitochondrie, mitochondriální poruchy, laboratorní diagnostika, dědičnost, deficit cytochrom c oxidázy (COX)