

## **Klinický význam a elektrofyziologické zhodnocení mutace c.926C>T genu KCNQ1 (p.T309I) jako možné „founder mutation“ syndromu dlouhého intervalu QT**

NV16-30571A

*Řešitel: doc. MUDr. Tomáš Novotný, Ph.D.*

*Příjemce: Fakultní nemocnice Brno*

*Spolupříjemce: Masarykova univerzita, Lékařská fakulta, Farmaceutická fakulta; Univerzita Palackého v Olomouci*

*Spolupracovníci: doc. MUDr. Markéta Bébarová, Ph.D.; doc. RNDr. Jan Hošek, Ph.D.; Mgr. Iva Synková*

Poruchy srdečního rytmu (arytmie) jsou častou příčinou náhlé srdeční smrti. Mohou mimo jiné vznikat v důsledku některých variant (mutací) v genetické informaci pacienta. Tyto mutace obvykle narušují strukturu tzv. iontových kanálů – bílkovin, které umožňují tok iontů dovnitř a ven ze srdeční buňky a spouštějí mechanickou činnost srdce jako pumpy. Hlavním cílem projektu bylo zjistit, zda studovaná mutace je skutečně příčinou klinických projevů pozorovaných u pacientů a jakým způsobem k tomu dochází. V rámci projektu byla provedena komplexní klinická, genetická a velmi časově i metodicky náročná funkční analýza studované mutace zahrnující jednak lokalizaci iontových kanálů v buňce prostřednictvím jejich fluorescenčního značení (ke zjištění, zda se kanál nachází v buněčné membráně) a dále přímé prověření funkce mutovaných kanálů prostřednictvím záznamů iontového proudu tekoucího těmito kanály.

Potvrdilo se, že studovaná mutace významně narušuje funkci výše zmíněných kanálů. Jak ukázaly následně provedené matematické simulace na modelu lidské srdeční buňky, zjištěné snížení funkce kanálu vede ke zpomalení repolarizace srdeční buňky a při podmínkách napodobujících stav fyzické aktivity i ke vzniku závažné arytmie. Tento nálezn byl ve shodě s klinickým nálezem u pacientů s diagnózou syndromu dlouhého QT intervalu. Bylo tedy jednoznačně potvrzeno, že studovaná mutace je příčinou vzniku arytmií. Vzhledem k charakteru vzniku arytmie byl navíc pomocí matematických simulací navržen možný nový způsob léčby postižených pacientů.

Obvykle má každá rodina se syndromem dlouhého QT svou „vlastní“ mutaci. Proto je velmi zajímavým aspektem tohoto projektu i fakt, že studovaná mutace byla nalezena již u 10 údajně nepříbuzných rodin (celkem 30 jedinců) v rámci České republiky. Provedená genetická analýza prokázala, že všech 10 rodin má skutečně ve vzdálené minulosti společného předka pocházejícího ze severní Moravy, od kterého jejich mutace pochází.

V rámci České republiky se jedná o unikátní projekt, který umožnil přímé propojení standardní klinické a genetické analýzy s pokročilou genetickou analýzou společného původu údajně nepříbuzných rodin, a navíc s velmi náročnou funkční analýzou studované mutace na molekulární úrovni. Stručně shrnuto, tento projekt vedl k identifikaci velkého počtu jedinců v české populaci postižených stejnou dědičnou poruchou elektrické činnosti srdce, k objasnění mechanismu vzniku této poruchy i k návrhu možné nové léčby doposud nepoužívané v klinické praxi.

*Zdroj: brožura MZ ČR vydaná u příležitosti udílení Ceny ministra zdravotnictví za zdravotnický výzkum a vývoj, 2021*