

Niemann Pickova choroba typu C1: Molekulárně genetická diagnostika a charakterizace mutací

L. Dvořáková, F. Majer, I. Marešová, D. Mušálková, H. Vlášková, A. Loužecká, H. Jahnová, H. Hůlková, M. Hřebíček

Ústav dědičných metabolických poruch, I. LF UK a VFN, Praha

Niemann Pickova choroba typu C (NPC1 OMIM #257220, NPC2 #607625) je závažné autosomálně recesivní neuroviscerální onemocnění, charakterizované hepatosplenomegalií a rozvojem neurologických příznaků. Základním biochemickým rysem onemocnění je lysosomální střádání lipidů, hlavně cholesterolu a glykolipidů, v důsledku poruchy intracelulárního transportu lipidů. Příčinou onemocnění jsou mutace v jednom ze dvou genů - *NPC1* nebo *NPC2*, které kódují funkčně kooperující proteiny neenzymové povahy lokalizované v pozdních endosomech/lysosomech.

Diagnostika tohoto onemocnění je založena na klinickém a histologickém nálezů. Pro potvrzení diagnózy jsou biochemické testy esterifikace (tj. filipinový test nebo test s radioaktivně značenou mastnou kyselinou) často nahrazovány metodami molekulárně genetickými. Algoritmus vyšetření zahrnuje sekvenaci genu na úrovni DNA, metodu MLPA pro zjištění rozsáhlejších delecí/duplikací a sekvenaci na úrovni transkriptu.

Molekulární podstatu onemocnění jsme určili u probandů z 38 rodin komplementační skupiny NPC1. U deseti pacientů, u nichž byla identifikována alespoň jedna missense mutace, jsme v tkáňových kulturách fibroblastů sledovali vliv genotypu na množství transkriptu a rovnovážné množství imunoreaktivního NPC1 proteinu.

Výsledky ukázaly, že množství NPC1 transkriptu i proteinu jsou snižené, ale detekovatelné.

Analyzované missense mutace tedy umožňují reziduální produkci proteinu a testované kultury fibroblastů mohou být použity pro další analýzy sloučenin stabilizujících mutantní NPC1 protein.

Podpora: IGA MZ CR NT12239-5/2011, RVO-VFN64165/2012, PRVOUK-P24/LF1/3