

## GENETYKA

# SIDS a zmienność genetyczna metabolizmu serotoniny

**Źródło:** Marzano FN, Maldini M, Filzoni L, et al. *Genes regulating the serotonin metabolic pathway in the brain stem and their role in the etiopathogenesis of the sudden infant death syndrome.* *Genomics.* 2008;91(6):485-491; doi: 10.1016/j.ygeno.2008.01.010

### PICO

**Pytanie:** Czy genetyczne polimorfizmy w genach kontrolujących działanie serotoniny są częstsze wśród ofiar SIDS niż wśród dzieci zdrowych?

**Rodzaj zagadnienia:** Rokowanie

**Projekt badania:** Seria przypadków

W celu określenia możliwości udziału czynników genetycznych w występowaniu zespołu nagłej śmierci niemowląt (SIDS) we Włoszech badano genotypy i częstość występowania alleli genów kontrolujących syntezę serotoniny,

regulację jej uwalniania, wychwyty zwrotny i metabolizm w pniu mózgu u niemowląt zmarłych z powodu SIDS oraz w próbkach krwi pobranych od zdrowych dzieci z grupy kontrolnej.

Ofiary SIDS rozpoznawano na podstawie kryteriów patologicznych i sądowych. Określano polimorfizmy TPH2, 5-HTTLPR, zmienną liczbę tandemowych powtórzeń (variable number tandem repeat, VNTR), 5-HTT (SLC6A4) oraz regiony VNTR w MAOA. Oceniano też dwie odmiany alleliczne (S i L) w regionie promotorowym odpowiedzialne za zróżnicowaną modulację transkrypcji genu 5-HTT.

Badano 20 ofiar SIDS (10 dziewczynek), w wieku od 2 dni do 7 miesięcy, grupę kontrolną tworzyło 150 zdrowych dzieci (80 dziewczynek) liczących nieco więcej niż rok, od których pobrano próbki krwi.

Stwierdzono silną zależność między genotypem 5-HTTLPR i częstością występowania jego alleli a SIDS. Zwłaszcza genotyp L/L oraz długi allel (L) w regionie promotorowym transportera serotoniny znacząco częściej obserwowano u ofiar SIDS niż wśród dzieci z grupy kontrolnej. Genotyp L/L stwierdzono u 60% niemowląt zmarłych z powodu SIDS w porównaniu z 14% dzieci z grupy kontrolnej, zaś allel L odpowiednio u 80 i 42,6%. Wśród ofiar SIDS częściej był zwłaszcza polimorfizm L-12 VNTR intronu 2 tego genu, z tendencją w kierunku znaczących różnic między genotypami 10/10 i 12/12 ( $p=0,068$ ). Halotyp L-12 stwierdzono u 44,5% ofiar SIDS w porównaniu z 23,4% dzieci z grupy kontrolnej. Różnica była jeszcze większa w przypadku dzieci z zarówno L/L, jak i 12/12 (20% w grupie SIDS vs 2,6% w kontrolnej,  $p<0,001$ ). U żadnego z 20 niemowląt

zmarłych z powodu SIDS nie obserwowano genotypu S/S.

Autorzy uznali, że czynniki genetyczne odgrywają znaczącą rolę w patogenezie SIDS, a polimorfizmy 5-HTT okazały się ważne w populacji włoskich dzieci zmarłych z powodu SIDS. Dodatkowych informacji o etiologii SIDS mogą dostarczyć badania genetyczne.

### Komentarz Kimberly lafolla, MD, FAAP

Genetics and Birth Defects, Shady Grove Adventist Hospital, Rockville, MD

Dr lafolla deklaruje brak jakichkolwiek powiązań finansowych mogących wpłynąć na niniejszy komentarz. Komentarz nie omawia produktu/urządzenia dostępnego na rynku, niedopuszczonego do stosowania ani będącego przedmiotem badań.

Wyniki tego badania wskazują na znaczenie badań genetycznych w dalszym przybliżeniu mechanizmów etiopatogenezy SIDS.

Autorzy podkreślają rolę mechanizmów transportu serotoniny, potwierdzając zaangażowanie polimorfizmów 5-HTT w występowanie

SIDS w populacji włoskiej. Transporter serotoniny (5-HTT) znacząco wpływa na działanie serotoninergiczne przez modyfikację transkrypcji genu i ekspresję transportera. Polimorfizm L wydaje się skuteczniej promować transkrypcję genu 5-HTT.<sup>1</sup> Podczas badań genetycznych różnych populacji etnicznych zgodnie wykazano zależność między swoistym polimorfizmem 5-HTT (L) a genotypem L/L.<sup>2,3</sup>

Istotność statystyczna tej odmiany jest kuszącym wyjaśnieniem możliwych predyspozycji genetycznych do wystąpienia SIDS. Wyłonienie niemowląt i członków ich rodzin, będących nosicielami tej odmiany genetycznej, zanim dojdzie do zgonu niemowlęcia, może pozwolić na podjęcie interwencji w populacji obciążonej dużym ryzykiem lub w rodzinach takich dzieci.

### Komentarz redakcji wydania amerykańskiego

Odkrycie, że metabolizm serotoniny regulują rozmaite genotypy, przybliży nas o krok do zrozumienia tajemnicy SIDS. Dalsze badania powinny

wyjaśnić brakujące ogniwa w łańcuchu przyczyn między wytwarzaniem serotoniny, jej transportem i wychwytywaniem przez komórki a kontrolowaniem czynności życiowych, takich jak oddychanie i ciśnienie tętnicze krwi u chorych z grupy SIDS w porównaniu ze zdrowymi dziećmi.

Artykuł ukazał się oryginalnie w AAP Grand Rounds, Vol. 20, No. 2, September 2008, p. 31: Genetic Variation in Serotonin Metabolism and SIDS, wydawanym przez American Academy of Pediatrics (AAP). Polska wersja publikowana przez Medical Tribune Polska. AAP i Medical Tribune Polska nie ponoszą odpowiedzialności za nieścisłości lub błędy w treści artykułu, w tym wynikające z tłumaczenia z angielskiego na polski. Ponadto AAP i Medical Tribune Polska nie popierają stosowania ani nie ręką (bezpośrednio lub pośrednio) za jakość ani skuteczność jakichkolwiek produktów lub usług zawartych w publikowanych materiałach reklamowych. Reklamodawca nie ma wpływu na treść publikowanego artykułu.

#### Piśmiennictwo

1. Heils A, et al. *J Neurochem.* 1996;66:2621-2624.
2. Narita N, et al. *Pediatr. 2001;107:690-692.*
3. Weese-Mayer DE, et al. *Am J Med. Genet. A.* 2003;117:268-274.