

Μοριακή βάση των μιτοχονδριακών μυοπαθειών

Τζάνος Ιωάννης – Αλέξανδρος¹
Γιώτη Κωνσταντίνα²

- ¹ Φυσίατρος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών
- ² Ειδικευόμενη Φυσίατρος, Εθνικό Κέντρο Αποκατάστασης

Λέξεις κλειδιά :

μυοπάθεια, μιτοχονδριακός, πυρηνικός, πρωτεΐνη, γονίδιο.

Υπεύθυνος Επικοινωνίας:

Ιωάννης - Αλέξανδρος Τζάνος,
Ευρυάλης 16 Κηφισιά, 6943455271,
tzanosalexandros@yahoo.gr

Περίληψη

Τα μιτοχόνδρια είναι οργανίδια που εντός του αναπτύσσονται διάφορα μονοπάτια για παραγωγή ενέργειας. Τα μιτοχονδριακά νοσήματα μπορεί να είναι πολυσυστηματικά, αλλά εμφανίζονται με πολύ συχνή συμμετοχή του σκελετικού μυός. Αυτό συμβαίνει διότι είναι ένας ιστός που χρειάζεται πολύ ενέργεια και έχει πολλά μιτοχόνδρια. Οι μιτοχονδριακές μυοπάθειες αποτελούν μία από τις πλέον ανομοιογενείς κατηγορίες ανθρώπινων νοσημάτων. Δύναται να οφείλονται σε μεταλλάξεις τόσο του μιτοχονδριακού, όσο και του πυρηνικού DNA. Αν και η παθογένεσή τους είναι ακόμη κατά βάση άγνωστη, υπάρχουν κάποιοι γενικοί αποδεκτοί παθογενετικοί μηχανισμοί.

Εισαγωγή - Ιστορική Αναδρομή

Οι μιτοχονδριακές μυοπάθειες περιγράφηκαν στις αρχές της δεκαετίας του 1960, όταν συστηματικές ιστοχημικές μελέτες ανέδειξαν υπερβολικό πολλαπλασιασμό των μιτοχονδρίων με φυσιολογική ή μη εμφάνιση στους μυς των ασθενών με αδυναμία ή έλλειψη αντοχής στην άσκηση.^{1,2} Επειδή, με την τροποποιημένη τρίχρωμη χρώση Gomori οι περιοχές της μιτοχονδριακής συσσώρευσης εμφανίζονταν βυσσινί, οι μη φυσιολογικές ίνες έχουν βαπτιστεί «ragged-red fibers»³ και κατέληξε να θεωρείται το παθολογικό χαρακτηριστικό γνώρισμα της μιτοχονδριακής νόσου.

Ωστόσο, σύντομα έγινε φανερό ότι σε πολλούς ασθενείς με ragged-red fibers η μυοπάθεια συνοδεύεται με συμπτώματα και σημεία της συμμετοχής του εγκεφάλου, και εισήχθη ο όρος «μιτοχονδριακές εγκεφαλομυοπάθειες». Κατέστη επίσης σαφές ότι η έλλειψη ragged-red ινών στη βιοψία δεν αποκλείει μία μιτοχονδριακή αιτιολογία, όπως αποδεικνύεται από το σύνδρομο Leigh, μία εγκεφαλοπάθεια της βρεφικής ή παιδικής ηλικίας, που πάντα οφείλεται σε δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων, αλλά σπάνια συνοδεύεται από ragged-red fibers.

Μιτοχόνδρια - Αναπνευστική Αλυσίδα - Κληρονομικότητα

Σύμφωνα με την ευρέως αποδεκτή «ενδοσυμβιωτική υπόθεση», τα μιτοχόνδρια είναι η μετεξέλιξη των προβακτηρίων που εισήλθαν σε αναερόβια εμπύρνα κύτταρα και τα προίκισαν με το πολύτιμο δώρο του οξειδωτικού μεταβολισμού. Ετσι, τα μιτοχόνδρια είναι η κύρια πηγή ενέργειας για όλους τους ανθρώπινους ιστούς και περιέχουν πολλές μεταβολικές οδούς, συμπεριλαμβανομένων του συμπλόκου πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης, του κύκλου καρνιτίνης, των «σπιράλ» της βήτα-οξειδωσης και του κύκλου του Krebs (επίσης γνωστή ως «κύκλος τρικαρβοξυλικού οξέος»).

Παρά το γεγονός ότι οι διαταραχές σε όλα αυτά τα μονοπάτια είναι εξ ορισμού μιτοχονδριακές ασθένειες, ο όρος «μιτοχονδριακή εγκεφαλομυοπάθεια» έχει καθιερωθεί για να αναδείξει διαταραχές που οφείλονται σε διαταραχές στην αναπνευστική αλυσίδα.^{4,5} Αυτό είναι το «τέλος των επιχειρήσεων» του οξειδωτικού μεταβολισμού, όπου παράγεται το ATP. Τα ισοδύναμα που παράγονται στον κύκλο του Krebs και στα σπιράλ της β-οξειδωσης περνούν κατά μήκος μίας σειράς συμπλοκών πρωτεΐνης ενσωματωμένων στην εσωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη (αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων). Η αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων αποτελείται από 4 πολυμερικά συμπλέγματα (I έως IV) συν 2 μικρούς μεταφορείς ηλεκτρονίων, το συνένζυμο Q10 (ή ουβικινόνη) και το κυτόχρωμα c. Η ενέργεια που παράγεται από αυτές τις αντιδράσεις χρησιμοποιείται για την άντληση πρωτονίων από το μιτοχονδριακό χώρο εντός του χώρου μεταξύ της εσωτερικού και της εξωτερικής μιτοχονδριακής μεμβράνης. Αυτό δημιουργεί μία ηλεκτροχημική κλίση πρωτονίων, που χρησιμοποιείται από το σύμπλοκο V (ή ATP συνθάση) για την παραγωγή ATP σε μια διαδικασία γνωστή ως σύζευξη οξειδωσης / φωσφορύλιωσης.

Ενα μοναδικό χαρακτηριστικό της αναπνευστικής αλυσίδας είναι ο διπλός γενετικός της έλεγχος: το μιτοχονδριακό DNA (mtDNA) κωδικοποιεί 13 από τις περίπου 80 πρωτεΐνες που συνθέτουν την αναπνευστική αλυσίδα, και το πυρηνικό DNA (nDNA) κωδικοποιεί όλες τις άλλες. Αξιοσημείωτα, το συγκρότημα II, το συνένζυμο Q10 και το κυτόχρωμα c κωδικοποιούνται αποκλειστικά από το nDNA. Σε αντίθεση, τα σύμπλοκα I, III, IV, και V περιλαμβάνουν ορισμένες υπομονάδες που κωδικοποιούνται από mtDNA: 7 για το σύμπλοκο I (ND1, ND2, ND3, ND4, ND4L, ND5, και ND6), 1 για το σύμπλοκο III (κυτόχρωμα b), 3 για το σύμπλοκο IV (COX I, COX II, και III COX), και 2 για το σύμπλοκο V (ATPάση 6 και ATPάση 8).⁵

Το ανθρώπινο mtDNA είναι ένα 16569-kb κυκλικό, δίκλωνο μόριο, το οποίο περιέχει 37 γονίδια: 2 γονίδια rRNA, 22 γονίδια tRNA και 13 δομικά γονίδια που κωδικοποιούν τις υπομονάδες της αναπνευστικής αλυσίδας που αναφέρονται παραπάνω.

Κατά τη διάρκεια της εξέλιξης, το mtDNA έχει χάσει μεγάλο μέρος της αρχικής αυτονομίας του και πλέον εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το πυρηνικό γονιδίωμα για την παραγωγή των παραγόντων που απαιτούνται για την ακεραιότητα του mtDNA: μεταγραφή, μετάφραση και αντιγραφή, ακεραιότητα εσωτερικής μεμβράνης και μιτοχονδριακή δυναμική.⁵ Κάθε κύτταρο περιέχει εκατοντάδες ή χιλιάδες mtDNA αντίγραφα (πολυπλασμία), τα οποία, κατά την κυτταρική διαίρεση κατανέμονται τυχαία στα θυγατρικά κύτταρα. Σε φυσιολογικούς ιστούς όλα τα μόρια mtDNA είναι πανομοιότυπα (homoplasm). Επιβλαβείς μεταλλάξεις του mtDNA συνήθως (αλλά όχι πάντα) επηρεάζουν μόνο ορισμένα αλλά όχι όλα τα mtDNAs (ετεροπλασμία). Η κλινική έκφραση μίας παθολογίας μετάλλαξης mtDNA καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό από τη σχετική αναλογία κανονικών και μεταλλαγμένων γονιδιωμάτων σε διαφορετικούς ιστούς. Ενας ελάχιστος κρίσιμος (οριακός) αριθμός των μεταλλαγμένων mtDNAs απαιτείται για να προκαλέσει μιτοχονδριακή δυσλειτουργία σε ένα συγκεκριμένο όργανο ή ιστό και μιτοχονδριακή νόσο σε ένα άτομο (επίδραση κατωφλίου).

Κατά την κυτταρική διαίρεση, η αναλογία του μεταλλαγμένου mtDNAs σε θυγατρικά κύτταρα μπορεί να αντιστραφεί και ο φαινότυπος μπορεί να αλλάξει ανάλογα. Το φαινόμενο αυτό, που ονομάζεται «μιτωτικός διαχωρισμός», εξηγεί πώς ο κλινικός φαινότυπος μπορεί να αλλάξει σε ορισμένους ασθενείς με διαταραχές που σχετίζονται με το mtDNA καθώς μεγαλώνουν σε ηλικία.

Κατά τη γονιμοποίηση όλο το mtDNA προέρχεται από το ωάριο. Ως εκ τούτου, ο τρόπος μετάδοσης του mtDNA και των σημειακών μεταλλάξεων του mtDNA (οι απλές διαγραφές του mtDNA είναι συνήθως σποραδικά γεγονότα) διαφέρει από τη μενδελιανή κληρονομικότητα. Μία μητέρα που φέρει ένα σημείο μετάλλαξης mtDNA θα το μεταδώσει σε όλα τα παιδιά της (αγόρια και κορίτσια), αλλά μόνο οι κόρες της θα το μεταδώσουν στους απογόνους τους. Ο καλύτερος τρόπος για μία πορεία προς τη διάγνωση των μιτοχονδριακών εγκεφαλομυοπαθειών είναι να χρησιμοποιηθεί μία ταξινόμηση που συνδυάζει κλινικά χαρακτηριστικά, μυϊκή ιστοχημεία, βιοχημεία και γενετική. Από γενετικής άποψης, υπάρχουν 2 μεγάλες κατηγορίες: διαταραχές που οφείλονται σε ελαττώματα του mtDNA και διαταραχές που οφείλονται σε ελαττώματα των nDNA.

Διαταραχές οφειλόμενες σε βλάβη του μιτοχονδριακού DNA

Αυτές περιλαμβάνουν αναδιατάξεις (μόνο διαγραφές ή διπλασιασμούς) και σημειακές μεταλλάξεις.

Αναδιατάξεις του mtDNA. Εφάπαξ διαγραφές των mtDNA έχουν συσχετισθεί με 3 σποραδικές νοσολογικές οντότητες:

Το πρώτο είναι το σύνδρομο Pearson (PS), μία συνήθως θανατηφόρα διαταραχή της βρεφικής ηλικίας, που χαρακτηρίζεται από σιδηροβλαστική αναιμία και δυσλειτουργία της εξωκρινούς λειτουργίας του παγκρέατος. Το δεύτερο είναι το σύνδρομο Kearns-Sayre (KSS), μια πολυσυστηματική διαταραχή κινήσεων των ματιών (προοδευτική εξωτερική οφθαλμοπληγία), με αμφιβληστροειδοπάθεια, και καρδιακό μπλοκ, με έναρξη πριν από την ηλικία των 20.

Συχνά επιπλέον σημεία είναι η αταξία, η άνοια και οι ενδοκρινολογικές (σακχαρώδης διαβήτης, κοντό ανάστημα, υποπαραθυρεοειδισμός). Η γαλακτική οξέωση, η αυξημένη πρωτεΐνη στο ENY (πάνω από 100 mg / dl) και τα διάσπαρτα COX-αρνητικά ragged-red fibers στη βιοψία μυός είναι τυπικές εργαστηριακές ανωμαλίες. Η τρίτη νόσος είναι η προοδευτική εξωτερική οφθαλμοπληγία με ή χωρίς εγγύς αδυναμία των άκρων, συχνά συμβατή με μία κανονική διάρκεια ζωής. Οι διαγραφές ποικίλλουν σε μέγεθος και θέση, αλλά μία «κοινή» διαγραφή 5 kb συχνά παρατηρείται σε ασθενείς και σε ηλικιωμένα άτομα.^{6,7}

Σημειακές μεταλλάξεις. Πάνω από 250 σημειακές παθογόνες μεταλλάξεις έχουν ταυτοποιηθεί στο mtDNA ασθενών με μία ποικιλία διαταραχών, τα περισσότερα από τα οποία είναι κληρονομούμενα από τη μητέρα και πολυσυστηματικά,⁸ αλλά μερικά είναι σποραδικά και εμφανίζονται σε μεμονωμένο ιστό. Μεταξύ των μητρικά κληρονόμουμένων εγκεφαλομυοπαθειών 4 σύνδρομα είναι πιο συχνά.

Το πρώτο είναι το MELAS (μιτοχονδριακή εγκεφαλομυοπάθεια, γαλακτική οξέωση, εγκεφαλικό επεισόδιο), το οποίο παρουσιάζεται συνήθως σε παιδιά ή νεαρούς ενήλικες μετά την ανάπτυξη. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν υποτροπιάζοντα έμετο, ημικρανία και επεισόδιο, που προσομοιάζει με εγκεφαλικό που προκαλεί φλοιώδη τύφλωση, ημιπάρηση ή ημιανοψία. Η μαγνητική τομογραφία του εγκεφάλου δείχνει «έμφρακτα», που δεν αντιστοιχούν στην κατανομή των μεγάλων αγγείων, αυξάνοντας το ερώτημα αν τα εγκεφαλικά επεισόδια είναι αγγειακής ή μεταβολικής αιτιολογίας.⁹ Η πιο κοινή mtDNA μετάλλαξη είναι η m.3243A> G στο tRNA (Leu) (UUR) γονίδιο, αλλά και πολλές άλλες μεταλλάξεις έχουν συσχετιστεί με MELAS, κυρίως η μετάλλαξη m.13513G> A στο γονίδιο ND5, που κωδικοποιεί την υπομονάδα 5 του συμπλόκου I.¹⁰

Το δεύτερο σύνδρομο είναι το MERRF (μυοκλονική επιληψία με ragged-red fibers), που χαρακτηρίζεται από μυοκλονο, αδυναμία, αταξία, σπασμούς, απώλεια ακοής, άνοια, πολλαπλά λιπώματα και νευροπάθεια.¹¹ Τρεις μεταλλάξεις στο mtDNA (m.8344A> G, m.8356T> C, m.8363G> A) έχουν συσχετιστεί με το MERRF και όλα είναι στο γονίδιο tRNA (Lys).

Το τρίτο σύνδρομο εμφανίζεται σε 2 εκδοχές: (1) νευροπάθεια, αταξία, και μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια, κεντρομυελική αδυναμία, επιληπτικές κρίσεις¹²

ή (2) το κληρονομούμενο από τη μητέρα σύνδρομο Leigh, μια σοβαρή βρεφική εγκεφαλοπάθεια με χαρακτηριστικές συμμετρικές αλλοιώσεις στα βασικά γάγγλια και το εγκεφαλικό στέλεχος.¹³

Το τέταρτο σύνδρομο, η κληρονομική οπτική νευροπάθεια Leber, χαρακτηρίζεται από οξεία ή υποξεία απώλεια όρασης σε νεαρούς ενήλικες, συχνότερα άνδρες, λόγω αμφοτερόπλευρης οπτικής ατροφίας.¹⁴ Τρεις mtDNA σημειακές μεταλλάξεις είναι συχνά ομοπλασμικές και αντιπροσωπεύουν περισσότερο από το 90% των περιπτώσεων κληρονομικής οπτικής νευροπάθειας Leber. Αυτά είναι το m.11778G> A στο ND4, το m.3460G> A στο ND1 και το m.14484T> C στο ND6.

Επειδή τα μιτοχόνδρια ανευρίσκονται σε όλους τους ιστούς, τα σύνδρομα που σχετίζονται με μεταλλάξεις μιτοχονδριακού DNA μπορεί να επηρεάσουν κάθε σύστημα του σώματος, συμπεριλαμβανομένου του οφθαλμού (οπτική ατροφία, μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια, καταρράκτης), της ακοής (νευροαισθητήρια κώφωση), των ορμονών (κοντό ανάστημα, σακχαρώδης διαβήτης, υποπαραθυρεοειδισμός), της καρδιάς (οικογενείς μυοκαρδιοπάθειες, μπλοκ αγωγιμότητας), του γαστρεντερικού σωλήνα (εξωκρινής δυσλειτουργία του παγκρέατος, εντερική ψευδο-απόφραξη, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση) και των νεφρών (νεφρική σωληναριακή οξέωση, νεφρωσικό σύνδρομο). Οποιοσδήποτε συνδυασμός των συμπτωμάτων και σημείων που αναφέρονται παραπάνω θα πρέπει να εγείρει την υποψία μιας μιτοχονδριακής διαταραχής, ιδιαίτερα αν υπάρχουν ενδείξεις προέλευσης από τη μητέρα.

Από την άλλη πλευρά, σημειακές μεταλλάξεις mtDNA γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες συχνά ξεφεύγουν των κανόνων της μιτοχονδριακής γενετικής στο ότι επηρεάζουν μεμονωμένα άτομα και ιστούς, συνήθως σκελετικούς μυς.¹⁵ Έτσι, οι ασθενείς με δυσανεξία στην άσκηση, μυαλγίες, και μερικές φορές επαναλαμβανόμενη μυοσφαιρινουρία μπορεί να έχουν μεμονωμένες βλάβες του συμπλόκου I, III, ή IV, λόγω παθογόνων μεταλλάξεων σε γονίδια που κωδικοποιούν τις υπομονάδες ND, κυτόχρωμα b, ή υπομονάδες COX. Η έλλειψη μητρικής κληρονομικότητας και η συμμετοχή μόνο των μυών υποδεικνύουν ότι οι μεταλλάξεις προέκυψαν de novo στους μυοβλάστες μετά τη διαφοροποίηση («σωματικές μεταλλάξεις»)¹⁶.

Διαταραχές οφειλόμενες σε βλάβη του πυρηνικού DNA

Αυτά όλα μεταδίδονται με τη μενδελιανή κληρονομικότητα και περιλαμβάνει 6 μεγάλες υποομάδες.

1) Μεταλλάξεις σε γονίδια που κωδικοποιούν τις υπομονάδες της αναπνευστικής αλυσίδας («άμεσα χτυπήματα»). Τα «άμεσα χτυπήματα», που είναι μεταλλάξεις σε

γονίδια που κωδικοποιούν τις υπομονάδες της αναπνευστικής αλυσίδας, είναι γνωστά ως επί το πλείστον για 2 σύμπλοκα (I και II). Σε γενικές γραμμές εκδηλώνονται κατά ή αμέσως μετά τη γέννηση και είναι πολύ σοβαρές, συχνά θανατηφόρες σε νηπιακό στάδιο. Οι περισσότερες από αυτές τις μεταλλάξεις έχουν συσχετιστεί με την αυτοσωματική υπολειπόμενη μορφή του συνδρόμου Leigh, μία διαταραχή που αντανακλά την έλλειψη ενέργειας στο αναπτυσσόμενο νευρικό σύστημα. Τα νευροπαθολογικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου Leigh είναι διμερείς συμμετρικές βλάβες σε όλο το μήκος του νευρικού συστήματος, αλλά κυρίως σε βασικά γάγγλια, θάλαμο, στέλεχος και παρεγκεφαλίδα. Μικροσκοπικά, υπάρχει απώλεια νευρώνων, ανάλογη απώλεια της μυελίνης, αντιδραστική αστροκύτωση, και πολλαπλασιασμός των εγκεφαλικών μικροαγγείων.⁵

2) Μεταλλάξεις σε συναρμολογητικές πρωτεΐνες («έμμεσα χτυπήματα»). Ακόμα και όταν όλες οι nDNA-κωδικοποιημένες υπομονάδες των διαφόρων συγκροτημάτων εκφράζονται σωστά, θα πρέπει να μεταφραστούν, να εισαχθούν στα μιτοχόνδρια και να κατευθυνθούν προς τη μιτοχονδριακή εσωτερική μεμβράνη, όπου συνδέονται με mtDNA- και nDNA-κωδικοποιημένους ομολόγους τους. Η αναζήτηση για τη μοριακή βάση του COX-ανεπαρκούς συνδρόμου Leigh οδήγησε στην ταυτόχρονη ανακάλυψη από 2 εργαστήρια του πρώτου μεταλλαγμένου γονιδίου SURF1.^{17,18}

Οι κλινικές εκδηλώσεις των έμμεσων χτυπημάτων στο σύμπλεγμα 1 έχουν την τάση να είναι περισσότερο ετερογενείς από ό,τι εκείνες που σχετίζονται με τα άμεσα χτυπήματα.^{19,20} Όλοι οι ασθενείς είχαν εγκεφαλοπάθεια, που κλινικά προσομοιάζει με το σύνδρομο Leigh, αλλά συχνά με λευκοδυστροφία παρά τη συμμετοχή της φαιάς ουσίας. Η μυοκαρδιοπάθεια ήταν πιο συχνή και συχνά το κυρίαρχο χαρακτηριστικό.

Η πρώτη βλάβη συναρμολόγησης στο συγκρότημα III εντοπίστηκε το 2002 σε βρέφη με ένα εξαιρετικά σοβαρό σύνδρομο με καθυστέρηση της ανάπτυξης, αμινοξυουρία, χολόσταση, υπερφόρτωση σιδήρου και πρόωρο θάνατο (πριν από τους 5 μήνες).²¹ Μεταλλάξεις σε τουλάχιστον 7 ακόμη COX παράγοντες συναρμολόγησης έχουν συσχετισθεί με ανθρώπινες ασθένειες, αν και κάθε μία αιτία εγκεφαλοπάθειας, προσβάλλει επίσης άλλον ένα ιστό κατά προτίμηση. Έτσι, μεταλλάξεις στο Sco2 προκαλούν σοβαρή καρδιοπάθεια, όπως και οι μεταλλάξεις στα COX10, COX15 και COA5, ενώ οι μεταλλάξεις στο Sco1 είναι αιτία ηπατοπάθειας.²²

Η λειτουργία του συμπλόκου V εξαρτάται από την ακεραιότητα 2 εταίρων, του μεταφορέα του νουκλεοτιδίου της αδενίνης (ANT1) και του ανόργανου φορέα φωσφορικού (PIC). Ενώ οι μεταλλάξεις στο ANT1 επηρεάζουν κυρίως τη συντήρηση του mtDNA, οι μεταλλάξεις στο SCL25A3, το γονίδιο που κωδικοποιεί στην καρδιά και τους μυς μία ισομορφή του PIC, επηρεάζουν τη σύνθεση

του ATP και προκάλεσαν βρεφική και ταχεία θανατηφόρα καρδιοπάθεια και μυοπάθεια σε 2 αδελφές.²³

Η πρωτοπαθής έλλειψη του συνενζύμου CoQ10 μπορεί να προκαλέσει κυρίως 5 σύνδρομα: (1) μυοπάθεια με επαναλαμβανόμενη μυοσφαιρινουρία, αλλά και τη συμμετοχή του ΚΝΣ (σπασμοί, αταξία, νοητική υστέρηση),²⁴ (2) εγκεφαλοπάθεια με αταξία και ατροφία, (3) μυοπάθεια με ragged-red fibers και διαταραχή αποθήκευσης των λιπιδίων, (4) γενικευμένη μιτοχονδριακή εγκεφαλομυοπάθεια συνήθως με έναρξη κατά την παιδική ηλικία, (5) νεφροπάθεια μόνη ή σε συνδυασμό με εγκεφαλοπάθεια²⁵ και (6) ένα ευρύ φάσμα μιτοχονδριακών διαταραχών λόγω μεταλλάξεων στο COQ4.²⁶ Παραδείγματα δευτεροπαθούς ανεπάρκειας του CoQ10 περιλαμβάνουν την αταξία με οφθαλμοκινητική απραξία, που σχετίζεται με μεταλλάξεις στο γονίδιο της απραταξίνης, τη μυοπαθητική εκδήλωση της γλουταρικής οξουρίας τύπου II, που οφείλεται σε μεταλλάξεις στο γονίδιο μεταφοράς ηλεκτρονίων της αφυδρογονάσης της φλαβοπρωτεΐνης (ETFDH)²⁷ και την αυτοσωματική υπολειπόμενη νωτιαίοπαρεγκεφαλιδική αταξία, που οφείλεται σε μεταλλάξεις του ANO10.²⁸

3) Διαταραχές της διατήρησης του mtDNA (διαγενετική σηματοδότηση). Οι μεταλλάξεις στα πυρηνικά γονίδια προκαλούν μενδελιανές διαταραχές, που χαρακτηρίζονται από ποιοτικές ή ποσοτικές μεταβολές του mtDNA.

Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο TYMP για τη φωσφορυλάση της θυμιδίνης ευθύνονται για το αυτοσωματικό υπολειπόμενο πολυσυστηματικό σύνδρομο μιτοχονδριακής νευρογαστρεντερικής εγκεφαλομυοπάθειας (MNGIE).²⁹ Μεταλλάξεις στο γονίδιο για την ισομορφή 1 του νουκλεοτιδίου της αδενίνης (ANT1) έχουν ταυτοποιηθεί σε ασθενείς με αυτοσωματική επικρατούσα προοδευτική εξωτερική οφθαλμοπληγία.³⁰ Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο PEO1, το οποίο κωδικοποιεί την Twinkle, μία ελικάση, συνδέονται επίσης με αυτοσωματική επικρατή προοδευτική εξωτερική οφθαλμοπληγία.³¹

Το απόλυτο παράδειγμα ενός γονιδίου που καταλήγει σε εξαιρετικά ποικίλα σύνδρομα είναι το POLG, το γονίδιο που κωδικοποιεί την Polg-A. Ανάλογα το ποια από τις 3 περιοχές της POLG (πολυμεράση, εξωνουκλεάση, περιοχή συνδετήρα) φιλοξενεί τη μετάλλαξη, οι φαινότυποι κυμαίνονται από μία σοβαρή ηπατοεγκεφαλική διαταραχή της βρεφικής ή παιδικής ηλικίας (σύνδρομο Alpers) σε ενήλικη εκδήλωση προοδευτικής εξωτερικής οφθαλμοπληγίας, σε πάρκινσον και σε άλλους κλινικούς φαινότυπους, συμπεριλαμβανομένης της αισθητηριακής αταξικής νευροπάθειας, της δυσαρθρίας και της οφθαλμοπάρησης και του συνδρόμου μιτοχονδριακής υπολειπόμενης αταξίας.³² Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο POLG2, που κωδικοποιεί την υπομονάδα του POLG, μπορεί επίσης να προκαλέσουν αυτοσωματική επικρατούσα προοδευτική εξωτερική οφθαλμοπληγία και πολλαπλές διαγραφές.³³ Μία ιατρογενής μορφή της εξάντλησης mtDNA μπορεί να

οφείλεται σε θεραπεία με ανάλογα νουκλεοζιτών, όπως η ζιδοβουδίνη (AZT), και να προκαλέσει πολλαπλές διαγραφές του mtDNA.³⁴

Παράδειγμα ποσοτικής αλλοίωσης του mtDNA αποτελεί η μετάλλαξη στο γονίδιο MPV17, που έχει συσχετιστεί με ηπατοεγκεφαλικό σύνδρομο³⁵ και με το σύνδρομο νευροπατοπάθειας Ναβάχο, διαδεδομένη στον πληθυσμό Ναβάχο των νοτιοδυτικών Πολιτειών Ηνωμένες.³⁶

4) Διαταραχές μετάφρασης του mtDNA. Μία ομάδα διαταραχών οφείλεται σε μεταλλάξεις σε γονίδια που κωδικοποιούν τα στοιχεία που είναι απαραίτητα για την πιστή μετάφραση πρωτεϊνών που κωδικοποιούνται από το μιτοχονδριακό DNA,³⁷ συμπεριλαμβανομένων των EFG1 (κωδικοποιεί τον παράγοντα επιμήκυνσης 1), MRPS16 (κωδικοποιεί τη μικρή υπομονάδα πρωτεΐνης), EFTu (κωδικοποιεί τον παράγοντα επιμήκυνσης Tu), TSFM (ελέγχει την έκφραση των EFTs και EFTu), και PUS1 (που κωδικοποιεί τη συνθάση της ψευδουριδίνης 1). Οι προκύπτουσες διαταραχές επηρεάζουν συνήθως βρέφη και προκαλούν σοβαρή εγκεφαλομυοπάθεια, καρδιομυοπάθεια ή σιδηροβλαστική αναιμία.

5) Διαταραχές των λιπιδίων της εσωτερικής μεμβράνης. Η λειτουργία της αναπνευστικής αλυσίδας μπορεί να επηρεαστεί από αλλαγές στη σύνθεση των λιπιδίων της εσωτερικής μιτοχονδριακής μεμβράνης, η οποία δε δρα απλώς ως ικρίωμα, αλλά συμμετέχει στη λειτουργία της αναπνευστικής αλυσίδας. Η πρώτη και πρωτότυπη διαταραχή σε αυτή την ομάδα είναι το σύνδρομο Barth, μία υπολειπόμενη φυλοσύνδετη διαταραχή, που χαρακτηρίζεται από μιτοχονδριακή μυοπάθεια, καρδιοπάθεια και λευκοπενία.³⁸ Το γονίδιο που είναι υπεύθυνο για αυτή τη διαταραχή (TAZ)³⁹ κωδικοποιεί μία οικογένεια πρωτεϊνών που συμμετέχουν στη σύνθεση των φωσφολιπιδίων και η βιοχημική ανάλυση έδειξε διαφοροποιημένη ποσότητα και σύνθεση καρδιολιπίνης, του κυρίου φωσφολιπιδικού συστατικού της εσωτερικής μιτοχονδριακής μεμβράνης.⁴⁰

6) Διαταραχές της μιτοχονδριακής κινητικότητας, σύντηξης και σχάσης. Οι διαταραχές της μιτοχονδριακής δυναμικής θεωρούνται βασικές αιτίες νευροεκφυλιστικών διαταραχών και ανήκουν στις μιτοχονδριακές ασθένειες *stricto sensu*, διότι έχει βρεθεί απομείωση της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης. Τα μιτοχόνδρια ταξιδεύουν στους μικροσωληνίσκους και προωθούνται από κινητικές πρωτεΐνες, συνήθως GTPάσες, που ονομάζονται κινεσίνες ή δυνεΐνες.⁴¹ Η πρώτη διαταραχή της μιτοχονδριακής κινητικότητας ταυτοποιήθηκε σε μια οικογένεια με αυτοσωμική επικρατούσα κληρονομική σπαστική παραπληγία και μεταλλάξεις στο γονίδιο (KIF5A) που κωδικοποιεί μία κινεσίνη. Είναι ενδιαφέρον ότι η μετάλλαξη επηρεάζει μόλις περιοχή της πρωτεΐνης που εμπλέκεται στη δέσμευση στους μικροσωληνίσκους.⁴²

Συμπέρασμα

Τα τελευταία 50 χρόνια η μιτοχονδριακή ιατρική έχει αναπτυχθεί πέρα από κάθε προσδοκία και η γνώση συνεχώς διευρύνεται. Ωστόσο, η κατανόηση της παθογένεσης απέχει πολύ από το επιθυμητό και η πρόοδος σε αυτόν τον τομέα είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη ορθολογικών θεραπευτικών στρατηγικών. Η ζέση με την οποία πραγματοποιείται η έρευνα σε εργαστήρια σε όλο τον κόσμο και η προαγωγή της εθνικής και διεθνούς συνεργασίας των ομάδων αποτελεί καλό οίονο για το μέλλον.

Summary

Molecular basis of mitochondrial myopathies

Tzanos Ioannis – Alexandros, Gioti Konstantina

Various pathways for energy production are developed inside mitochondria. Mitochondrial disorders may be multi-systemic but appear very frequently with skeletal muscles involvement. This is because it is a tissue that needs a lot of energy and has many mitochondria. Mitochondrial myopathies are one of the most miscellaneous types of human diseases. It may be due to mutations in either the mitochondrial or the nuclear DNA. Although the pathogenesis is still basically unknown, there are some generally accepted pathogenetic mechanisms.

Key words: myopathy, mitochondrial, nuclear, protein, gene

Βιβλιογραφία

1. Shy GM, Gonatas NK. Human myopathy with giant abnormal mitochondria. *Science* 1964;145:493-6.
2. Shy GM, Gonatas NK, Perez M. Two childhood myopathies with abnormal mitochondria. I. Megaconial myopathy. II. Pleoconial myopathy. *Brain* 1966;89(1):133-58.
3. Engel WK, Cunningham GG. Rapid examination of muscle tissue. An improved trichrome method for fresh-frozen biopsy sections. *Neurology* 1963;13:919-23.
4. DiMauro S, Schon EA. Mitochondrial respiratory-chain diseases. *New Engl J Med* 2003;348(26):2656-68.
5. DiMauro S, Schon EA, Carelli V, Hirano M. The clinical maze of mitochondrial neurology. *Nat Rev Neurol* 2013;9(8):429-44.

6. Schon EA, DiMauro S, Hirano M. Human mitochondrial DNA: roles of inherited and somatic mutations. *Nat Rev Genet* 2012;13(12):878-90.
7. Schon EA, Rizzuto R, Moraes CT, Nakase H, Zeviani M, DiMauro S. A direct repeat is a hotspot for large-scale deletions of human mitochondrial DNA. *Science* 1989;244(4902):346-9.
8. Mitomap. MITOMAP: A human mitochondrial genome database. www.mitomap.org 2013
9. Mancuso M, Orsucci D, Angelini C, et al. The m.3243A>G mitochondrial DNA mutation and related phenotypes. A matter of gender. *J Neurol* 2014;261(3):504-10.
10. Shanske S, Coku J, Lu J, et al. The G13513A mutation in the ND5 gene of mitochondrial DNA as a common cause of MELAS or Leigh syndrome. *Arch Neurol* 2008;65(3):368-72.
11. Mancuso M, Orsucci D, Angelini C, et al. Phenotypic heterogeneity of the m.8344A>G mtDNA "MERRF" mutation. *Neurology* 2013;80(22):2049-54.
12. Holt IJ, Harding AE, Petty RK, Morgan-Hughes JA. A new mitochondrial disease associated with mitochondrial DNA heteroplasmy. *Am J Hum Genet* 1990;46(3):428-33.
13. Santorelli FM, Shanske S, Macaya A, DeVivo DC, DiMauro S. The mutation at nt 8993 of mitochondrial DNA is a common cause of Leigh's syndrome. *Ann Neurol* 1993;34(6):827-34.
14. Carelli V, Barboni P, Sadun AA. Mitochondrial ophthalmology. In: DiMauro S, Hirano M, Schon EA, editors. *Mitochondrial Medicine*. London: Informa Healthcare, 2006:105-42.
15. Andreu AL, Hanna MG, Reichmann H, et al. Exercise intolerance due to mutations in the cytochrome b gene of mitochondrial DNA. *New Engl J Med* 1999;341(14):1037-44.
16. DiMauro S, Akman HO, Paradas C. Metabolic myopathies. In: Katjiri B, Kaminski HJ, Ruff RL, editors. *Neuromuscular disorders in clinical practice*, 2nd edition. New York: Springer, 2014:1311-34.
17. Tiranti V, Hoertnagel K, Carozzo R, et al. Mutations of SURF-1 in Leigh disease associated with cytochrome c oxidase deficiency. *Am J Hum Genet* 1998;63(6):1609-21.
18. Zhu Z, Yao J, Johns T, et al. SURF1, encoding a factor involved in the biogenesis of cytochrome c oxidase, is mutated in Leigh syndrome. *Nature Genet* 1998;20(4):337-43.
19. Fernandez-Vizarra E, Tiranti V, Zeviani M. Assembly of the oxidative phosphorylation system in humans: what we have learned by studying its defects. *Biochim Biophys Acta* 2009;1793(1):200-11.
20. Tucker EJ, Mimaki M, Compton AG, McKenzie M, Ryan MT, Thorburn DR. Next-generation sequencing in molecular diagnosis: NUBPL mutations highlight the challenges of variant detection and interpretation. *Hum Mut* 2012;33(2): 411-8.
21. Visapaa I, Fellman V, Vesa J, et al. GRACILE syndrome, a lethal metabolic disorder with iron overload, is caused by a point mutation in BCS1L. *Am J Hum Genet* 2002;71(4): 863-76.
22. DiMauro S, Tanji K, Schon EA. The many faces of cytochrome c oxidase deficiency. *Adv Exp Med Biol* 2012;748: 341-57.
23. Mayr JA, Merkel O, Kohlwein SD, et al. Mitochondrial phosphate-carrier deficiency: a novel disorder of oxidative phosphorylation. *Am J Hum Genet* 2007;80(3):478-84.
24. Ogasahara S, Engel AG, Frens D, Mack D. Muscle coenzyme Q deficiency in familial mitochondrial encephalomyopathy. *Proc Nat Acad Sci USA* 1989;86(7):2379-82.
25. Quinzii CM, Hirano M. Coenzyme Q and mitochondrial disease. *Dev Disabil Res Rev* 2010;16(2):183-8.
26. Brea-Calvo G, Haack TB, Karall D, et al. COQ4 mutations cause a broad spectrum of mitochondrial disorders associated with CoQ10 deficiency. *Am J Hum Genet* 2015;96(2):309-17.
27. Gempel K, Topaloglu H, Talim B, et al. The myopathic form of coenzyme Q10 deficiency is caused by mutations in the electron-transferring-flavoprotein dehydrogenase (ETFDH) gene. *Brain* 2007;130(Pt 8):2037-44.
28. Balreira A, Boczonadi V, Barca E, et al. ANO10 mutations cause ataxia and coenzyme Q10 deficiency. *J Neurol* 2014;261(11):2192-8
29. Hirano M, Silvestri G, Blake DM, et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE): clinical, biochemical, and genetic features of an autosomal recessive mitochondrial disorder. *Neurology* 1994;44(4):721-7.
30. Kaukonen J, Juselius JK, Tiranti V, et al. Role of adenine nucleotide translocator 1 in mtDNA maintenance. *Science* 2000;289(5480):782-5.
31. Spelbrink JN, Li FY, Tiranti V, et al. Human mitochondrial DNA deletions associated with mutations in the gene encoding Twinkle, a phage T7 gene 4-like protein localized in mitochondria. *Nat Genet* 2001;28(3):200-1.
32. Copeland WC. Inherited mitochondrial diseases of DNA replication. *Annu Rev Med* 2008;59:131-146.
33. Van Goethem G, Dermaut B, Lofgren A, Martin JJ, Van Broeckhoven C. Mutation of POLG is associated with progressive external ophthalmoplegia characterized by mtDNA deletions. *Nat Genet* 2001;28(3):211-2.
34. Payne BA, Gardner K, Blakely EL, et al. Clinical and pathological features of mitochondrial DNA deletion disease following antiretroviral treatment. *JAMA Neurol* 2015;72(5):603-5.

35. Spinazzola A, Viscomi C, Fernandez-Vizarra E, et al. MPV17 encodes an inner mitochondrial membrane protein and is mutated in infantile hepatic mitochondrial DNA depletion. *Nat Genet* 2006;38(5):570-5.
36. Karadimas CL, Vu TH, Holve SA, et al. Navajo neurohepatopathy is caused by a mutation in the MPV17 gene. *Am J Hum Genet* 2006;79(3):544-8.
37. Christian BE, Spremulli LL. Mechanism of protein biosynthesis in mammalian mitochondria. *Biochim Biophys Acta* 2012;1819(9-10):1035-54.
38. Barth PG, Wanders RJ, Vreken P, Janssen EA, Lam J, Baas F. X-linked cardioskeletal myopathy and neutropenia (Barth syndrome) (MIM 302060). *J Inher Metab Dis* 1999;22(4):555-67.
39. Bione S, D'Adamo P, Maestrini E, Gedeon AK, Bolhuis PA, Toniolo D. A novel X-linked gene, G4.5, is responsible for Barth syndrome. *Nat Genet* 1996;12(4):385-9.
40. Schlame M, Ren M. Barth syndrome, a human disorder of cardiolipin metabolism. *FEBS Lett* 2006;580(23):5450-5.
41. Chan DC. Mitochondrial dynamics in disease. *New Engl J Med* 2007;356(17):1707-9.
42. Fichera M, Lo Giudice M, Falco M, et al. Evidence of kinesin heavy chain (KIF5A) involvement in pure hereditary spastic paraplegia. *Neurology* 2004;63(6):1108-10.