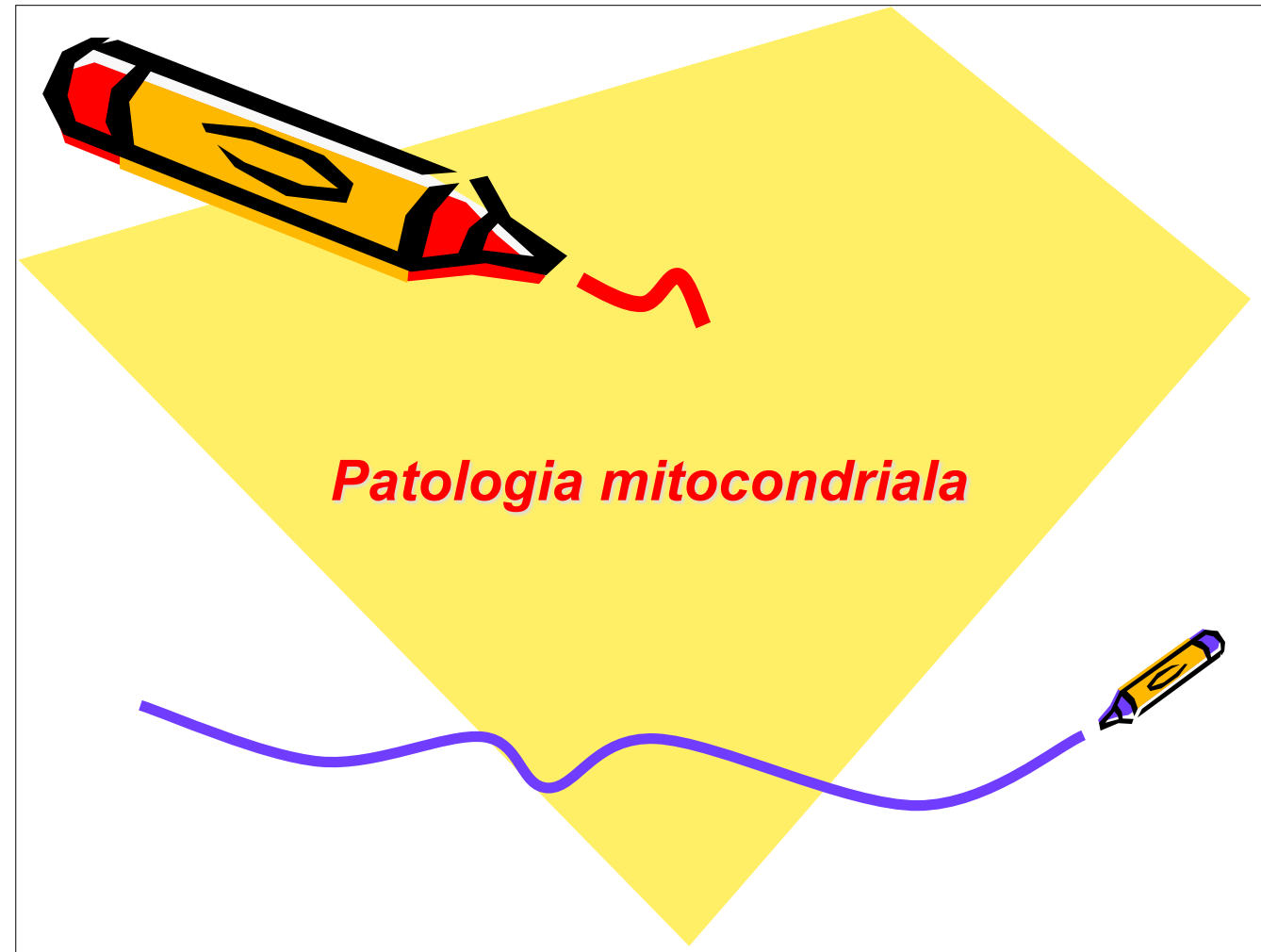
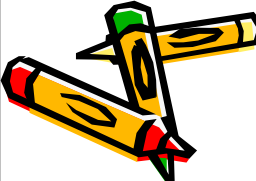


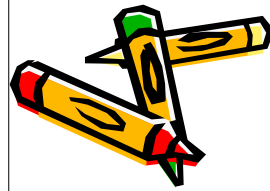


- 
- 
- Complexitatea funcționării mitocondriilor, dubla lor origine genetică, modul particular de transmitere și repartiția la nivelul întregului organism, sunt responsabile de incredibila diversitate a manifestarilor clinice ale bolilor mitocondriale. Deși pot fi regăsite în toate specialitățile medicale, ele constituie un grup special de patologii, evocator al unui mecanism fiziopatologic unic care asociază în proporții variabile tulburări ale metabolismului, ale sistemului energetic și ale manipulării oxigenului.
- 

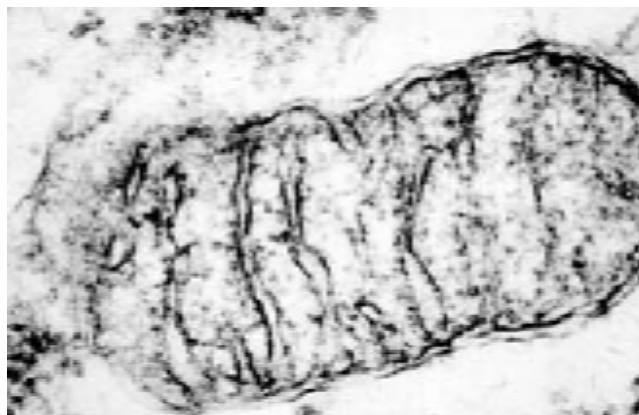
Trăsătura unificatoare a celor peste 120 de fenotipuri patologice atribuite alterării genetice a funcției mitocondriilor o constituie *deficitul balanței energetice*. Scăderea, sub un prag critic, a producției de energie la nivel mitocondrial antrenează perturbări majore ale activităților celulare, traduse prin declinul capacității unor țesuturi și organe de a-și îndeplini funcțiile specifice.

Origine

- Endosimbioza între o alpha proteobacterie și o celulă primitivă anaerobă
- Adaptarea la viața aerobă
- **ADNmt** ~ ADN bacterian (circular, replicare, transcripție, traducere)
- Devotat lanțului respirator: caracter înalt hidrofob al proteinelor codificate, dificil de exportat din citoplasmă



ADNmt provine din cromozomii unor bacterii aerobe endocitate de celule mai mari, total dependente de glicoliza anaerobă pentru producerea cantității necesare de molecule macroergice ATP (teoria endosimbiotică). O dată incorporate, bacteriile și-au pierdut autonomia, multe dintre activitățile lor legate de generarea energiei fiind preluate și controlate de genomul nuclear, fapt care explică *transmiterea multimodală a defectelor lanțului respirator*.



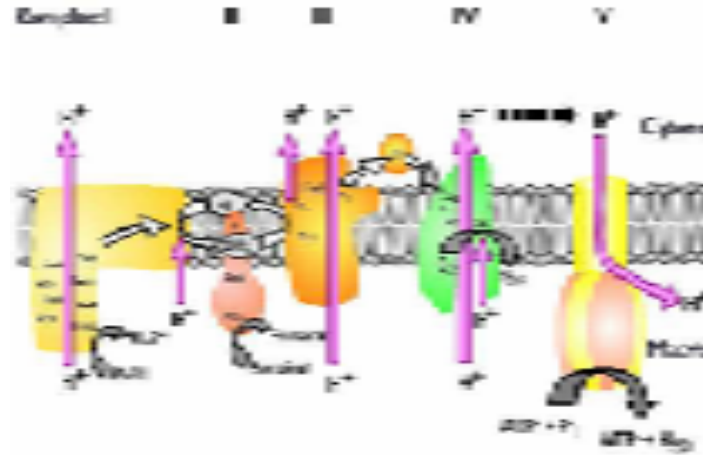
Bolile mitocondriale = afectiuni datorate unei disfunctii a lantului respirator



În marea lor majoritate, defectele genetice ale mitocondriilor se manifestă prin deteriorarea funcțiilor sistemului nervos și ale celui muscular, a căror activitate este dependentă prevalent de energia rezultată din procesul *fosforilării oxidative* (OXPHOS). Patologia mitocondrială nu reprezintă însă apanajul exclusiv al neurologiei. Virtual, *toate organele* pot ajunge în incapacitatea funcțională datorită unor defecte ale mitocondriilor și, ca atare, multe dintre specialitățile medicale sunt inerent confruntate cu acest tip de patologie, identificat cu numai 13 ani în urmă, și care se singularizează printr-o serie de caracteristici neobișnuite. Cunoașterea acestor caracteristici se impune ca o condiție obligatorie a optimizării diagnosticului și a evaluării corecte a prognosticului variatelor entități morbide în a căror patogenie sunt implicate alterările mutaționale ale genomului mitocondrial; este demn de subliniat că prevalența lor depășește cifra de 1/4000 din indivizi și acest fapt implică, o dată mai mult, *necesitatea recunoașterii și diagnosticării corecte a patologiei mitocondriale*.

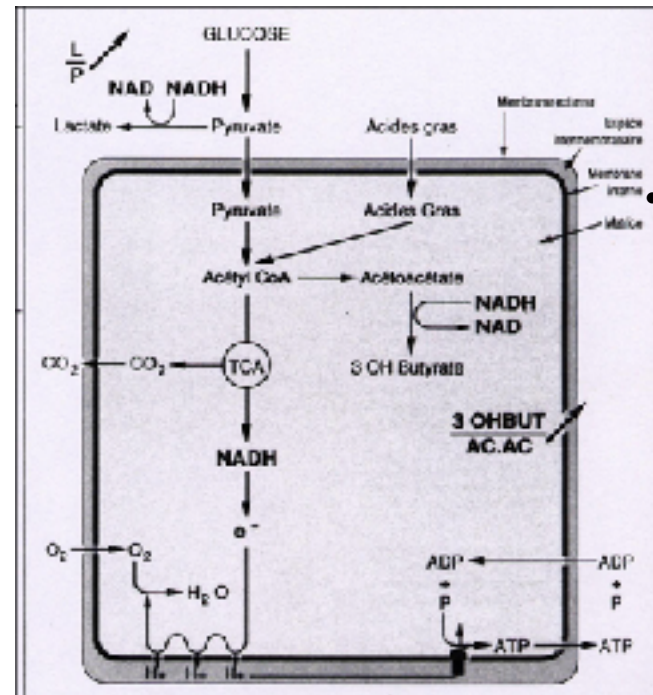
Rolul principal

- Sinteza de ATP -> energie
- Ca urmare a implicarii totale in procesul fosforilării oxidative (OXPHOS), mitocondriile au fost asimilate unor *centrale energetice celulare*
- 5 complexe multi-enzimatice localizate in membrana interna



Funcțiile mitocondriilor nu se limitează însă la generarea de energie. Ele îndeplinesc și *alte roluri de importanță majoră* pentru realizarea unor variate activități celulare. Printre acestea figurează:

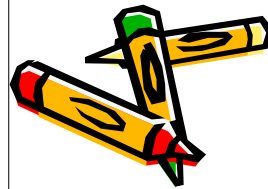
- construcția și funcționarea moleculelor ADN;
- controlul biosintezei pirimidinelor (prin dihidrofolat dehidrogenază);
- sinteza hemului (prin sintetaza acidului delta amino levulinic necesar formării hemoglobinei);
- detoxificarea amoniacului în ciclul ureei;
- metabolizarea colesterolului și sinteza sexosteroizilor;
- metabolizarea neurotransmițătorilor;
- producerea și detoxificarea radicalilor liberi;
- oxidarea grăsimilor, proteinelor și zaharurilor;
- inițierea apoptozei.



Lantul respirator: calea
comuna a
catabolismului tuturor
substraturilor energetice

Scurt CV

- ADN propriu: ADNmt
- ADN dublu catenar: 16 500 perechi de baze
- 5 -10 copii de ADNmt per mitocondrie
- 37 gene
- Colaborare genom nuclear -mitocondrial indispensabil
- -> Genomul nuclear furnizeaza mecanismul necesar replicarii AND mt
- -> Proteinele mitocondriale: nucleare (80%), mitocondriale(20%)



Celulele umane conțin între 500 și 2000 de mitocondrii, fiecare din aceste organite având în alcătuirea ei 2-10 molecule circulare de ADN dublu catenar, fiecare fiind formate din câte 16.569 pb. Excepțiile le constituie eritrocitele, care sunt lipsite de mitocondrii, ovulele nefertilizate și trombocitele – în ale căror mitocondrii se află doar o singură moleculă de ADN.

În genomul mitocondrial se afla doar 37 de gene (28 în lanțul greu și 9 în lanțul ușor), toate participă prin produșii lor la constituirea **lanțului respirator**, format din peste 100 de polipeptide. Genele mitocondriale codifică 22 de tipuri de ARN de transfer, două tipuri de ARN ribozomal și 13 polipeptide. Moleculele de ARNmt participă la formarea propriului aparat proteinosintetizator iar polipeptidele se constituie în subunități din componența a 4 din cele 5 complexe enzimaticice ale lanțului respirator:

complexul I (NADH dehidrogenaza) reunește peste 40 de polipeptide, dintre care 7 sunt codificate de ADNmt;

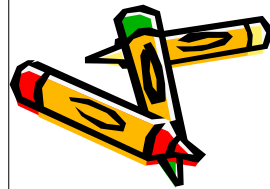
complexul III (ubiquinol:citocrom c oxidoreductaza) are în alcătuirea sa un singur polipeptid mitocondrial (citocromul b);

complexul IV (citocrom c oxidaza) conține 3 subunități mitocondriale (Col, ColI, ColII);

complexul V (ATP sintetaza) are 13 polipeptide din care două (ATPazele 6 și 8) sunt specificate de gene mitocondriale.

Origine dubla a subunitatilor lantului respirator

	» ADN mit	ADN nuclear
Complex I	7	38
Complex II	0	4
Complex III	1	10
Complex IV	3	10
Complex V	2	9



Moleculele de ARNmt participă la formarea propriului aparat proteinosintetizator iar polipeptidele se constituie în subunități din componența a 4 din cele 5 complexe enzimatice ale lanțului respirator:

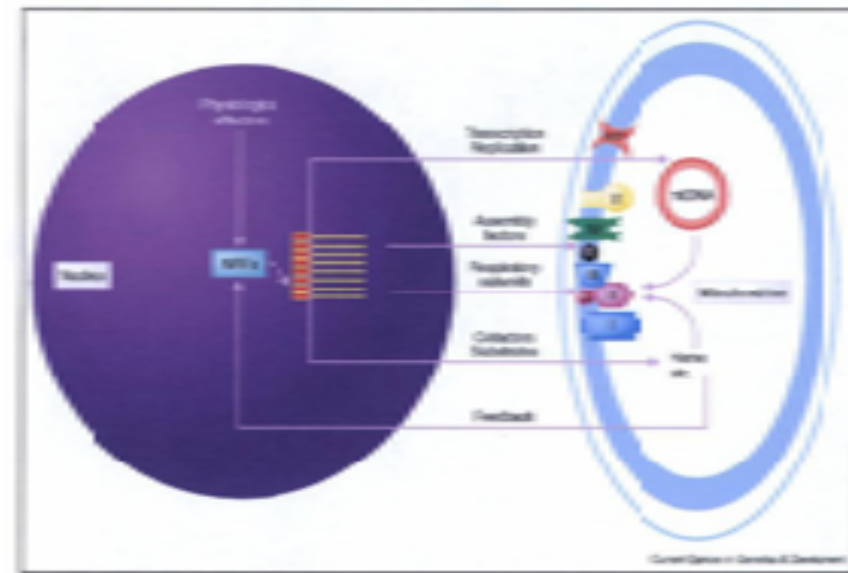
complexul I (NADH dehidrogenaza) reunește peste 40 de polipeptide, dintre care 7 sunt codificate de ADNmt;

complexul III (ubiquinol:citocrom c oxidoreductaza) are în alcătuirea sa un singur polipeptid mitocondrial (citocromul b);

complexul IV (citocrom c oxidaza) conține 3 subunități mitocondriale (Col, Coll, CollI);

complexul V (ATP sintetaza) are 13 polipeptide din care două (ATPazele 6 și 8) sunt specificate de gene mitocondriale.

Dubla origine – nucleară și mitocondrială – a componentelor lanțului respirator constituie explicația faptului că *transmiterea la descendenți* a defectelor acestui sistem se poate realiza atât matriliniar (pe linie maternă), cât și în conformitate cu oricare dintre modurile mendeliene (autosomal dominant, autosomal recesiv, legat de X).

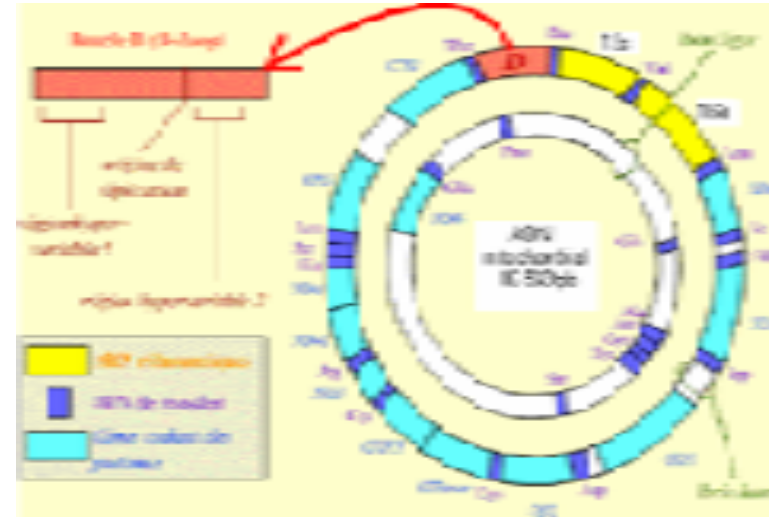


Colaborare indispensabila : genom nuclear – genom mitochondrial
 -> Genomul nuclear furnizeaza mecanismul necesar replicarii AND mt ,
 asigura importul si asamblarea unitatilor lantului respirator
 (3000 de gene nucleare)
 Proteinele mitochondriale: nucleare (80%), mitochondriale(20%)

Ansamblul proteinelor care formează lanțul respirator rezultă, aşadar, prin complementarea a două agregate genice separate spaţial: nucleul şi mitocondriile. Prin urmare, bolile cauzate de defectele lanţul respirator pot fi consecinţa unor mutaţii care afectează:
 genele nucleare sau mitochondriale implicate în sinteza subunităţilor enzimactice individuale ale lanţului respirator; genele nucleare care asigură importul şi asamblarea diferitelor subunităţi ale lanţului respirator;
 genele nucleare care controlează perpetuarea, propagarea şi exprimarea genomului mitochondrial.

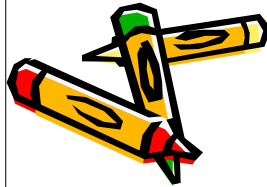
Complexitatea genetica

- ADN mitocondrial: 13 gene, codificand pentru complexe I, III, IV et V; 22 gene pentru ARNt si 2 gene d'ARN ribozomale
- 100 mutatii patogene
- ADN nuclear (3000 gene identificate): majoritatea subunitatilor lanutului respirator, proteine de asamblare si de intretinere a ADNmt



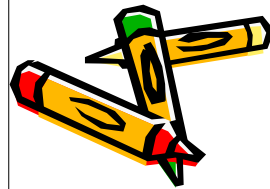
Particularitati

- Cele două catene de ADNmt se *deosebesc* prin conținutul lor în baze azotate și, implicit, prin densitatea de plutire: una dintre catene este bogată în guanină (lanțul greu, **H**); în mod corespunzător, catena complementară are un conținut înalt în citozină (lanțul ușor, **L**).
- ADNmt este *lipsit de introni*: exceptând un segment de aproximativ 1000 pb (bucă D – *displacement loop*) în care se află atât originea replicării lanțului greu cât și promotorii transcrierii ambelor catene, întreaga secvență a ADNmt este copiată în molecule funcționale de ARN.
- Genele din ADNmt sunt *contigue* sau separate prin doar 1-2 pb



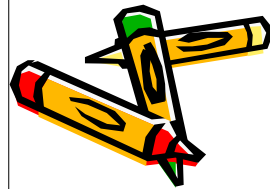
Particularitati

- Mitocondriile *nu posedă sisteme eficiente de reparare* a ADN și, ca atare, erorile inerente replicării, precum și leziunile produse accidental, rămân în marea lor majoritate necorectate și se acumulează în genom sub formă de mutații
- ADNmt *nu formează complexe cu histonele* (care au rol protector) și de aceea ADNmt este deosebit de vulnerabil la acțiunea agenților mutageni, dintre care unii – radicalii liberi de oxigen, puternic injurianti – sunt generați în cantități mari în chiar matricea mitocondrială, adică în mediul în care se află moleculele de ADNmt.
- ADN polimeraza gamma, enzima replicării ADNmt, operează cu o *fidelitate inferioară* celei a ADN polimerazelor alfa și delta, acceptând împerecheri greșite sau alunecând peste unul sau mai multe nucleotide
În mitocondrii funcționează câteva dintre mecanismele de reparare a ADN nuclear – BER și MGMT – dar eficiența lor este redusă și rata mutațiilor care persistă după intervenția lor este de 10 ori mai mare decât în genomul nuclear



Actualitatea bolilor mitocondriale

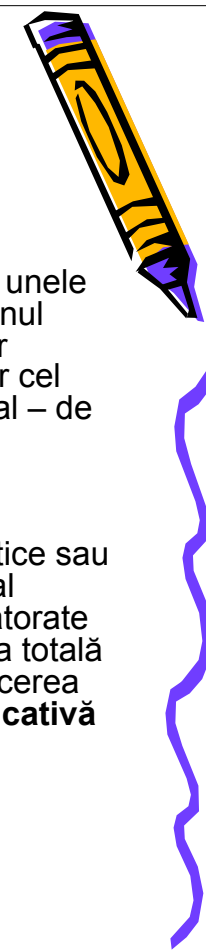
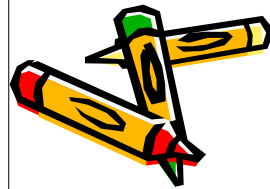
- ADN mitocondrial + ADN nuclear
- Transmisibilitate variabila +++
- Variabilitate fenotipica: Kearns-Sayre, MELAS, MERRF, Leigh, NARP, Leber(LHON) , MNGIE, Alpers...



Bacteriile aerobe incorporate de mitocondrii si-au pierdut autonomia , multe din activitățile lor legate de producerea energiei fiind preluate de genomul nuclear, de unde dubla transmitere a patologiei mitocondriale, atât prin ADN mt , cât și prin ADN nuclear

Homoplasma, heteroplasma

- Ca urmare a ratei înalte a mutațiilor produse în ADNmt, celulele somatice ale unui adult conțin, de regulă, mixturi de mitocondrii – unele cu genom normal și altele cu genom modificat prin mutații. Termenul utilizat pentru a desemna coexistența într-o celulă a mitocondriilor genetic normale și a celor mutante este cel de **heteroplasmie**, iar cel care definește prezența *exclusivă* a unui tip – normal sau anormal – de mitocondrii este de **homoplasmie**.
- În cursul diviziunilor, distribuția mitocondriilor în celulele fiice se realizează *aleatoriu* în succesiunea generațiilor de celule – somatice sau germinale – raportul dintre numărul mitocondriilor normale și cel al mitocondriilor mutante este însă supus unor variații importante datorate fenomenului derivei genetice. Variațiile se pot solda cu excluderea totală a uneia dintre subpopulații. Procesul prin care se realizează reducerea de la heteroplasmie la homoplasmie se numește **segregare replicativă**



Dupa consecinte

- **Mutațiile neutre**
 - lipsite de consecințe fenotipice importante
 - rezultă prin substituții mononucleotidice în poziția a treia a tripletelor codificatoare sau în regiunea necodantă
 - generează polimorfismele ADNmt (paleoantropologie, criminalistica și medicina legala)
- **Mutațiile avantajoase**
 - cuplare strânsă a respirației cu fosforilarea oxidativă, reduc producția de căldură și o cresc pe cea de ATP (tropice)
 - relaxarea cuplarii, intensifica termogeneza (regiuni arctice)
- **Mutațiile detrimental**
 - creșterea heteroplasmiei, tipul celulelor care le poartă și gena afectată.

În genomul mitocondrial au fost identificate diferite tipuri de mutații: substituții, deleții și inserții ale unei singure perechi de nucleotide (mutații punctiforme), precum și deleții, duplicații și rearanjări interesând secvențe cu lungimi de sute sau mii de nucleotide.

Mecanismele producerii acestor alterări nu diferă de cele prin care sunt generate mutațiile genomului nuclear. Erorile inerente replicării (împerecheri greșite, derapajele ADN polimerazei gamma, alinierea ilegală a catenelor nou sintetizate în raport cu catenele parentale) se fac răspunzătoare de apariția mutațiilor denumite **spontane**; leziunile ADN provocate de agenții din mediul intern sau extern – rămase nereparate – formează categoria mutațiilor **induse**.

În ceea ce privește consecințele lor, mutațiile ADNmt, similar celor nucleare, se clasifică în neutre, avantajoase și detrimental.

Mutațiile **neutre** sunt lipsite de consecințe fenotipice importante și, ca atare, asupra lor nu se exercită presiunea selecției naturale. În marea lor majoritate, mutațiile neutre rezultă prin substituții mononucleotidice în poziția a treia a tripletelor codificatoare (cuvintele de cod) sau în regiunea necodantă (bucla D). Aceste mutații generează polimorfismele ADNmt, puternic corelate cu originea etnică și geografică a populației investigate. Polimorfismele ADNmt sunt intens exploatate în prezent în domeniile paleoantropologiei, criminalisticii și medicinei legale.

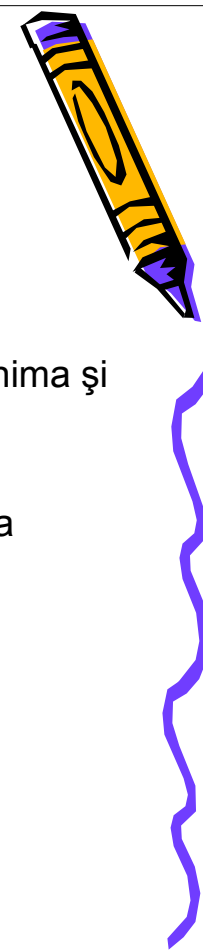
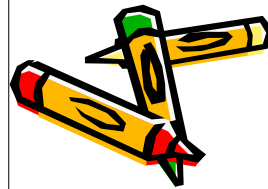
Existența mutațiilor **avantajoase** este susținută de argumente circumstanțiale. Se consideră că variantele care, realizând o cuplare strânsă a respirației cu fosforilarea oxidativă, reduc producția de căldură și o cresc pe cea de ATP, sunt favorabile vieții la tropice. Învers, mutațiile care relaxează cuplarea, intensificând astfel termogeneza, ar fi avantajoase în regiunile arctice. Este foarte probabil că selecția naturală să fi operat reținând, atunci când populațiile au migrat între ecuator și pol, mutațiile optime pentru anumite condiții climatice și eliminându-le pe cele inadecvate. Variantele prezumate a conferi avantaj selectiv nu au fost încă identificate.

Mutațiile detrimentală

- Heteroplasmia
- eficiența globală a fosforilării oxidative ↓ ↓ ↓

efecte fenotipice (*sistemul nervos*, mușchii scheletici, inima și rinichiul, glandele endocrine și ficat)

- Disociere între genotip și fenotip
- Depleția mitocondrială (reducerea drastică, uneori cu 98%, a cantității de ADNmt)
- mutațiile unor gene autosomale recesive
- specificitate de țesut



Mutațiile **detrimentale** conduc la apariția unor manifestări clinice a căror severitate diferă în funcție de *gradul heteroplasmiei*, *tipul celulelor care le poartă* și *gena afectată*.

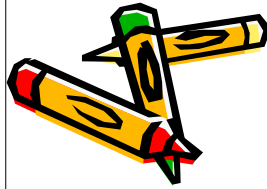
În cazul mutațiilor heteroplasmice, relația dintre proporția moleculelor ADN mutante și declinul producției de energie este una directă. Totuși, efectele fenotipice ale mutațiilor se fac resimțite numai atunci când eficiența globală a fosforilării oxidative scade sub un anumit nivel, denumit **prag energetic**, a cărui valoare variază de la un țesut la altul. Cel mai sensibil la deficitul energetic este sistemul nervos; urmează, în ordine, mușchii scheletici, inima și rinichiul, glandele endocrine și ficatul.

Mai puțin evident este însă modul în care alterările diferitelor gene mitocondriale se corelează cu severitatea și – mai mult decât atât – chiar cu trăsăturile fenotipului patologic pe care îl imprimă. Este un fapt bine stabilit că există mai multe mutații care se fac răspunzătoare de apariția unui același fenotip și că o aceeași mutație poate imprima fenotipuri semnificativ diferite. Această disociere între genotip și fenotip se explică prin înaltul polimorfism al ADNmt, precum și prin intervenția unor factori modificatori epigenetici.

O mențiune specială i se cuvine **depleției mitocondriale**. *Depleția* este termenul utilizat pentru a desemna *reducerea drastică* (uneori cu 98%) a cantității de ADNmt. Depleția se produce, de regulă, într-un singur organ (specificitate de țesut), căruia îi deteriorează profund și ireversibil capacitatea funcțională. Literatura conține exemple de depleții ale ADNmt din mușchi, rinichi, ficat și creier. Marea lor majoritate determină tulburări clinice de o gravitate extremă, instalate în primele săptămâni de la naștere și compatibile cu o supraviețuire de numai câteva luni. Cauzele depleției par a fi mutațiile unor gene autosomale, un exemplu constituindu-l gena factorului de transcriere NRF1. Acest factor reglează transcrierea genelor nucleare care codifică proteinele mitocondriale. Prezența depleției ADNmt la mai mulți membri ai unei familii, indiferent de sexul lor, precum și absența semnelor la părinți, indică natura recesivă a mutației cauzatoare.

Transmiterea mutațiilor mitocondriale

- Mutațiile produse în genele mitocondriale se transmit exclusiv pe linie maternă. Exceptând câteva specii de *Drosophila* și de rozătoare, spermatozoizii nu contribuie cu citoplasma lor (în care se află un număr de numai 25-30 de mitocondrii) la formarea zigotului. Potrivit unor observații recente, celor câteva mitocondrii ale spermatozoizilor pătrunse ocazional în ovul în momentul fertilizării, li se atașează molecule de ubiquitină care le marchează în vederea distrucției. Rezultă că toate cele aproximativ 200.000 de mitocondrii prezente în citoplasma zigotului aparțin ovulului și, ca atare, celulele viitorului organism vor fi echipate numai cu mitocondrii materne. Consecința poate fi exprimată astfel: mamele își transmit genotipul mitocondrial copiilor de ambele sexe, dar numai fiicele lor vor fi acelea care îl vor transmite generației următoare. În cazul în care femeia purtătoare a unei mutații mitocondriale are numai descendenți de sex masculin, mutația se va elimina din populație deoarece bărbații nu pot asigura propagarea ei în succesiunea generațiilor.



Bolile mitocondriale pot afecta toate organele

- SNC: encefalopatie, epilepsie, «stroke», ataxie
- Ochi: retinopatie, atrofie optica, cataracta
- Surditate
- Neuropatie
- Muschi: oftalmoplegie, miopatie, intoleranta la efort
- Afectare cardiaca
- Afectare endocrina: diabet, retard staturo-ponderal, hipofertilitate, hiperparatiroidie
- Afectare renala
- Afectare digestiva: diaree, sindrom pseudo-occlusif

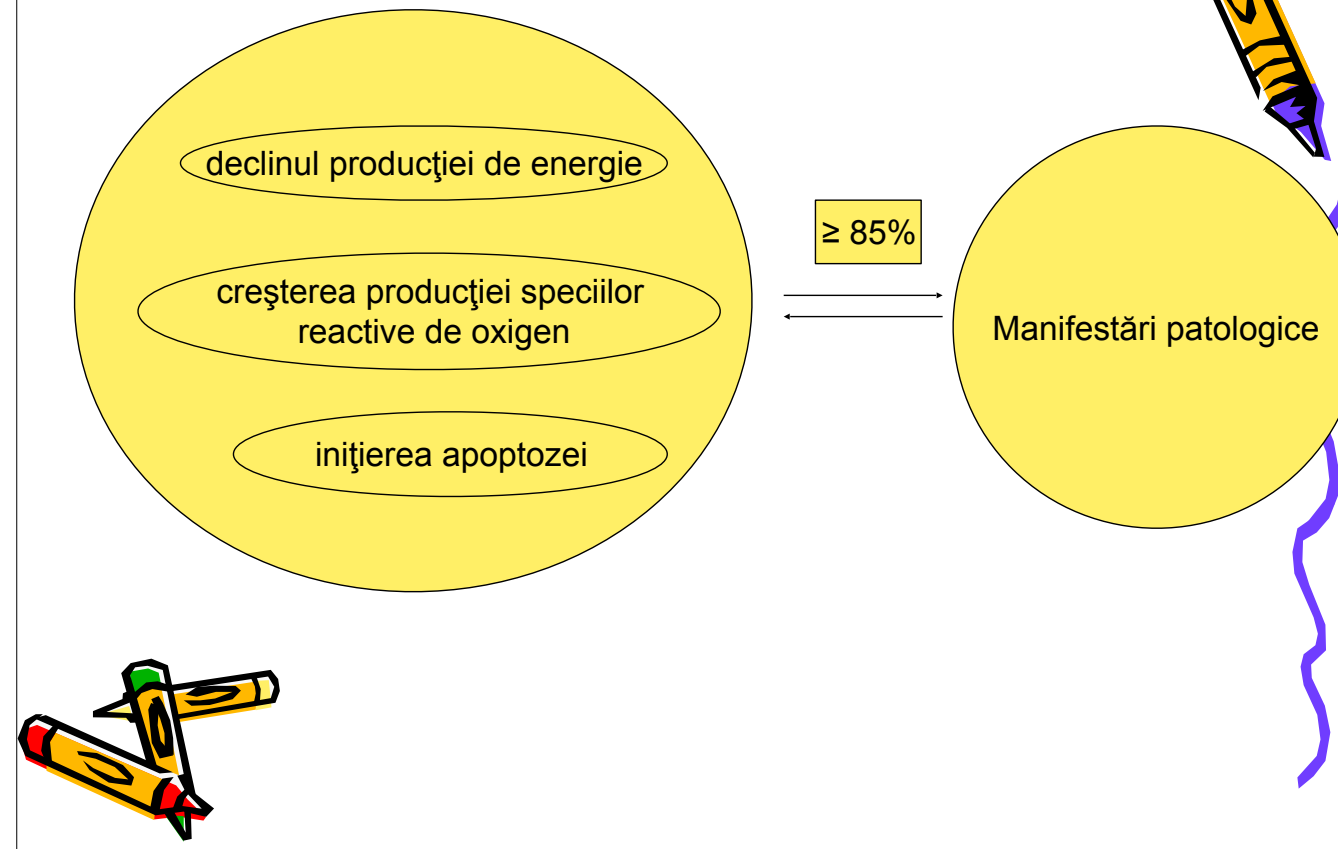


Elemente diagnostice sugestive de boala mitocondrială

- caracterul necoerent al asocierii semnelor și simptomelor clinice
- debutul cel mai adesea precoce și evoluția rapid progresivă
- afectarea concomitentă a cel puțin trei organe care nu au în comun nici originea embriologică și nici funcțiile biologice
- modificările recurente survenite în tabloul clinic cu ocazia unor infecții (ameliorări, agravări);
- prezența în tabloul clinic al bolilor comune a unor combinații de trăsături atipice, inexplicabile.



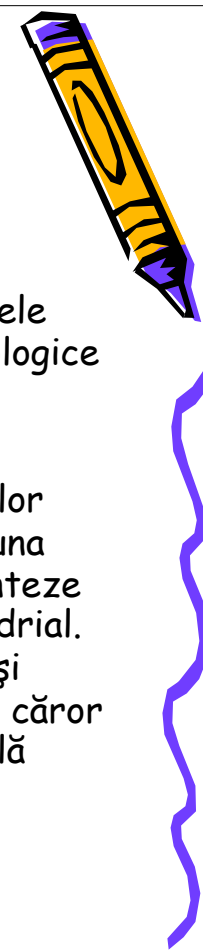
Valoarea prag



Relatia dintre proprietatile ADNm mutant si productia de energie e una directa, dar efectele se fac simtite atunci cand eficienta globala a fosforilarii oxidative scade sub un anumit prag, care variaza de la un tesut la altul

Citopatii mitocondriale

- Unele dintre trăsăturile fenotipice imprimate de diferitele mutații ale ADNmt sunt comune mai multor entități nosologice incluse în categoria citopatiilor mitocondriale.
- Cel mai adesea, manifestările clinice inițiale ale citopatiilor mitocondriale exprimă suferința unui singur organ. Nici una dintre manifestările de debut nu este de natură să orienteze asupra implicării în patogenia bolii a unui defect mitocondrial. Asocierea ulterioară a semnelor afectării altor aparate și sisteme impune efectuarea unor examene paraclinice ale căror rezultate pot documenta posibila disfuncție mitocondrială



Transmitere

Dubla origine a proteinelor:

- nucleara
- mitocondriala

Citopatii mitocondriale cu ADNmt normal

- Cele mai numeroase
- Genele nucleare controleaza metabolismul mitocondrial
- Regulile transmiterii mendeliene : RA, DA, RLX

Citopatii mitocondriale cu ADNmt modificat

Mutatii mari:

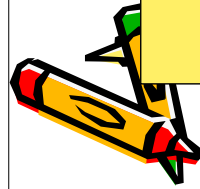
- deletii, duplicati
- Pearson
- Kearns-Sayre

SPORADICE

Mutatii punctiforme:

- Leber, diabet-surditate
- MERF, MELAS
- Leigh, Alpers

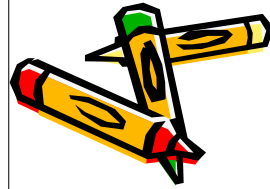
EREDITATE MATERNA



Oftalmoplegia externă cronică progresivă (CPEO)

și sindromul Kearns-Sayre (KSS)

- **CPEO :**
 - ptoză palpebrală, oftalmoplegie,
 - tulburări miopatice la nivelul musculaturii membrelor, capului, gitului
 - disfagie, ataxie
 - examenul histologic: fibre musculare roșii în lambouri. Acest aspect este creat prin proliferarea anormală a mitocondriilor.
- **Sindromul Kearns-Sayre (KSS):**
 - < 20 ani
 - Ptoza, oftalmoplegie, retinita pigmentara
 - Afectare cardiaca, cerebrala, renala, endocrina
 - Miopatii



Deleție unica mare (8 kb) !!!

CPEO se caracterizează prin ptoză palpebrală, oftalmoplegie, tulburări miopatice la nivelul musculaturii membrelor. La examenul histologic al fragmentelor de mușchi scheletici recoltate prin biopsie se observă aspectul care definește cele mai multe dintre encefalomiopatiile mitocondriale: fibre musculare roșii în lambouri. Acest aspect este creat prin proliferarea anormală a mitocondriilor, consecutivă defectelor biochimice severe ale fosforilării oxidative.

Sindromul Kearns-Sayre (KSS) se caracterizează prin hipostatură, întârzierea dezvoltării pubertare, oftalmoplegie externă, ptoză palpebrală, semne de hiperparatiroidie, surditate, ataxie cerebeloasă, blocuri cardiace și retinopatie pigmentară atipică. Afecțiunea debutează înaintea vârstei de 20 de ani. Ambele sindroame sunt consecința unei deleții unice mari (8 kb) a ADNmt.

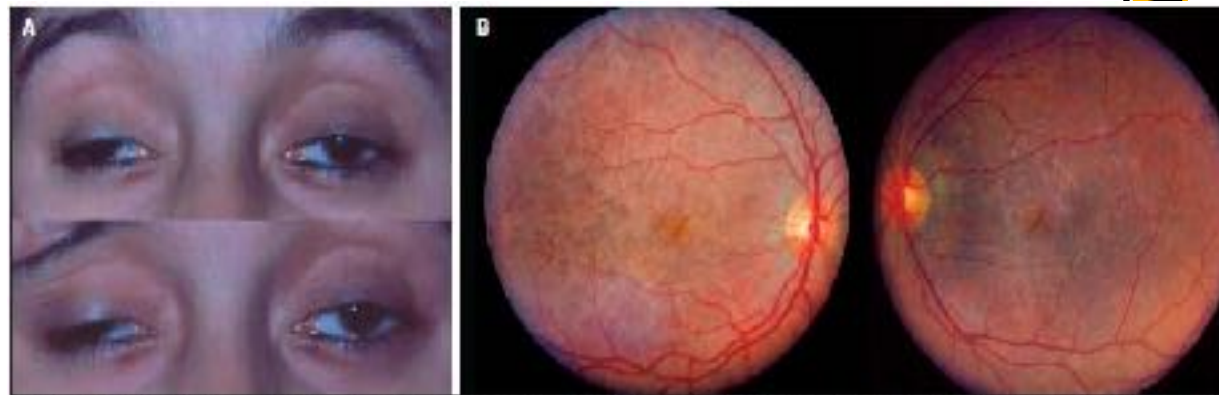


Figura 2 - Paciente do caso 2: A) Ptose bilateral acentuada e dificuldade de elevação palpebral; B) Retinografia colorida com alteração macular e difusa do EPR tipo "sal e pimenta".



Erin O'Malley, MD
U of Iowa 2004

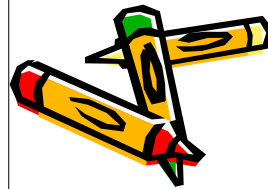
Sindromul MELAS

(Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic acidosis,
Stroke-like episodes)

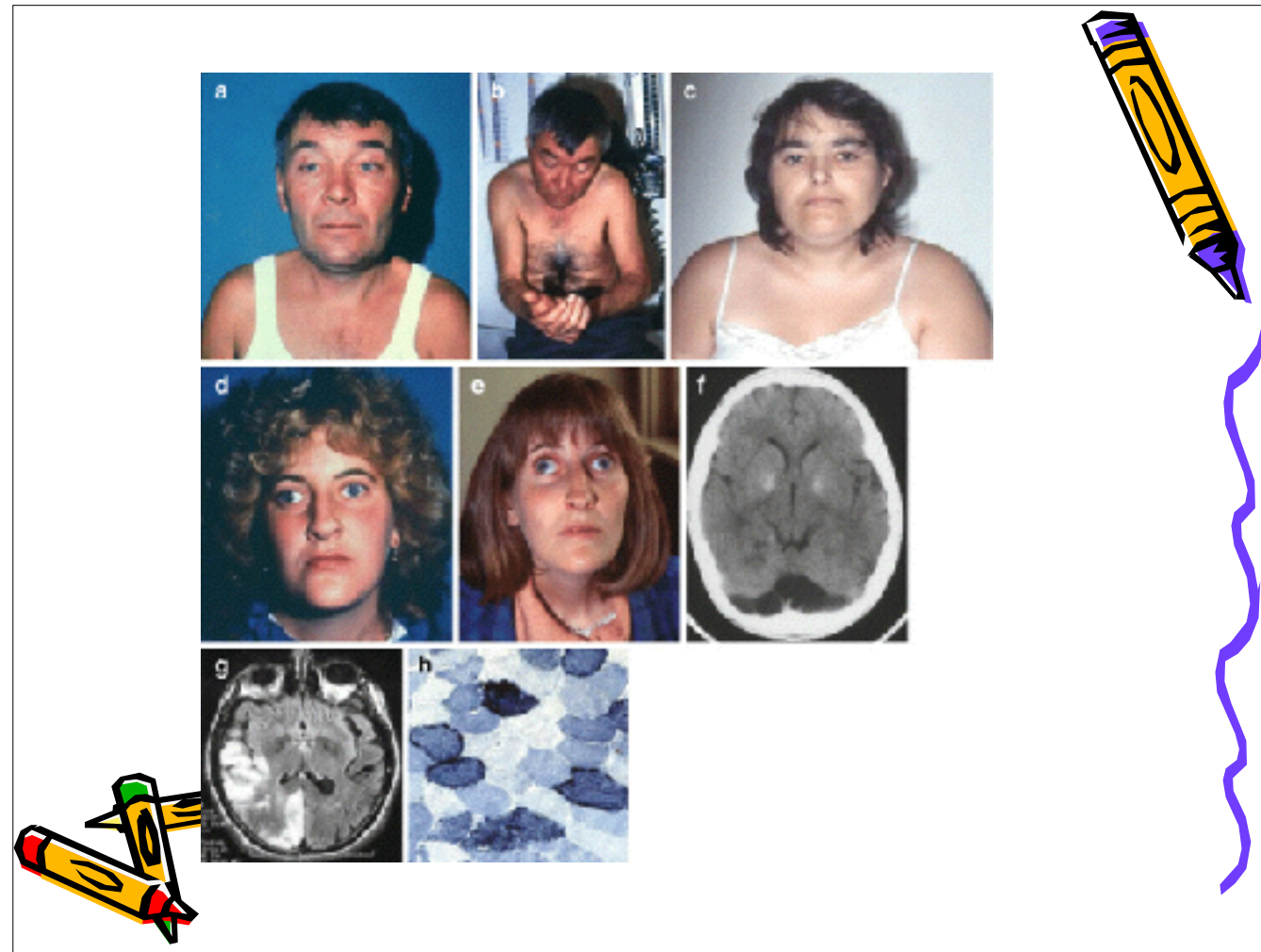
- Debut: copilărie, adolescență; infecție, efort fizic
- Tablou neurologic (stroke-like):
 - vomă, cefalee, hemipareză, hemianopsie
- Simptome cronice: cardiomiopatie, diabet, tulb. de învățare, retard mental
- Dg: imagistica cerebrală, lactat cefalorahidian, exam. histopatologic

Mutații punctiforme !!!

ARNt Leu 3243A>G



Sindromul MELAS (Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic acidosis, Stroke-like episodes) este o boală multisistemică în care, pe lângă semnele cardinale desemnate prin acronimul MELAS există o amplă varietate de anomalii clinice, dintre care cele mai frecvente sunt: hipostatura, surditatea, convulsiile generalizate, episoadele de vomă. Consecutiv ictusurilor cerebrale se instalează hemiplegii, hemianopsii, amauroză centrală. La peste 80% dintre pacienți se detectează mutații punctiforme în gena ARNt Leu în pozițiile nucleotidice 3243 și 3271.



Trei pacienti afectati de sdr. MELAS

Pacientul 1 (a , b) prezinta un tablou clinic cu facies rotund si ptoza palpebrala; multiple accidente vasculare au determinat dezvoltarea unei apraxii si a unei demente. Examenul CT efectuat, ilustreaza prezenta a numeroase leziuni cu distributie nonvasculara (f).

Nepoata pacientului (d , e) a manifestat un tablou clinic care e debutat cu o miopatie oculara si care s-a complicat ulterior cu o cardiomiopatie dilatativa, ce a condus la decesul pacientei.

Pacienta c prezinta facies rotund, talie mica si slabiciune la nivelul membrelor, precum si un status epileptic rezistent la tratament. Biopsia musculara a evidentiat modificare specifica de tip ragged-red fibers, cu o reactie puternica la succinil dehidrogenaza (h). Examenul RMN a pus in evidenta existenta a multiple leziuni post accident vascular in ariile occipitale si temporo-parietale (g)

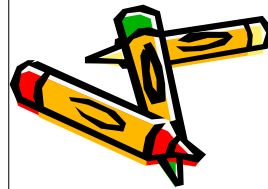
MERFF – myoclonic epilepsy with ragged-red fibers

- mioclonie intensă,
- ataxie progresivă,
- slăbiciune musculară,
- crize de convulsii generalizate,
- surditate,
- demență,
- acidoză lactică,
- ictusuri cerebrale recurente



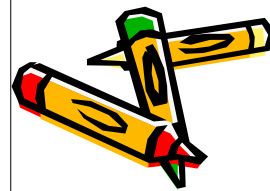
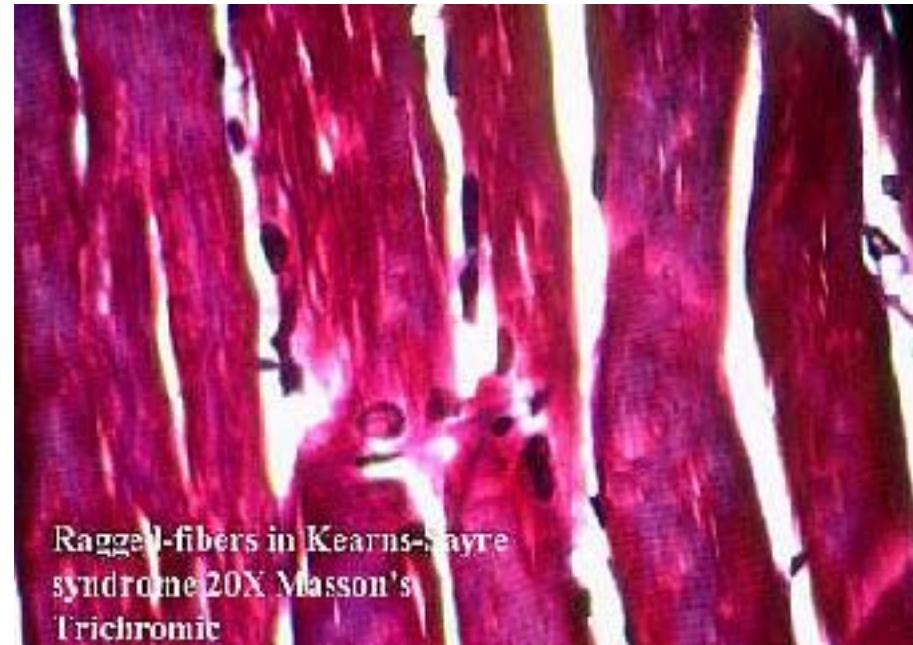
- **Lipomatoza!!!**

Tranziție A->G la situsurile 8344 sau 8356 din gena pentru ARNt !!!

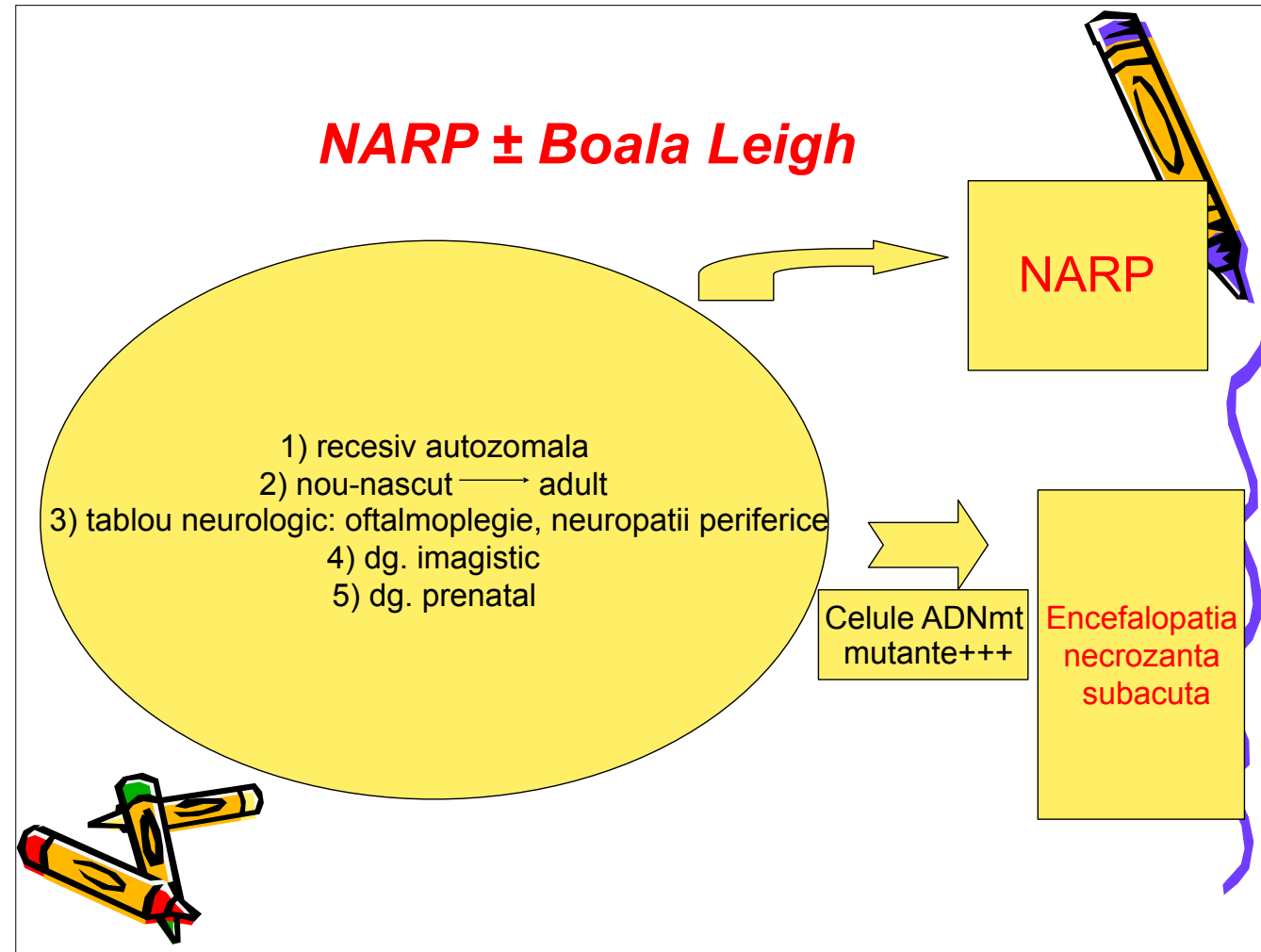


Boala debutează, cel mai adesea, în adolescența sau la adulții tineri, printr-o epilepsie mioclonică, asociată uneori cu o surditate neurosenzorială, o atrofie optică, talie mică sau o neuropatie periferică. Unele cazuri prezintă ca și particularitate, un semn clasic pentru această patologie: o lipomatoză, o cardiomiopatie, o retinopatie pigmentară, o oftalmoplegie și/sau semne piramidale. Boala este progresivă, cu agravarea simptomatologiei și dezvoltarea de simptome noi ca ataxia, afectare musculară și o degradare intelectuală. RMN-ul poate evidenția atrofia corticală, și leziuni ale substanței albe.. **Epilepsia mioclonică cu fibre musculare roșii în lambouri** (*myoclonic epilepsy with ragged-red fibers* – **MERFF**) se definește, în general, prin mioclonie intensă, ataxie progresivă, slăbiciune musculară, crize de convulsii generalizate, surditate, demență, acidoză lactică, ictusuri cerebrale recurente.

Sdr MERFF se datorează unor mutații ale ADNmt. Le syndrome de MERRF résulte de mutations de l'ADN mitochondrial. Mutația MERFF regăsită în peste 80% dintre cazuri este o tranziție A→G la situsurile 8344 sau 8356 din gena pentru ARNt^{LYS}. Dar au fost identificate și mutații ale ARNt sau ale genei *MTND5* asociate cu fenotipuri suprapuse MERRF/MELAS.



Proliferarea anormala a mitocondriilor consecutiva defectelor severe ale fosforilarii oxidative, care determina aspectul caracteristic al biopsiei musculare unui pacient cu boala mitocondriala, de tip *ragged-red fibers*

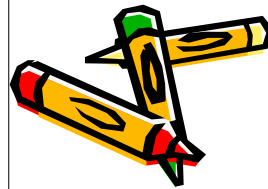


Neuropatie, ataxie, retinită pigmentară (NARP)/ boala Leigh cu transmitere maternă. Sindromul **NARP** include: întârziere a creșterii postnatale, detresă respiratorie cu crize de apnee, slăbiciune la nivelul mușchilor proximali ai membrelor, neuropatii senzoriale cu amauroză și surditate, ataxie, convulsii, retinită pigmentară. La bolnavii cu **NARP** se detectează o mutație punctiformă în poziția 8993 a genei care codifică subunitatea 6 a ATP sintetazei. Când proporția celulelor mutante este foarte înaltă, se constituie fenotipul encefalopatiei necrozante subacute, cunoscută sub numele de **boala Leigh**

Neuropatia optică ereditară Leber

- Vârsta medie de debut : 23 de ani
- Debut dramatic prin semne de nevrită retrobulbară acută sau subacută nedureroasă
- 50% din cazuri, unilaterală
- Papilită precoce obligatorie ± atrofia optică
- Neuropatii periferice, defecte de conducere cardiacă.

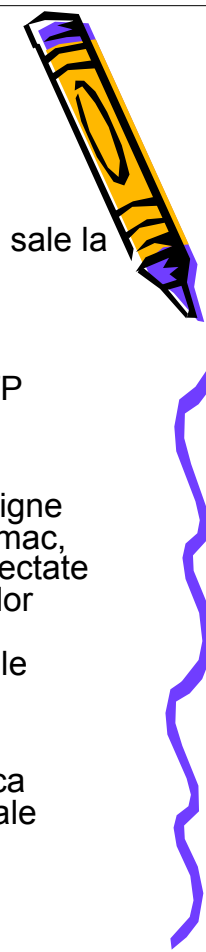
Mutatii prognostice!!!



Neuropatia optică ereditară Leber (LHON). Boala debutează dramatic prin semne de nevrită retrobulbară acută sau subacută nedureroasă. Pierderea vederii se instalează brusc și este, în 50% din cazuri, unilaterală; afectarea celuilalt ochi este însă obligatorie și se produce în interval de aproximativ o lună. 70% dintre bolnavi sunt bărbați, ceea ce a condus la ipoteza, neconfirmată însă, a intervenției adiționale a unei gene de pe cromozomul X. Vârsta medie de debut este de 23 de ani. Aspectul de papilită este prezent de la începutul bolii; atrofia optică nu reprezintă, totuși, niciodată un semn precoce; dezvoltarea ei este progresivă și devine completă doar la două treimi dintre bolnavi. În unele cazuri, tabloul clinic include, pe lângă manifestările oftalmologice, diferite alte tulburări: neuropatii periferice, distonie, mielopatie demielinizantă, defecte de conducere cardiacă. Mutațiile 3460 și 11778 (de la nivelul genelor ND1 și ND4) imprimă un caracter de gravitate, în timp ce forma indusă de mutația 14484 este mai blândă, compatibilă chiar cu redobândirea parțială a vederii.

Mutatiile mitocondriale si tumorigeneza

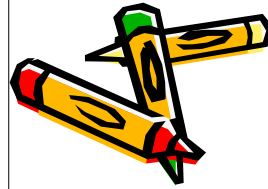
- ✓ ADNmt este implicat în tumorigeneză datorită atât vulnerabilității sale la stresul oxidativ, cât și mutabilității înalte pe care o manifestă.
- ✓ Speciilor reactive de oxigen li se atribuie roluri în inițierea și în promovarea cancerului, precum și în reducerea producției de ATP mitocondrial.
- ✓ Aberații mitocondriale au fost notate în majoritatea tumorilor maligne (cancere de vezică urinară, sân, colon, rinichi, ficat, plămân, stomac, ale capului și gâtului, limfoame și leucemii). Mutațiile ADNmt detectate în cancere sunt similare celor răspunzătoare de producerea bolilor mitocondriale. De altfel, în cele mai multe cancere mutațiile sunt homoplasmice, ceea ce sugerează că fixarea anumitor alterări ale ADNmt poate dota celulele maligne cu avantaj selectiv.
- ✓ Creșterea cantității de transcripte ale ADNmt, sunt interpretate ca reflectând răspunsul mitocondriilor la cerințele înalte de energie ale celulelor canceroase.



TRATAMENTUL BOLILOR MITOCONDRIALE

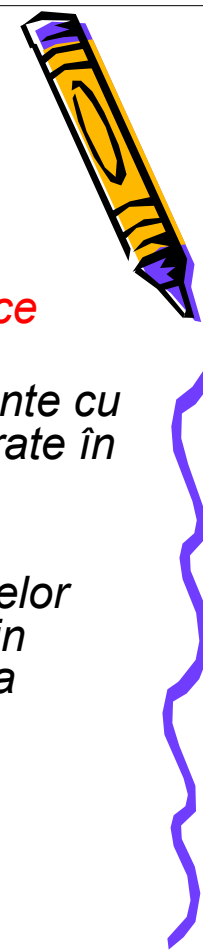
Simptomatic si paleativ

- agenți antioxidanți (ascorbat, alfa-tocoferol, menadionă, glutatation, acid lipoic, seleniu)
- cofactori ai vitaminelor complexului B (tiamină, niacină, B6, B12, biotină, acid pantotenic),
- L-carnitina (o substanță alimentară necesară transportului acizilor grași prin membranele mitocondriale),
- coenzima Q10



Perspective terapeutice

- ✓ *înlocuirea genelor mitocondriale mutante cu gene normale inserate în genomul nuclear*
- ✓ *eliminarea moleculelor ADNmt mutante prin blocarea specifică a replicării*



Tratamentele convenționale conduc uneori la ameliorarea temporară a simptomatologiei clinice a bolilor mitocondriale și la restaurarea, cel puțin parțială, a parametrilor biochimici alterați. Aceste tratamente comportă administrarea agenților antioxidanți (ascorbat, alfa-tocoferol, menadionă, glutatation, acid lipoic, seleniu), a unor cofactori ai enzimelor lanțului respirator (riboflavina), a vitaminelor complexului B (tiamină, niacină, B6, B12, biotină, acid pantotenic), a L-carnitinei (o substanță alimentară necesară transportului acizilor grași prin membranele mitocondriale) și a coenzimei Q10, aceasta din urmă participând la generarea de energie și acționând ca antioxidant cu rol de protecție a celulelor împotriva injuriei produse de speciile reactive de oxigen. Trebuie specificat că tratamentele convenționale nu reușesc să stabilizeze boala și, cu atât mai puțin, să o vindece. La unii pacienți severitatea simptomelor poate să decline iar progresia bolii poate fi întârziată.

Elaborarea unor strategii alternative reprezintă o cerință obligatorie; aceste strategii nu pot fi altele decât cele ale terapiei genice.