

Владимир ТРАЈКОВСКИ

ЗНАЧЕЊЕТО НА МИТОХОНДРИЈАЛНИТЕ ЗАБОЛУВАЊА ВО ДЕФЕКТОЛОГИЈАТА

Вовед

Митохондриите се органели чија што улога е во енергетското снабдување на клетката. Нивниот број во клетките варира од неколку стотини до неколку илјади, во зависност од количеството енергија што ѝ е потребна на клетката. Митохондриите имаат променлива големина и облик, така што некои имаат топчест облик и дијаметар само неколку стотина нанометри, додека други имаат долгнавест, стапчест изглед со должина од 7 микрометри. Внатрешноста на митохондриите е исполнета со желатинозен матрикс кој содржи големи количини растворливи ензими, потребни за добивање енергија од хранливите материји. Овие ензими ја вршат оксидацијата на хранливите материји, при што се создава CO_2 и вода. Ослободената енергија се користи за синтеза на АТФ, кој се ослободува од митохондриите и дифундира во клетката за да се искористи за клеточните функции (1).

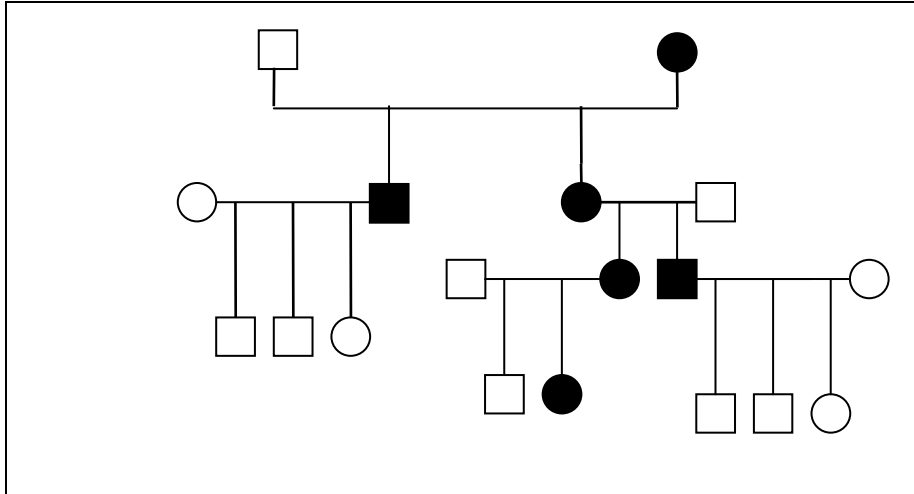
Митохондријалната медицина има експлозивен растеж во последната деценија, кога повеќето од 50 митохондријални ДНК мутации се идентификувани кај афецираните пациенти. Раното детектирање и дијагностицирање на митохондријалните заболувања со помош на молекуларната генетика создава услови за брз почеток со терапија и намалување на прогресијата на заболувањата. Во наши услови многу малку се мисли на митохондријалните заболувања како причини за менталната ретардација, глувоста, слепилото или за телесната инвалидност и затоа нивното проучување е од извонредна важност за дефектолошката теорија и практика

Митохондријално наследување

Во митохондриите се наоѓа митохондријална ДНК (мт ДНК), што се нарекува “25 хромозом” (3). Таа е прстенеста, двојноверижна ДНК молекула со комплетно познати секвенци од 16.569 нуклеотиди. Сите гени во мт ДНК се добро дефинирани и тие се одговорни за кодирање на 22 транспортни РНК кои што се неопходни за митохондријална протеинска синтеза, две рибозомални РНК (12s и 16s) и 13 протеини одговорни за оксидативна фосфорилација (2).

Трансмисијата врзана за мт ДНК е од мајчинско потекло, затоа што при оплодувањето мајчинската гамета останува целосна, задржувајќи ја цитоплазмата, за разлика од сперматозоидите што ја губат. Заради ова митохондријалното наследување се вика мајчинско или цитоплазматско. Мајката е онаа што е трансмитер во ова наследување каде што обата пола се подеднакво застапени и со ист интензитет, а варијабилноста

на фенотипот е честа (3,4). На **слика 1** е претставено типично родословно стебло на митохондријалното наследување.



сл. 1 Типичен херограм за митохондријално наследување

Ефектите на митохондријалните мутации се одразуваат прво врз клетките и ткивата со високи енергетски потреби, пред сè, мозокот и мускулите, каде што се одвиваат интензивни енергетски и митохондријални оксидативни функции.

Мутациите на мт ДНК можат да водат до состојба на “хетероплазма” каде што има повеќе од еден вид на митохондријални ДНК молекули во клетката. “Хомоплазмични” клетки се оние каде што сите митохондрии имаат еднаква ДНК. Односот на хетероплазмичната и хомоплазмичната ДНК се разликува во различни ткива и може да се промени со возраста, комплицирајќи ја клиничката слика. Физиолошките ефекти на неправилната митохондријалната функција зависат од енергетските потреби на клетката. Затоа не е за изненадување што нервното и мускулното ткиво често први ги покажуваат клиничките промени. Мутациите на мт ДНК се случуваат почесто од оние во нуклеарните гени што се вклучени во оксидативната фосфорилација (2).

Многу важен факт во митохондријалната генетика е појавата на промените на мт ДНК во соматските клетки за време на стареењето. На пример, 5 килобазна делеција во митохондријалниот геном пред 40-тата година не може да даде промени на срцето. Студиите на истата делеција во мозокот ретко се манифестираат пред 75-тата година од животот, но промените се акумулираат во кортексот и базалните ганглии. Кумулативните ефекти на овие и на другите соматски мутации можат да ја променат ефикасноста на митохондријалниот метаболизам кај постарите индивидуи (2).

Класификација на митохондријалните заболувања

Митохондријалните заболувања може да се класифицираат во неколку групи. **Во првата група** припаѓаат оние болести што се должат на специфични мутации на митохондријалната ДНК. Тука се MELAS синдромот (myopathy, encephalomyopathy, lactic acidosis, stroke), MERRF синдромот (myoclonic epilepsy and ragged red fibers), NARP синдромот (neurogenic muscle weakness, ataxia, and retinitis pigmentosa), Leber-овата оптичка невропатија и мала група на случаи со Leigh-ов синдром мајчински наследени. **Сите овие болести се пренесуваат по мајчинска линија и обично се должат на делеции или дупликации на митохондријалната ДНК, предизвикувајќи миопатии со или без офталмоплегија каде што припаѓа Kearns Sayre-овиот синдром.**

Во втората група митохондријални заболувања генетичкиот дефект се среќава во јадрените гени што ги кодираат субединиците на мт ДНК. Тука спаѓаат некои случаи на Leigh-ов синдром, Alpers-ови полидистрофии, мионеврогастроинтестиналниот синдром, Barth-овиот синдром и Friedreich-овата атаксија (5, 6, 7).

Подгрупи на некои заболувања како што се: diabetes mellitus, глувост и наследни кардиомиопатии е најдено дека се причинети од мутации на мт ДНК, а некои дефекти во мт ДНК сугерираат промени во исходот на болеста што се примарно причинети од други фактори, како што се Parkinson-овата и Alzheimer-овата болест (8).

Клинички форми на митохондријалните заболувања

Во **табела 1** може да се забележат повеќе болести причинети со митохондријални мутации.

Заболувањата асоцирани со митохондријални генски мутации се во врска со мускулната и нервната функција и често се таинствени во нивната презентација. Повеќе од овие состојби се тешко препознатливи. Тие се разликуваат врз база на наодите на мускулна биопсија и *in vitro* испитувањата на митохондријалната функција. Овие заболувања имаат обично задоцнета клиничка пројавност и секогаш се хетероплазматични. Различни членови во семејството (секој со еднаква мутација) може да имаат различна презентација во времето на пројавувањето на симптомите и клиничката прогресија. Возраста е веројатно важен учесник во клиничката слика и таа може да биде во асоцијација со митохондријалните ДНК промени (2).

Табела 1. **Заболувања со нарушена митохондријална функција и митохондријални ДНК мутации (според Sack GH, 1999)**

Митохондријално заболување	Мутации
Leber-ова херeditарна оптичка невропатија	мултипни
Leigh-ова болест и NARP	T→G 8993; T→C 8993
Аминогликозидна ототоксичност	A→G 1555
т РНК мутации	
Прогресивна енцефаломиопатија (PEM)	D 3271
MELAS	тРНК leu A→G 3243
MERRF	тРНК lys A→G 8344
Alzheimer-ова болест (доцна пројавност)	тРНК gln A→G 4336
Структурни ДНК промени	
Kearns-Sayre-ов синдром (KSS)	делеции
Хронична прогресивна екстерна офталмоплегија	дупликации
Наследни кардиомиопатии	реаранжирања
Окуларни миопатии	реаранжирања

Leigh-овата болест се карактеризира со дефицит на цитохром **C** оксидаза, ензим што учествува во енергетскиот метаболизам. Главните патолошки промени се во мозокот со дегенерација на сивата маса и со фокална некроза во мозокот. Во клиничката слика доминираат: хипотонија, тремор, атаксија, отсуство на тетивни рефлексии, нистагмус, стеснети зеници, слепило, хипервентилација, апнеа, диспнеа, Cheyne-Stokes-ово дишење и респираторна инсуфициенција. метаболичките нарушувања се изразуваат со нарушена глуконеогенеза, отсуство на хепатална пируват карбоксилаза и интермитентна лактатна ацидоза, на срцето се среќаваат промени од типот на хипертрофична кардиомиопатија. Во лабораторискиот наод има покачено ниво на пирувати и лактати во серумот и хипогликемија. Наследувањето е хетерогено, можно е автосомно рецесивно, X-врзано и митохондријално. Болеста е често летална во раната детска возраст поради дегенерацијата на базалните ганглии.

Kearns-Sayre-овиот синдром: уште во 1965 година Kearns опишува девет пациенти со офталмоплегија, пигментна дегенерација на ретината и кардиомиопатија. Други значајни симптоми се слабоста на лицевата, фарингеалната мускулатура, како и мускулатурата на трупот и екстремитетите, глумоста, нискиот раст, офталмоплегијата, електроенцефалографските промени, покачувањето на протеините во ликворот. Наследувањето е митохондријално.

MERRF синдромот е карактеризиран со миоклонична епилепсија, атаксија, спастицитет, мускулна слабост со миопатија, сензоневрална глувост, искинати црвени мускулни влакна, покачени нивоа на пируватите и лактатите во серумот. Наследувањето е митохондријално и се работи за дефект во транслацијата на сите мт ДНК-кодирачки гени. Специфичната мутација на мт ДНК прв ја опишал Shoffner со сор. (1990), објаснувајќи ја како missense мутација на генот за транспортната РНК за аминокиселината лизин. **A→G** мутацијата на нуклеотидот 8334 се среќава кај 80-90% од случаите со MERRF. Биохемиски, мутацијата предизвикува мултипни недостатоци во ензимскиот комплекс на респираторната верига, најмногу зафаќајќи го генскиот комплекс I, односно NADH-CoQ редуктаза и цитохромот C оксидазата од генскиот комплекс IV.

MELAS синдромот (митохондријална миопатија, енцефалопатија, лактатна ацидоза, епизодни напади) клинички се карактеризира со епизодни повраќања, церебрални инсулти со хемипареза, хемианопсија, кортикално слепило и сензоневрална глувост. Наследувањето е митохондријално.

Leber-овата херeditарна оптичка невропатија (LHON) е исто така врзана за митохондријалниот интегритет. Имено, тука се работи за дегенерација на оптичкиот нерв, обично видлива кај младите и може да биде асоцирана со периферна невропатија и срцеви аритмии. LHON има мајчински модел на наследување. Согласно со клиничките студии е утврдено дека повеќе заболуваат мажите отколку жените од ова заболување. Барем 19 различни митохондријални ДНК мутации се најдени кај LHON, од кои 5 се есенцијални и водат до болест. Интересно е да се спомене дека овие 5 мутации се асоцирани со различни степени на клиничко оштетување. Сите родници на мајката заболени од LHON немаат загуба на видот и сите индивидуи со иста митохондријална мутација немаат ист клинички тек. Во клиничката слика се јавува акутна или субакутна болка, загуба на централниот вид со централен скотом. На офталмолошки преглед се забележува перипапиларна телеангиектазија, микроангиопатија и псевдоедем.

Терапија на митохондријалните заболувања

Додека генската терапија се усовршува, развојот на куративната терапија на митохондријалните заболувања треба да ја достигне во блиска иднина. Денешното постапување со овие метаболички нарушувања е насочено кон добивање оптимум енергетска ефикасност од дисфункцијата на митохондриите. Од другите мерки пациентот мора да превенира појава на треска, исцрпувачки вежби и лекови што го инхибираат митохондријалниот метаболизам. Рестрикциите во диетата се повеќе корисни кај заболувањата на липидниот метаболизам, како што се: оксидацијата на масните киселини или дефектите во карнитинскиот циклус. Се препорачуваат диети ослободени од масни киселини со долги вериги.

Кај нарушувањата на респираторната верига коензимот Q има широка употребата, иако во една двојно слепа плацебо-контролирана студија резултатите од употреба на коензимот Q се покажаа контрадикторни.

Во одделни случаи витамините К3, В2, С и Е се покажале како корисни во терапијата. Егзогеното давање на карнитин може драматично да ги подобри симптомите кај пациентите со примарен или со секундарен карнитински дефицит. Давањето на дихлорацетат има средно поволен ефект кај случаите со Leigh-ова болест (9).

Генетичко советување

Бидејќи митохондријалните заболувања често водат до фенотипски промени и често се наследни, **се јавува потреба од генетичко советување на афецираните семејства**. Емпириските ризици неодамна беа предвидени за MELAS, MERRF синдромите и Leber-овата оптичка невропатија. Кај MELAS и MERRF високите нивоа на мутирана мт ДНК во крвта на мајките е асоцирана со зголемена фреквенција на афецирани потомци. Хроничната прогресивна надворешна офталмоплегичка и Kearns-Sayre-овиот синдром главно претставуваат спорадични заболувања без зголемен ризик за репродуктивност во потомството. Кај Leigh-овата болест дефинирањето на молекуларниот дефект е круцијално во генетичкото советување, поради тоа што оваа болест се пренесува мајчински, автосомно рецесивно и X-врзано.

Пренаталната дијагноза била претставена кај два случаи на митохондријално заболување, но според мислењето на повеќе автори ова е под знак на прашање, заради несигурната корелација во односот помеѓу мутираната ДНК во хорионските ресички и во клинички релевантните ткива како на пример во мозокот (10, 11).

Заклучок

Врз основа на изнесениот литературен преглед за **митохондријалните заболувања** може да се заклучи дека:

- тоа не се ретки заболувања;
- имаат големо епидемиолошко значење во дефектологијата;
- тие се последица на мутација на митохондријалната ДНК или т.н. 25 хромозом;
- најчести клинички манифестации се миопатиите, енцефалопатиите и кардиомиопатиите;
- успехот во терапијата лежи во иднината на генската терапија.

ЛИТЕРАТУРА

1. Guyton AC. *Medicinska fiziologija*. Medicinska knjiga, Beograd-Zagreb, 1989;24-25
2. Sack GH. *Medical genetics*. Mc Graw-Hill, 1999; 159-166
3. Zergollern L i sur. *Medicinska genetika 2*. Školska knjiga, Zagreb, 1994; 37-38
4. Лакоски А. *Психогенетика*. Скопје, 1998; 71-73
5. Lopez de Munian A. *Classification of mitochondrial diseases*. Rev Neurol 1998; 26 Suppl 1: 9-14
6. Howell N. *Human mitochondrial diseases: answering questions and questioning answers*. Int Rev Cytol 1999; 186: 49-116
7. Treem WR, Sokol RJ. *Disorders of the mitochondria*. Semin Liver Dis 1998; 18 (3): 237-253
8. Suomalainen A. *Mitochondrial DNA and disease*. Ann Med 1997; 29 (3): 235-246
9. Munoz A, Bautista J. *Treatment of mitochondrial disease*. Rev Neurol 1998; Suppl 1: 87-91
10. Klopstock T, Gasser T. *Genetic counseling and prenatal diagnosis in mitochondrial disease*. Nervenarzt 1999; 70 (6): 504-508
11. White SL, Collins VR, Wolfe R, Cleary MA, Shanske S, Di Mauro S, Dahl HH, Thorburn DR. *Genetic counseling and prenatal diagnosis for the mitochondrial DNA mutations at nucleotide 8993*. Am J Hum Genet 1999; 65 (2): 474-482

Vladimir TRAJKOVSKI

THE MEANING OF MITOCHONDRIAL DISEASES IN DEFECTOLOGY

Mitochondrial diseases are a group of disorders characterized by morphological or functional defects of the mitochondria, the organelles producing most of our cellular energy. As the only extranuclear site carrying genetic information, the mitochondria add an important chapter in to the inheritance patterns of genetic disease. Because the mitochondria produce energy in all the tissues, symptoms resulting from mt DNA mutations may originate from any organ system, and the clinical spectrum of mitochondrial diseases has expanded to virtually all branches of medicine.

Diagnosis of mitochondrial dysfunction may be difficult with currently available tools, however, measuring respiratory chain enzyme activities, mt DNA levels, and searching for mt DNA mutations and deletions are specific tests.

Treatment of these disorders is currently empirical, involving agents that may improve the redox status of mitochondria, promote electron flow, or act as mitochondrial antioxidants.

Limited data are available for genotype/phenotype correlation's in disorder caused by mt DNA mutations, therefore, prenatal diagnosis for mt DNA mutations has been hindered by an inability to predict accurately the clinical severity expected from a mutant load measured in fetal tissue.