

Mitokondriesykdom

Laurence Bindoff

Frambu, 08.10.19



Oversikt

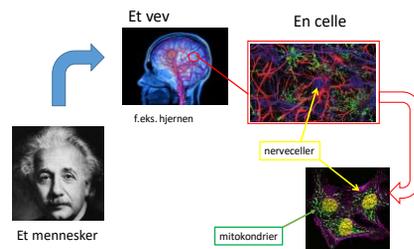
- Kroppens oppbygging
- Mitokondrie
 - Hva er en mitokondrie?
 - Hva gjøre mitokondriene?
 - Hvordan arves de?
- Hva skjer når mitokondriene svikter?
- Mitokondriesykdom
 - Hva slags sykdom snakker vi om?
 - Hvordan stiller man diagnosen?
- Behandling



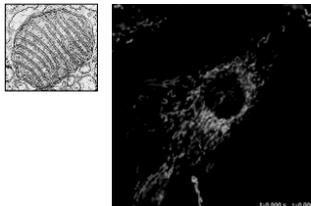
Noen ordforklaringer

- Kroppen består av forskjellige vev
 - Muskel, lever, hjernen osv.
- Hvert vev bygges opp av celler
 - muskelceller, nerveceller osv.
- Hver celle inneholder forskjellige elementer avhengig av hva den gjør
- MEN - alle celler har mitokondrier
 - Bortsett fra røde blodlegeme!

Noen ordforklaringer



Hva er mitokondrier

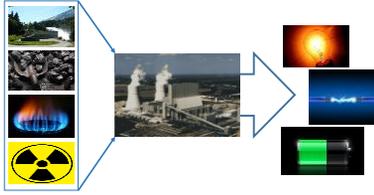


Hva gjør mitokondrier?

- Viktigste oppgaven = Produserer ENERGI
- Også deltar i
 - Fett stoffskifte
 - Videre nedbryting av sukkerstoff
 - Produserer stoffer som inngår i arvestoffet
 - mm

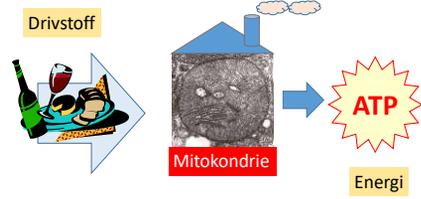


Energiomsettingsprosess - tenk kraftverk

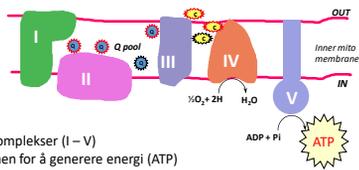


Kraftverk gjør energi om fra en form til en annen

Mitokondrier er kroppens kraftverk

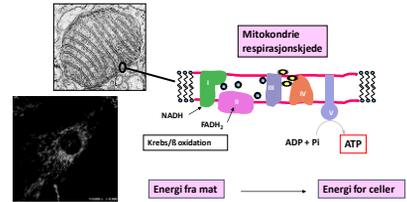


Respirasjonskjeden – kroppens energi fabrikk

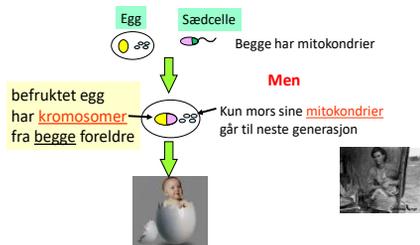


Består av 5 komplekser (I – V)
Jobber sammen for å generere energi (ATP)
Prosesen krever oksygen!

Take home message



Hvordan nedarves mitokondrier

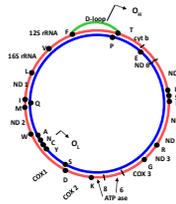


Spørsmål



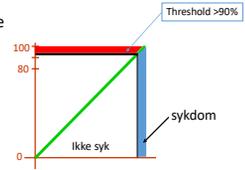
Mitochondrie har eget arvestoff (DNA)

- Koder for 13 sub-enheter (proteiner) som inngår i respirasjonskjeden
- Finnes multiple kopier av mitokondrie DNA i hver celle
 - F. eks >40.000/nervcelle
- Nedarvet fra MOR!

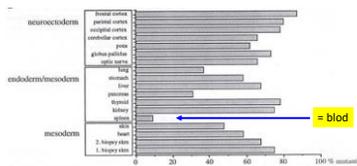


Flere kopier mitokondrie DNA betyr:-

- Genfeil (mutasjon) kan ramme noen eller alle kopier
- Hvis noen kalle vi dette heteroplasm
- Hvis alle homoplasm
- Nivå av heteroplasm er viktig for sykdomsutvikling
 - ofte må det være over 70%



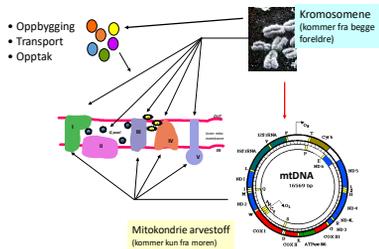
Heteroplasm & vevsdistribusjon



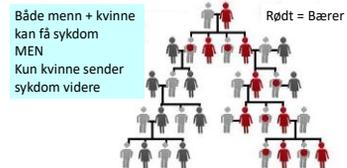
Spørsmål



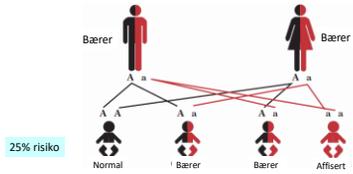
Hvordan arves respirasjonskjedefekter



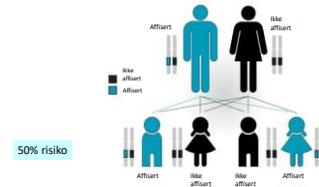
Maternal arv



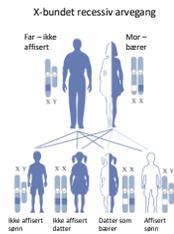
Recessiv arv



Dominant arv



Kjønnsbundet arv



Spørsmål?



Hva skjer når mitokondrier svikter?

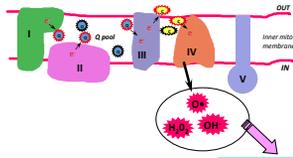
- Opphopning av stoffer som kan skade cellen/kroppen
 - melkesyre (laktat)
 - Free radikaler
- Energimangel
 - Effekt avhenger av hvor og hvor mye

Hva kan oppstå - melkesyre (Laktat)

- Lokale smerter
 - som ved muskeler
- Magebesvær
 - smerter
 - treg eller løs mage
 - dårlig magefunksjon
 - dårlig peristaltikk
- hodepine
 - kan ligne migrene

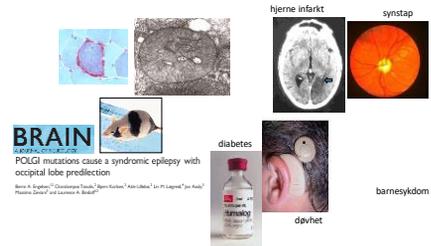


Hva kan oppstå - frie radikaler



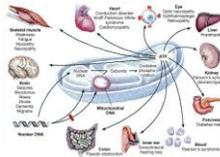
Kan skade alt fra arvestoffet til membraner og andre proteiner

Hva kan oppstå - mitokondriesykdom



Mitokondriesykdommer kan -

- Ramme en eller flere vev
 - alle har mitokondrie
- Debutere fra fødsel til høy alder (>80)
- Nedarves på alle forskjellige måte



Mitokondriesykdommer

- Rammer oftest vev
 - med høy energi behov
 - som ikke har delings kapasitet lenge (differensiert)
- Muskel
- Øyebunn
- Hjernen
- Pankreas (bukspyttkjertel)
- Hjerter
- HVER og ALLE

Spørsmål



Hvordan stilles diagnosen

- Kjent sykdom hos familiemedlem
 - gentest
- Ukjent diagnose
 - Klinikk
 - Muskelbiopsi
 - Genetikk
 - mtDNA analyse



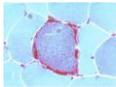
Hvorfor rammes noe vev og ikke andre

- Mitokondriesykdom rammer oftest:-
 - Vev med høy energi behov
 - Viv som ikke har delings kapasitet lenge
- Som
 - Muskel
 - Retina (øyebunn)
 - Hjernene
 - Pankreas (bukspyttkjertel)
 - Hjerte

Noen eksempler

MERRF

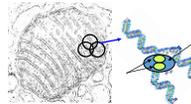
- Myoklonier
- Epilepsi
- RRF (myopati)
- også
 - ataksi
 - hørselstap
 - Kognitive problemer
 - migrene
 - fettklumper
 - slag - lignende episoder



En rød-ragged muskelfiber

POLG sykdom

- POLG = mitokondrie DNA polymerase
- REPLISER OG REPARERER mtDNA



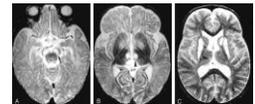
POLG syndromer

- Innebærer hovedsakelig
 - Encefalopati
 - Epilepsi
 - Ataksi (ustøhet)
 - eller en blanding av disse
- Hyppig i Norge

www.polgregister.no

Leigh sykdom

- Debut fra fødsel – voksen alder
- Hos barn mistenkes diagnosen ved
 - Lesjoner i hjernestammen og ryggmarg
 - forhøyet laktat i blod/ spinalvæske
- Hos voksne (NARP)
 - Polyneuropati
 - Øyebunnsaffeksjon
 - Ataksi (balansesvikt)



Leigh syndrom genårsak

- Mutasjoner i mitokondrie DNA
- Mutasjoner i kjerne gener
 - Surf 1
 - Andre gener som deltar i COX sammensetting
 - f.eks. *cox10*
 - Kompleks 1 subenheter
- Pyruvat dehydrogenase mangel

Spørsmål



Behandling og oppfølging

- Generelle tiltak
 - Næring
 - Nok kalorier (PEG)
 - Husk
 - Tarm dysmotilitet (vanlig ved MELAS)
 - Diabetes
 - Spesielle dietter (ketogen)
 - F. eks. ved dårlig epilepsi kontroll
 - Infeksjoner øker energibehov
 - Pasienter faste
 - Aktivitet
 - Tilpasset nivå men viktig



Unngår toksiske stoffer

- Workshop
 - 16 eksperter
 - Vurderte International Mitopatients (IMP) liste
 - Konklusjoner
 - Alle fleste legemidler på listen safe
 - Studiene som viste toksisitet
 - Cells/animal
 - Concentrations >therapeutic
 - Husk
 - Valproat
 - HIV meds



Genetic guidance/counselling

- General advice
- Males and mtDNA
- Reproductive options
 - Counselling
 - Adoption
 - Ovum donation
 - Prenatal diagnosis
 - Pre-implantation genetic diagnosis
 - Mitochondrial donation

Prof Sir Doug Turnbull 

Nye behandlingsmuligheter



EPI-473
KH-176



Mitochondrial biogenesis

PGC1 α activators
PPAR γ agonists



Satellite cell activation
Restriction enzyme
Talems
Aav ND4

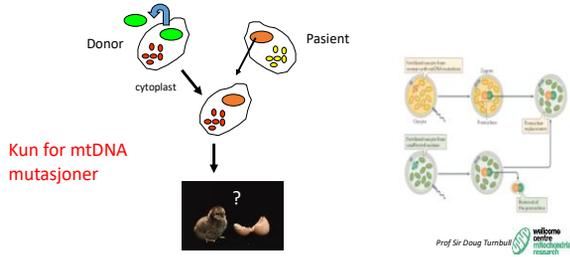


Mitochondrial transfer

Mitochondrial shape & membrane

Elamipretide

Metoder for overføring av mitokondrie



Free radikaler

EPI-743 reverses the progression of the pediatric mitochondrial disease—genetically defined Leigh Syndrome.
Martinelli D¹, Mol Genet Metab. 2012 Nov;107(3):383-8.



Journal of Inherited Metabolic Diseases (2017) 40:1019

Orphanet Journal of Rare Diseases

KLIF176

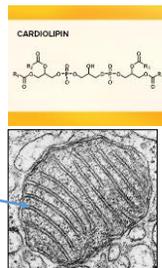
KLIF176

KH176 under development for rare mitochondrial disease: a first in man randomized controlled clinical trial in healthy male volunteers

Oma veloxolone (RTA-408) – thought to have antioxidant properties

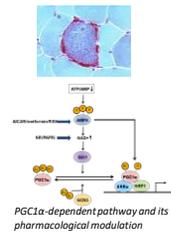
Elamipretide

- Bendavia
- Tetrapeptid (4 aminosyrer)
 - D-Arg-dimethylTyr-Lys-Phe-NH₂
- Stabilisere *cardiolipin*
 - Cardiolipin er en viktig komponent av den innerste mitokondrie membranen
- Hjelper med energiomsetningsprosess
- Klinisk forsøk på gang



Lager flere mitokondrier

- Tenk på ragged-red fibre!
- Flere stoffer som gjør det
 - e.g. Benzafibrate (a pan-PPAR receptor agonist)
 - Glitazone (a diabetes drug)
- Ikke vellykket ennå



From MRC-MBU, Massimo Zeviani

Takk for oppmerksomhet

