

Министерство образования и науки РФ
ФГБОУ ВО «Чувашский государственный
Университет имени И.Н. Ульянова»
Медицинский факультет

Митохондриальные болезни

Чеченешкина
Мария Радиславовна
М-07-16

Содержание:

• Митохондрии и их генетическая информация	3
• Этиология и особенности наследования МЗ	4
• Классификация	5
• Атрофия Лебера	6-7
• Синдром MELAS	8-10
• NARP-синдром	11-12
• Синдром Кернса-Сейра	13-14
• Диагностика	15-16
• Лечение	17-18
• Терапия	19
• Литература	20

Митохондриальная ДНК – кольцевая, гены в которых располагаются очень плотно, возможно перекрывание.

В митохондриальном геноме человека содержится 37 генов (более 16569 пар нуклеотидов):

Из которых 13 генов ответственны за кодирование белков, которые участвуют в р. окислительного фосфорилирования

22 генов транспортной РНК

2 гена рибосомальной РНК

Для митохондриальных заболеваний характерно:

- 1) Материнское наследование
- 2) Гетероплазмия
- 3) Сегрегация при митозе
- 4) Множество копий геномов



Причины

митохондриальных патологий:

- 1) Изменения в ядерных генах (1000)
- 2) Изменения в мт генах
- 3) Делеции в мтДНК

По патогенезу МЗ бывают:

- 1) болезни β -окисления жирных кислот
- 2) болезни окислительного фосфорилирования
- 3) Нарушения в цикле Кребса и в метаболизме пирувата

Ат рофия Лебера LHON

- **OMIM 535000**

- Точечная мутация мтДНК в одном из ND (I) генов

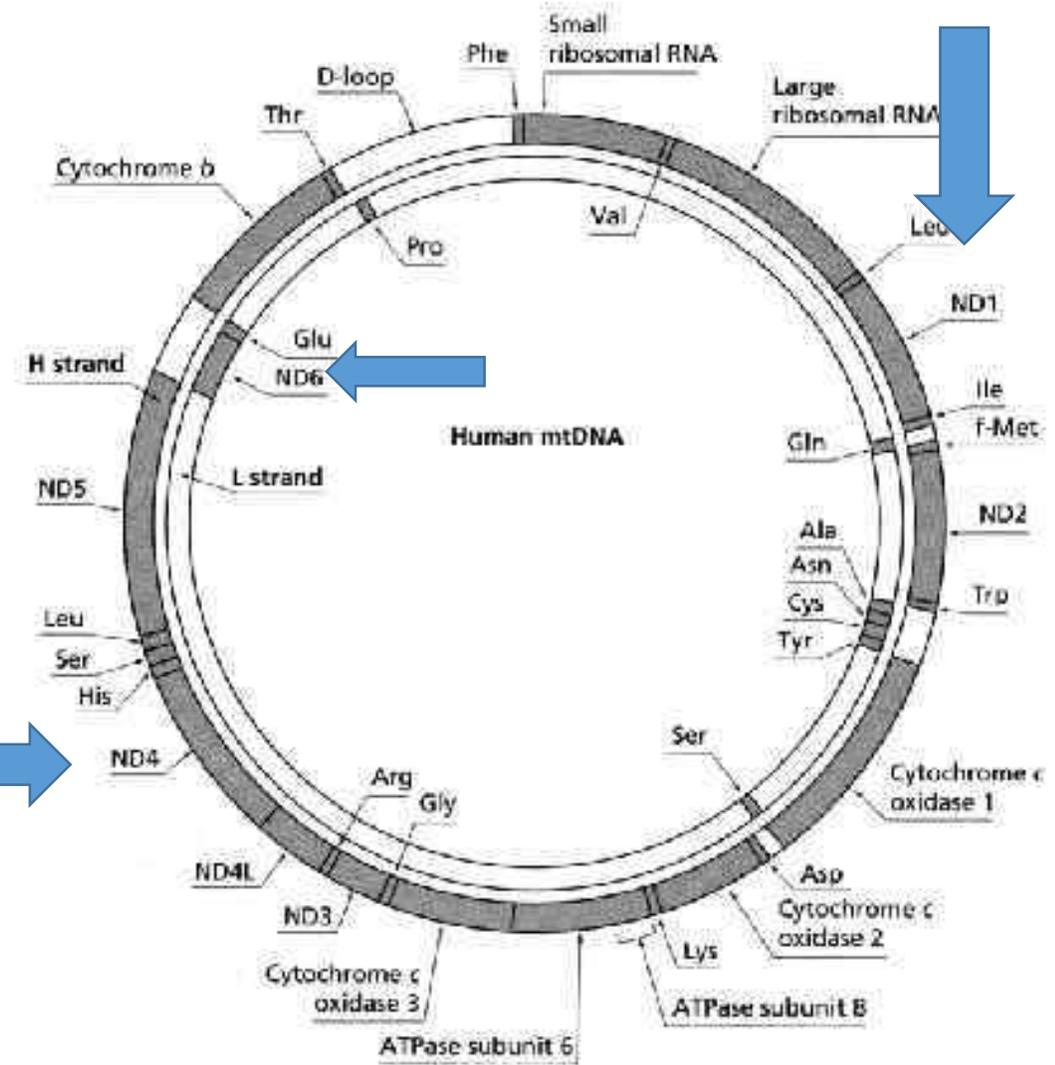
Чаще G11778A (ND4) (гуанин\аденин = аргинин\гистидин)

T14484C (ND6) (тиамин\цитозин = метионин\валин)

G3460A (ND1) (гуанин\аденин = аланин\ треонин)

Изменение в белках, участвующих в переносе электронов дыхательной цепи => нарушение фосфорилирования.

- Гомоплазматическая мутация



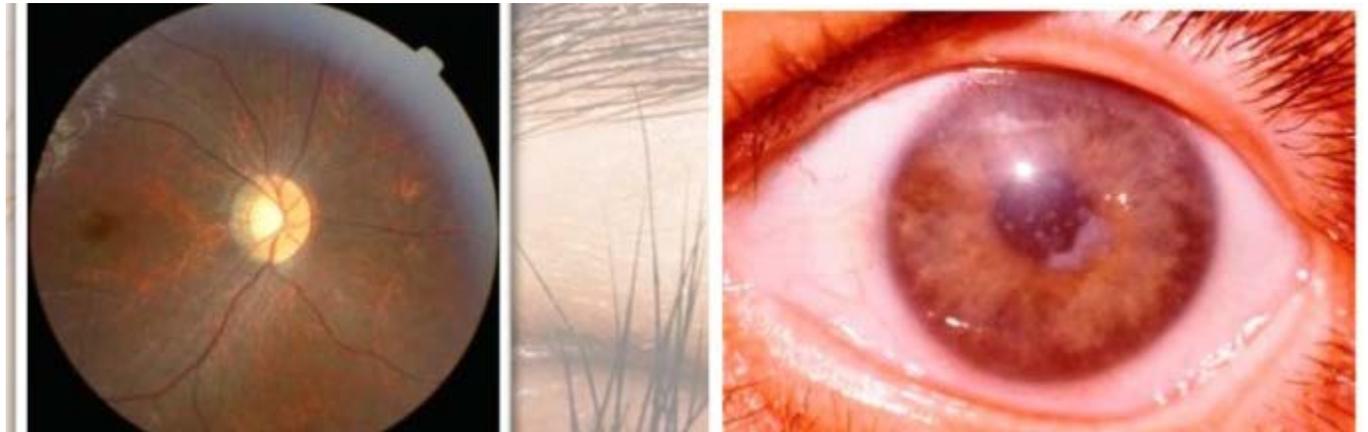
- Наследственная нейропатия зрительного нерва.

Начинается в возрасте 20-40 лет, медленное прогрессирующее течение.

Постепенно начинается ретробульбарная нейропатия, атрофия с вовлечением обоих глаз и нарушением зрения, дегенерация сетчатки.

Также характерны неврологические и психические нарушения: гиперрефлексия, дискоординация, нарушения сердечной проводимости.

Предполагается наличие X-сцепленного фактора.

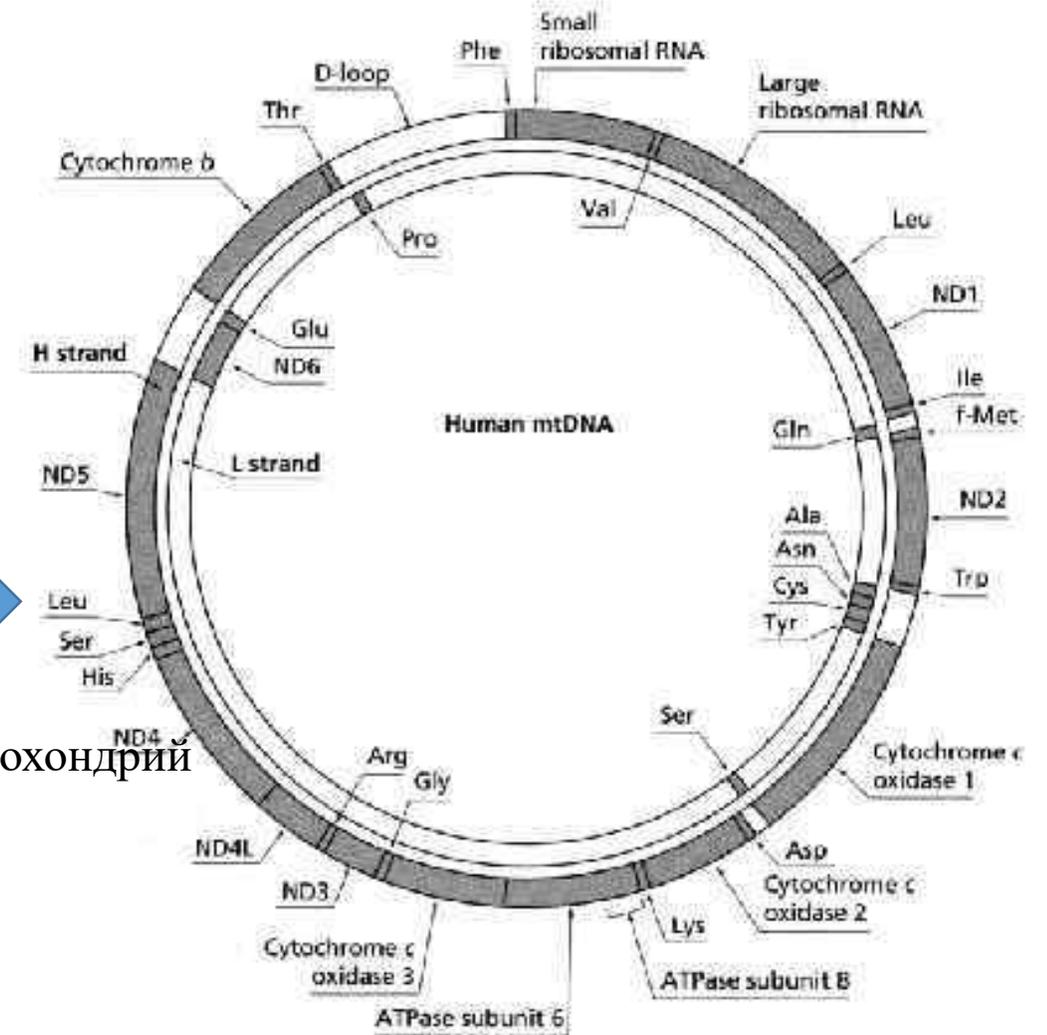


Синдром MELAS

- OMIM - 540000
- Точечная мутация мтДНК
A3243G в лейциновой тРНК (аденин\гуанин)

Нарушается функция переноса остатка лейцина к растущей полипептидной цепочке при переписывании мРНК на рибосомах митохондрий

Мутация только в гетероплазматическом состоянии



Митохондриальная энцефалопатия, лактат-ацидоз, инсультоподобные состояния.

Материнское наследование.

Манифестирует до 40 лет.

- 1) Непереносимость физических нагрузок
- 2) Мигреноподобные боли в голове + тошнота и рвота
- 3) Судороги
- 4) RRF
- 5) Блефароптоз, наружная офтальмоплегия, атрофия зрительного нерва
- 6) Мышечная слабость, боли

Синдром MELAS

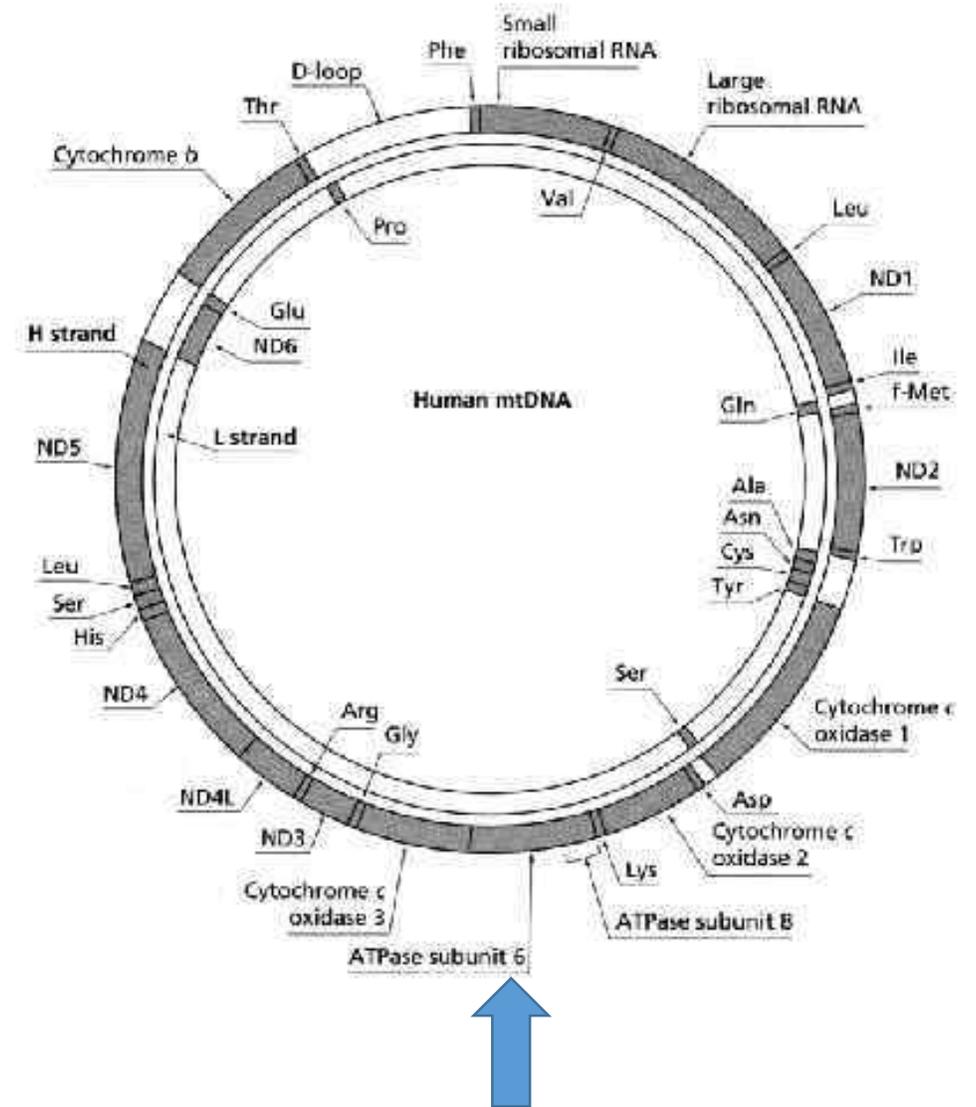


NARP- синдром

OMIM 551500

Точечная мутация в мтДНК в ATPaseб гене в нуклеотиде 8993 (трансверсия тиамин\гуанин)

Это ведет к замене аминокислоты лейцин на аргинин, что приводит к нарушению синтеза АТФ.



Невропатия с атаксией и пигментным ретинитом

Ведущими клиническими симптомами данного заболевания будут атаксия, мышечная слабость, пигментная дегенерация сетчатки по типу "соль с перцем" или макулодистрофия. Другими частыми симптомами болезни являются полиневропатия, эпилептические приступы и нарушение интеллекта.



Если доля мтДНК будет больше 90%,
то клиническое проявление наступит
раньше и симптомы будут тяжелее
(черты синдрома Лея)

- Манифестация болезни – 4-18 лет.
- Для больных характерен низкий рост (изолированный дефицит соматотропина).
- 1) Прогрессирующая офтальмоплегия, пигментная ретинопатия
- 2) мозжечковые расстройства
- 3) умственная отсталость, снижение слуха, судорожный синдром
- 4) нарушение сердечной проводимости
- 5) Сахарный диабет

Синдром Кернса-Сейра



Диагностика митохондриальных болезней

- 1) Анализ венозной крови на ПЦР на делеции и точечные мутации, однако следует учитывать, что для МЗ характерна гетероплазмия, а значит отрицательный анализ не говорит об отсутствии заболевания!
- 2) Далее исследуется мышечный биоптат у взрослых или кожная проба у детей.
 - Проводят гистологию и гистохимию свежей мышцы => выявление «рванных» мышечных волокон при окраске на сукцинатдегидрогеназную активность.
 - Также проводят измерения активности отдельных частей дыхательной цепи (в свежей мышце или культуре фибробластов)
- 3) Иногда дефект выявим при нагрузке – физические нагрузки с замером лактата, ИК или МР спектроскопия

Особенно стоит взять во внимание сочетание таких проявлений:

- 1) Мигрень с мышечной слабостью
- 2) Диабет с глухотой
- 3) Низкорослость с миопатией и инсультоподобными эпизодами
- 4) Сидеробластная анемия и дисфункция панкреас
- 5) Офтальмоплегия и мозжечковая атаксия

Лечение:

вылечить на сегодня невозможно, применяется симптоматическое лечение

- Фармакологический подход:

- повышение эффективности энергетического обмена в тканях (рибофлавин, тиамин, никотинамид, коэнзим Q10, L-карнитин (элькар), препараты кальция и магния, цитохром С, витамин С)

- предупреждение повреждения митохондриальных мембран свободными радикалами антиоксидантами (витамин Е, а-липоевая кислота) и мембранопротекторов.

Дихлорацетат для уменьшения лактоацидоза у больных синдромом MELAS (наиболее успешный).

- Физический: физиотерапия, гимнастика

- Уменьшение соотношения мутантной и нормальной мтДНК

«сдвиг генов»

У некоторых больных с миопатией в сателлитных клетках % ниже мутантной мтДНК, поэтому индуцируется их пролиферация в мышцах, что ведет к корректировке дефекта за счет изменения соотношения мутантных генов.

- Уменьшение количества мутантных молекул мтДНК путем введения фермента рестриктазы, которая избирательно разрушает мутантную ДНК
- Пересадка ядра яйцеклетки в нормальную ЦП из мутантной

Находятся в экспериментальной разработке

Клинические рекомендации:

1. Своевременное лечение лихорадки
2. Избегать больших физических нагрузок
3. Избегать голодания и очень углеводистой пищи
4. Адекватное использование электролитов и жидкости
5. Осторожно с наркозом

Литература:

1. Никитина Л.П., Соловьева Н.В., Максименя М.В., Гомбоева А.Ц. МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ: КРИТЕРИИ И МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ. СООБЩЕНИЕ 3 // Забайкальский медицинский вестник. 2012. № 1. С. 110-116.
2. *Даниленко Н.Г., Давыденко О.Г.* МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ: КЛИНИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ, ОСОБЕННОСТИ НАСЛЕДОВАНИЯ И ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ // Здоровоохранение (Минск). 2010. № 7. С. 32-39.
3. *Никитина Л.П., Аникина Л.В., Соловьева Н.В., Гомбоева А.Ц.* МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ ОТДЕЛЬНЫХ НОЗОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМ. СООБЩЕНИЕ IV // Забайкальский медицинский вестник. 2012. № 2. С. 178-187.
4. *Серебров В.Ю* МИТОХОНДРИИ И МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ // Избранные лекции по общей и частной биохимии. Томск, 2006. С. 202-217.
5. *Никитина Л.П., Гомбоева А.Ц., Соловьева Н.В., Кузнецова Н.С.* МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ ЧАСТЬ I. ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АППАРАТ МИТОХОНДРИЙ // Забайкальский медицинский вестник. 2011. № 1. С. 134-139.