

Mitokondriella sjukdomar

Ulrika von Döbeln

Centrum för Medfödda Metabola Sjukdomar (CMMS)

Rolf Wibom
Nils-Göran Larsson

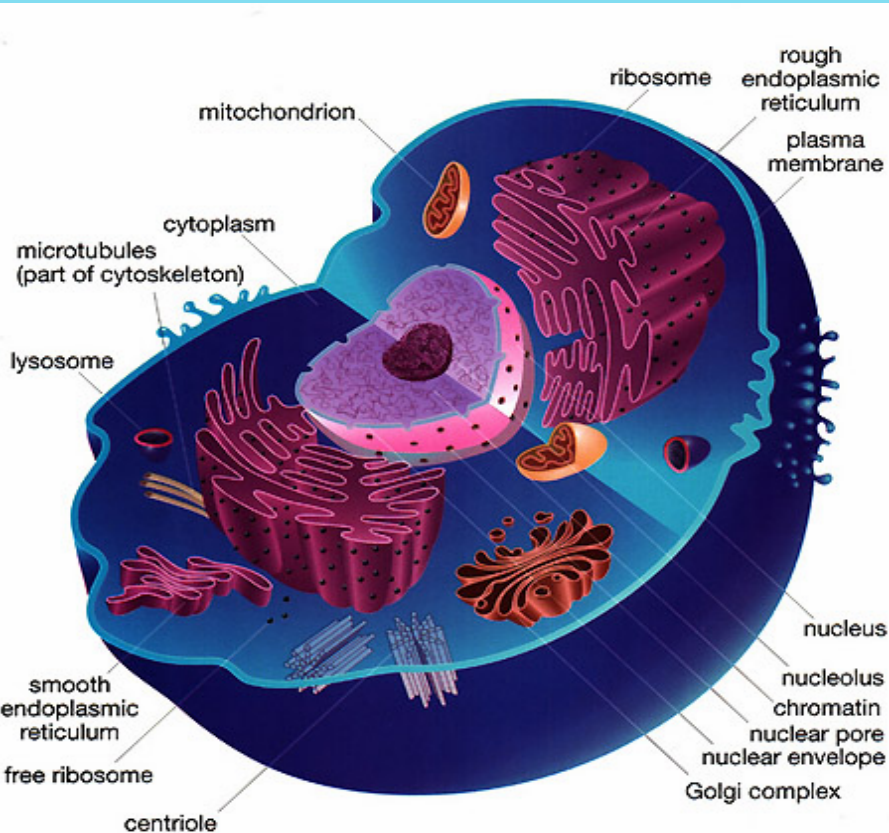
Helene Nilsson

Barnkliniken:
Karin Naess
Gunilla Malm

Patologen:
Inger Nennesmo

Vad försiggår i mitokondrien?

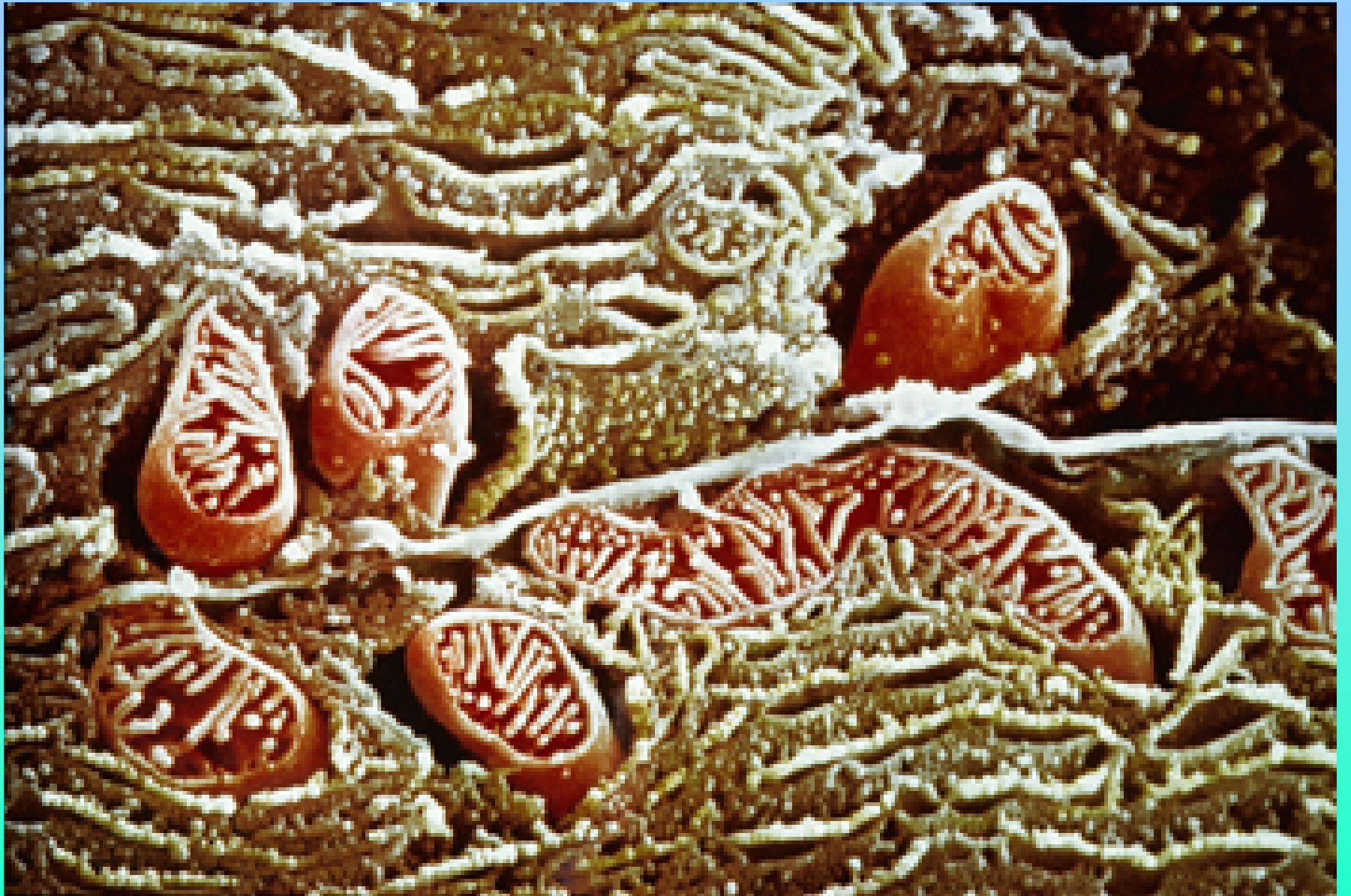
Central funktion i metabolismen - cellens energiverk



1000-100.000/cell

Olika antal i olika celler

Energikrävande organ:
Hjärna, nerver, hörsel
ögon, muskler, hormon-
bildande körtlar, lever,
njuror,

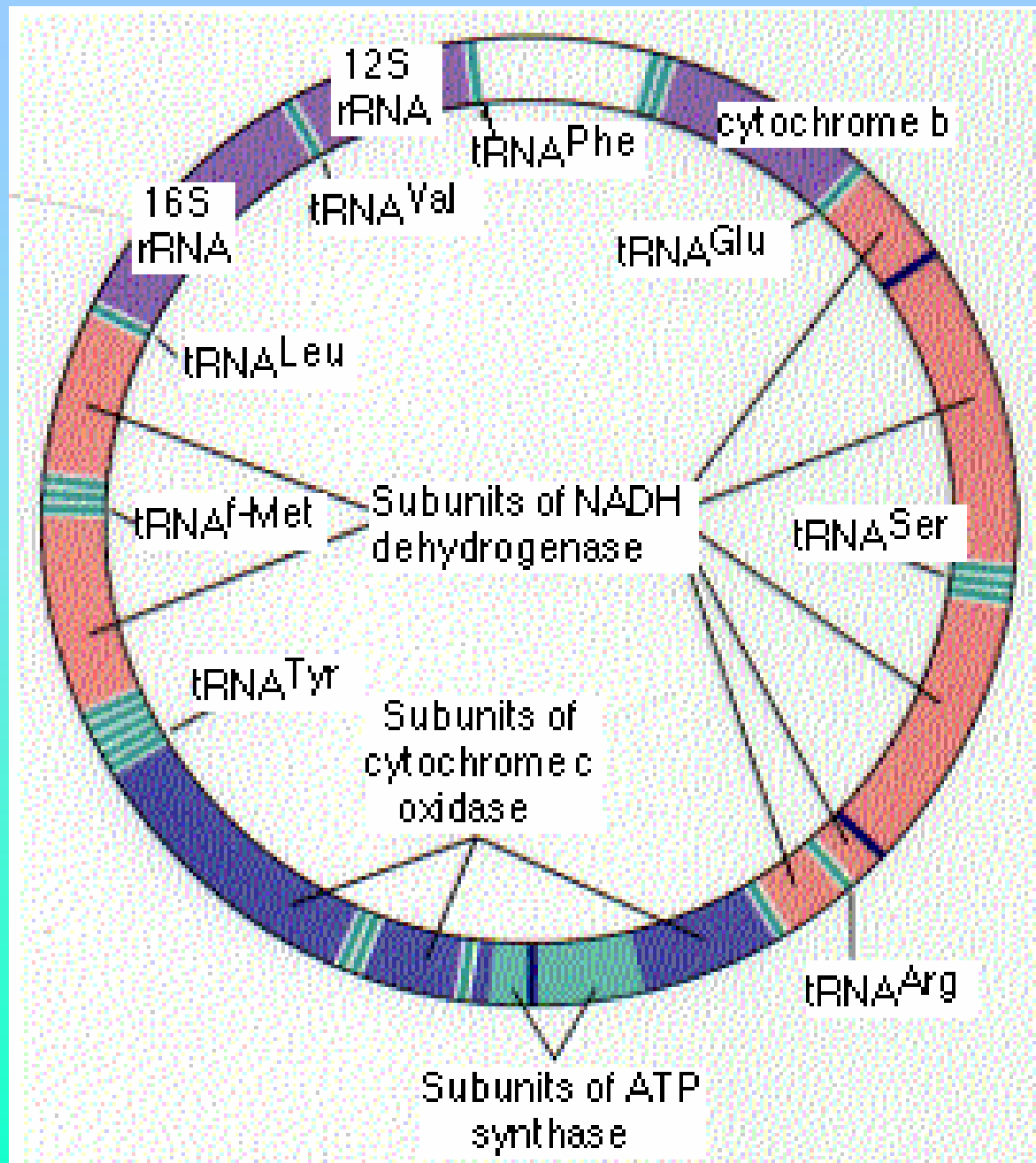


DNA, Arvsanlag, Gener

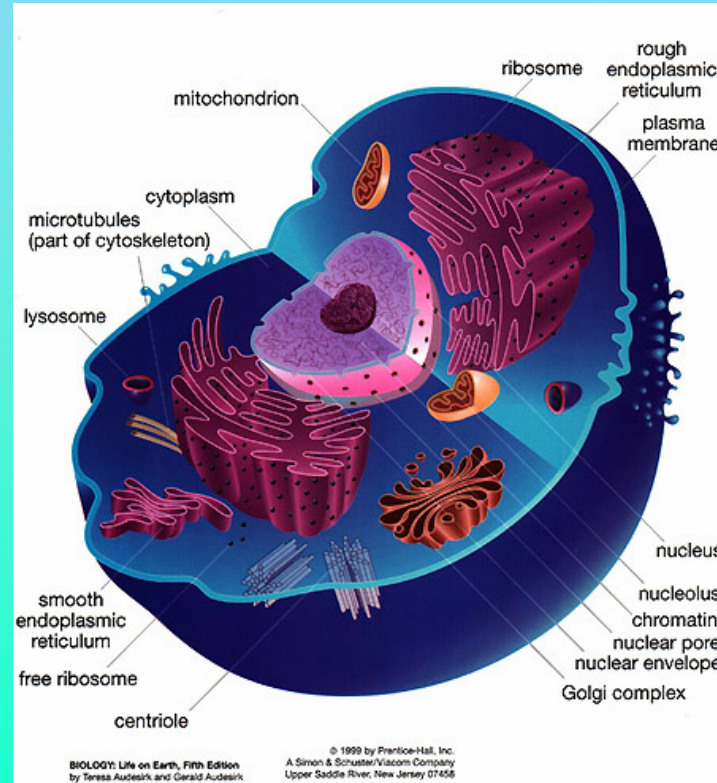
I cellkärnan finns våra arvsanlag (DNA)

Lång dubbeltråd med fyra tecken som kodar för olika proteiner som bygger upp vår kropp och bl.a. utför kemiska reaktioner i cellerna

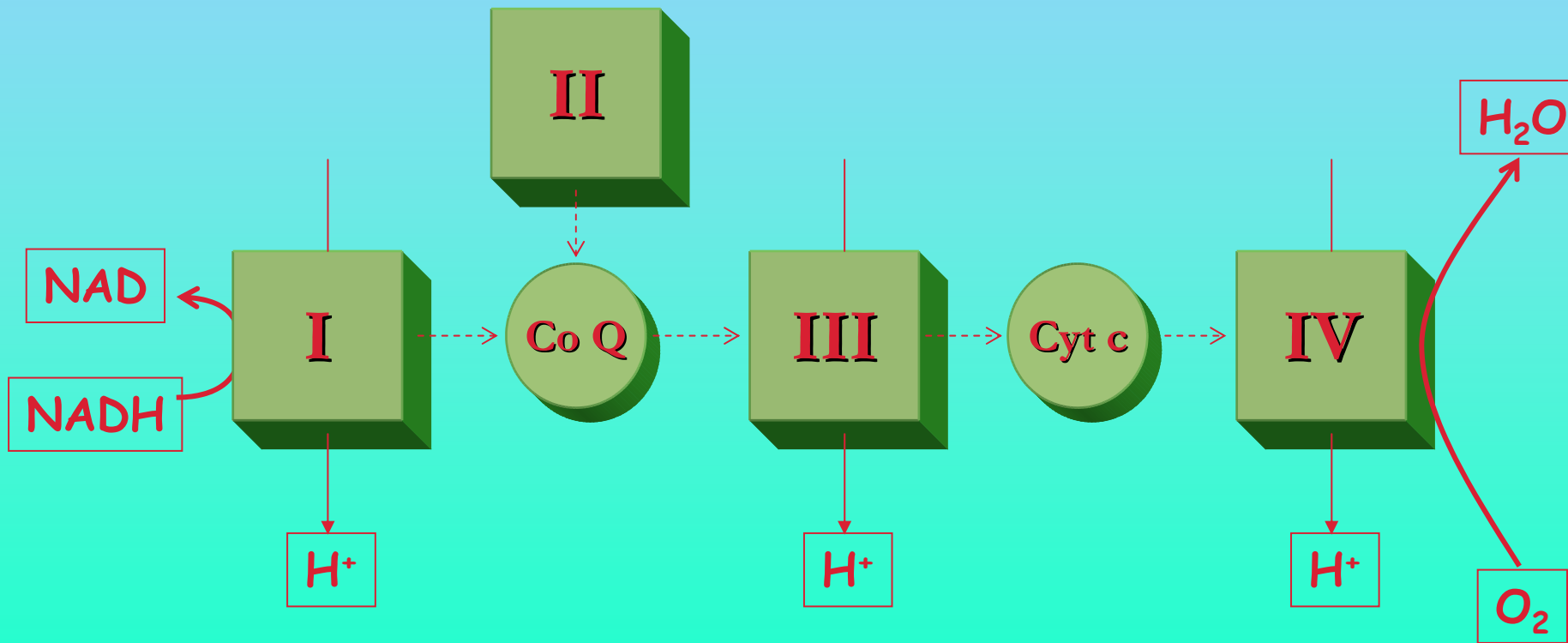
I mitokondrien finns också DNA som har gener som behövs för energibildningen i mitokondrien (mtDNA)



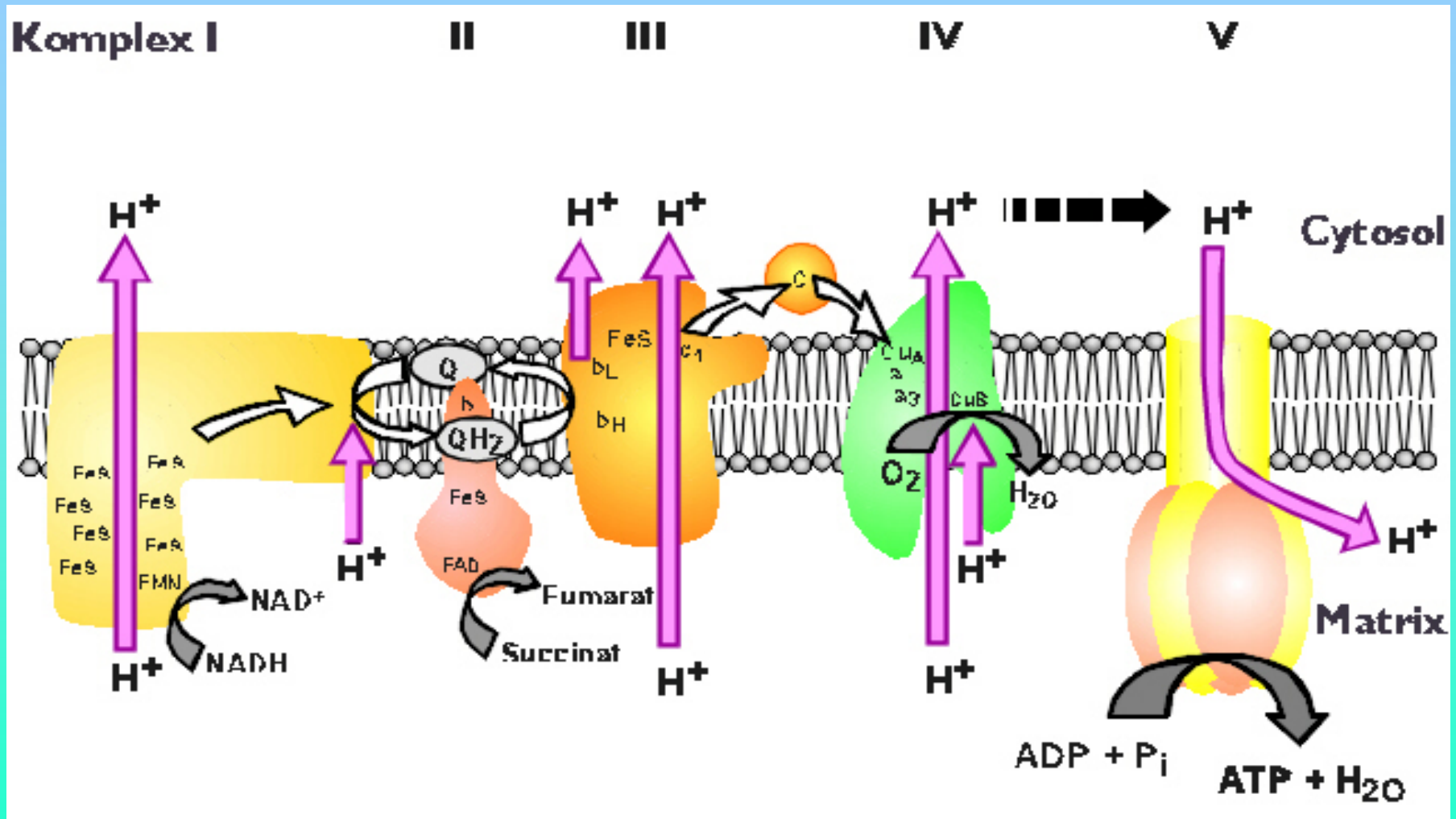
Samspel mellan kärnan, cytoplasman och mitokondrierna



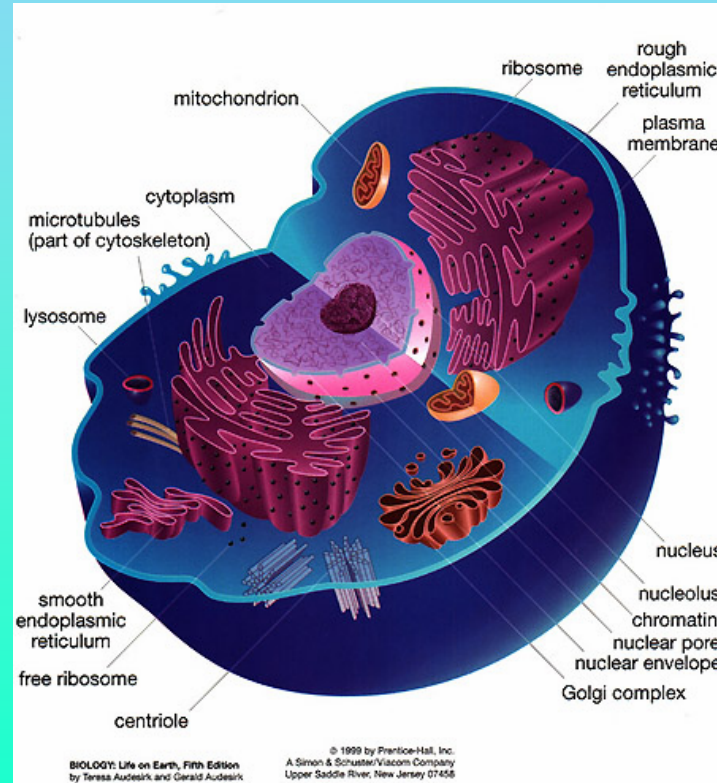
Andningskedjan= elektrontransportkedjan



Elektrontransportkedjan, andningskedjan

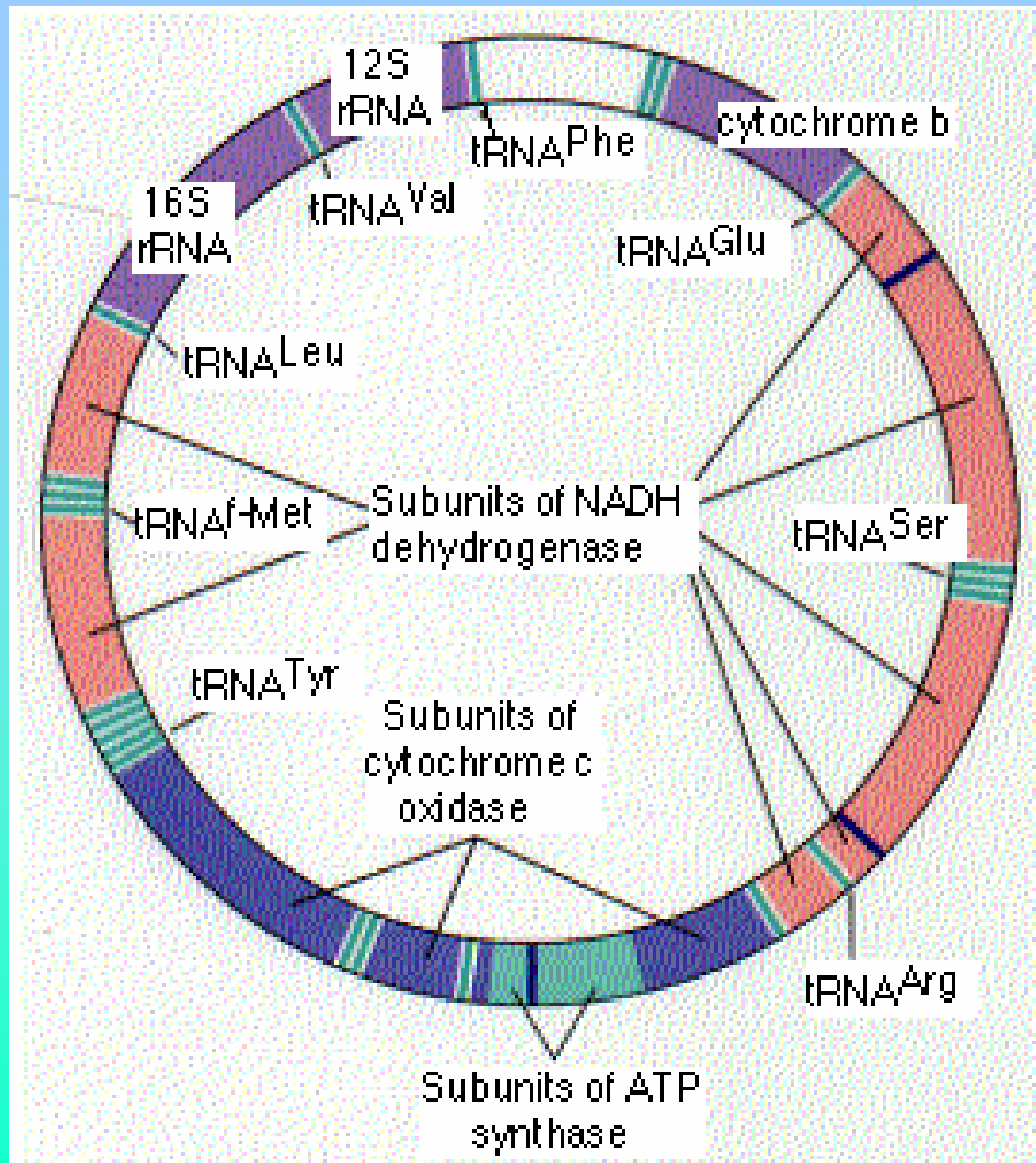


Samspel mellan kärnan, cytoplasman och mitokondrierna



Elektrontransportkedjan

Komplex	Antal subenheter kodade från	
	mt DNA	nDNA
I	7	40-50
II	0	4
III	1	11
IV	3	13
V	2	12-13



Hur får man mitokondriella sjukdomar?

Genom mutationer i nDNA eller mtDNA

Kärnans: Alla vanliga ärftlighetsgångar

Mitokondriens: Ärvs via ägget dvs via modern

Blandning - sporadiska mutationer i mtDNA
- omgivningsfaktorer

Autosomalt recessiv ärftlighet

Mor 

Far 

Ägg



Spermier



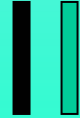
Barn



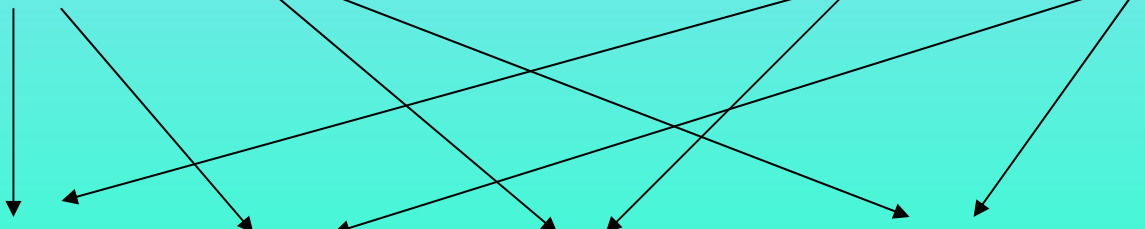
Frisk



Frisk anlagsbärare

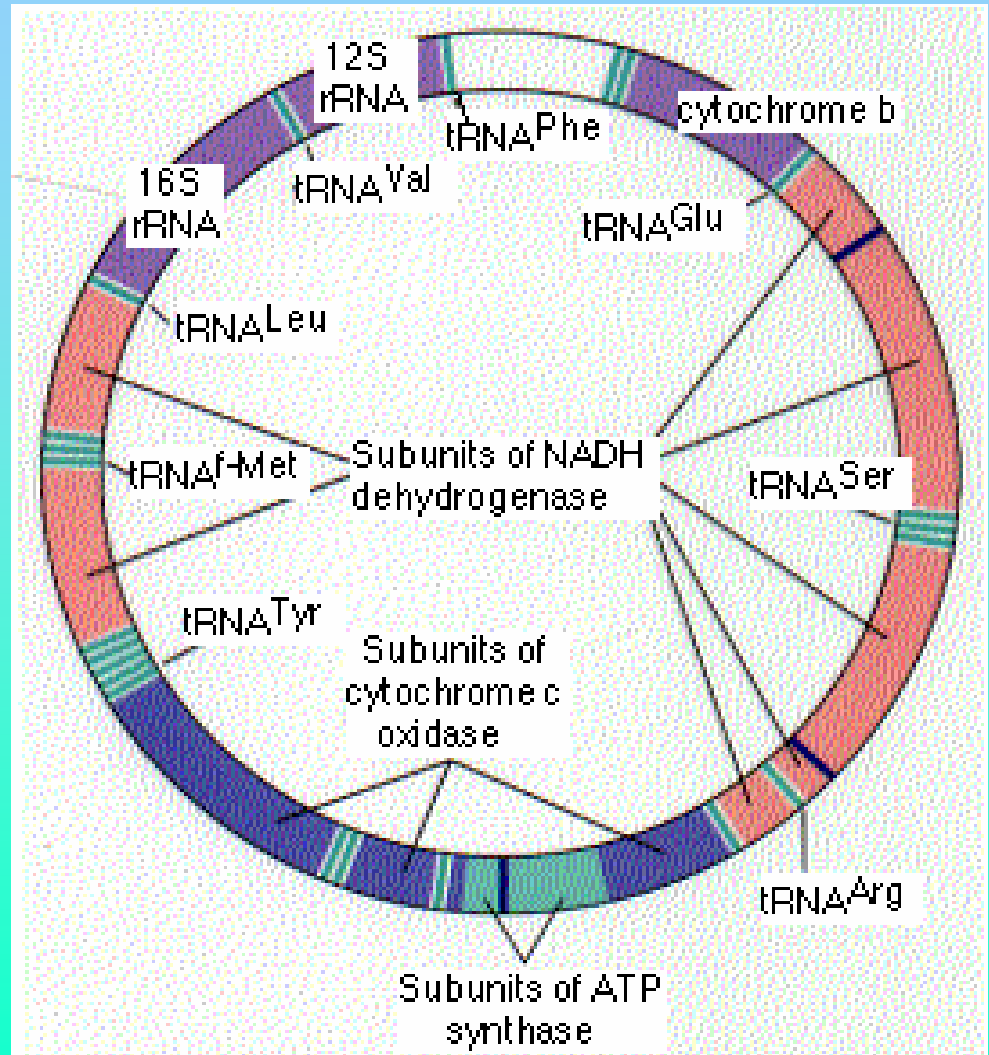


Sjuk



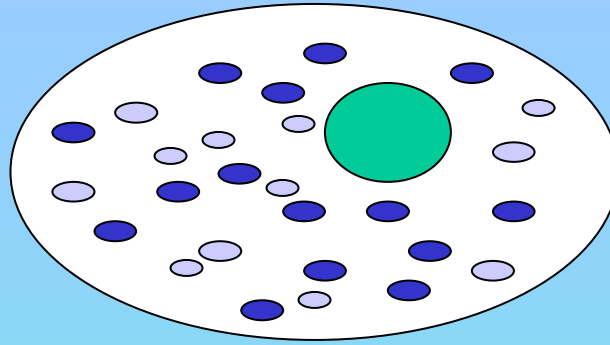
mtDNA ärvs via ägget dvs från modern - pojkar för inte sjukdomen vidare

Det är vanligare att felet är i kärnans DNA

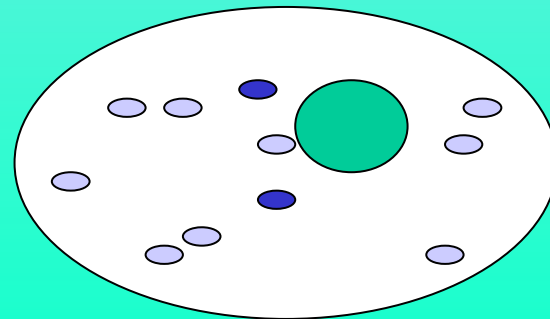
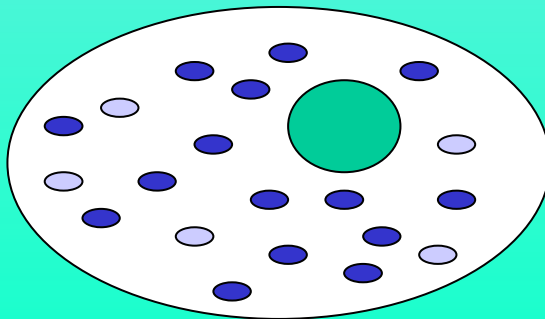
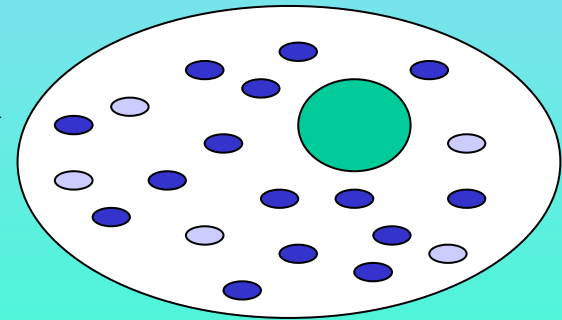
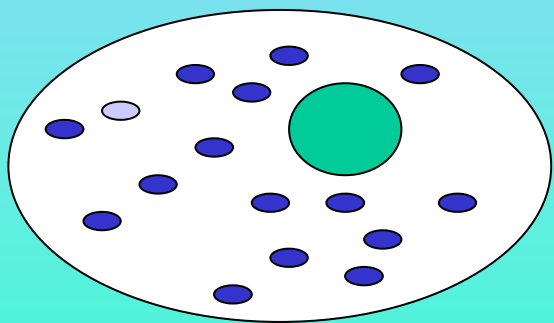


Heteroplasmmi

Cell med en blandning av normalt och muterat mtDNA



Celldelning



Mutationer i kärnans DNA

Gener som kodar för proteiner i andningskedjan

t.ex komplex I

Gener som kodar för ihopsättningsfaktorer

komplex IV: SURF1, SCO1,2, COX10,15

komplex III BGS1L

Gener som ändrar stabiliteten i mtDNA

ANT1, twinkle, polg1, MDS

Gener som kodar för faktorer som är inblandade i bildningen av mitokondrier

Hur utreder vi på laboratoriet?



Undersökningar

B-, Sp-, U-Laktat, flera tillfällen

U-organiska syror, Krebs cykelintermediärer

P-aminosyror, förhöjt alanin

Ev glukosbelastning med mätning av B-laktat och B-glukos och syra-basstatus

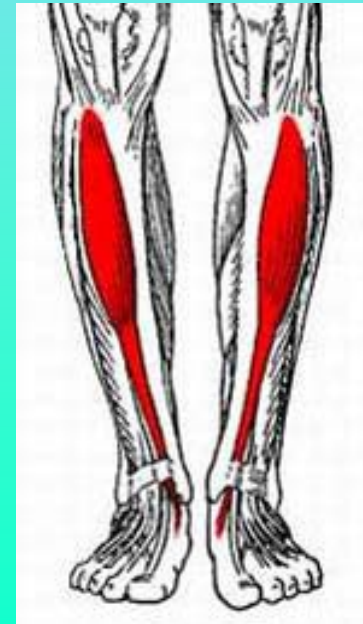
P-Karnitin

Muskelbiopsi

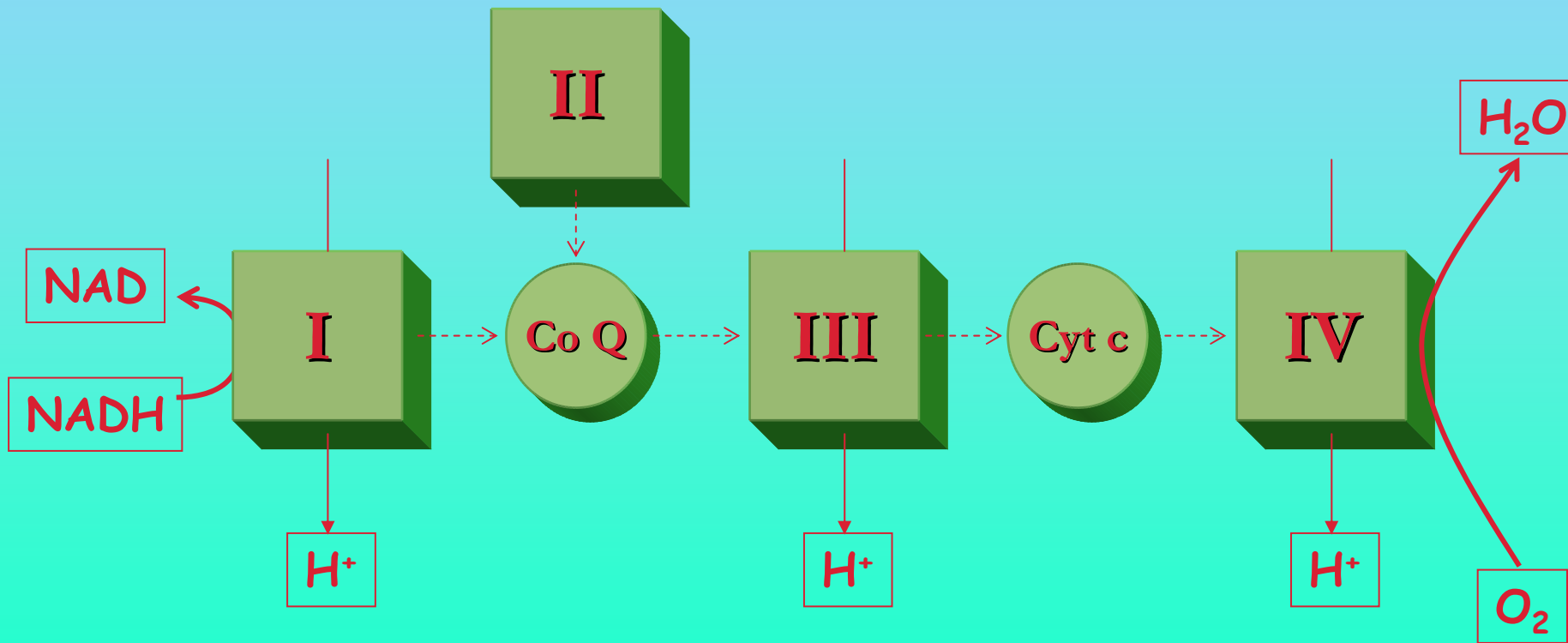
Muskelbiopsi

1. ATP-syntes
2. Enzymkomplexaktiviteter
3. Mikroskopi
4. Mutationsanalyser

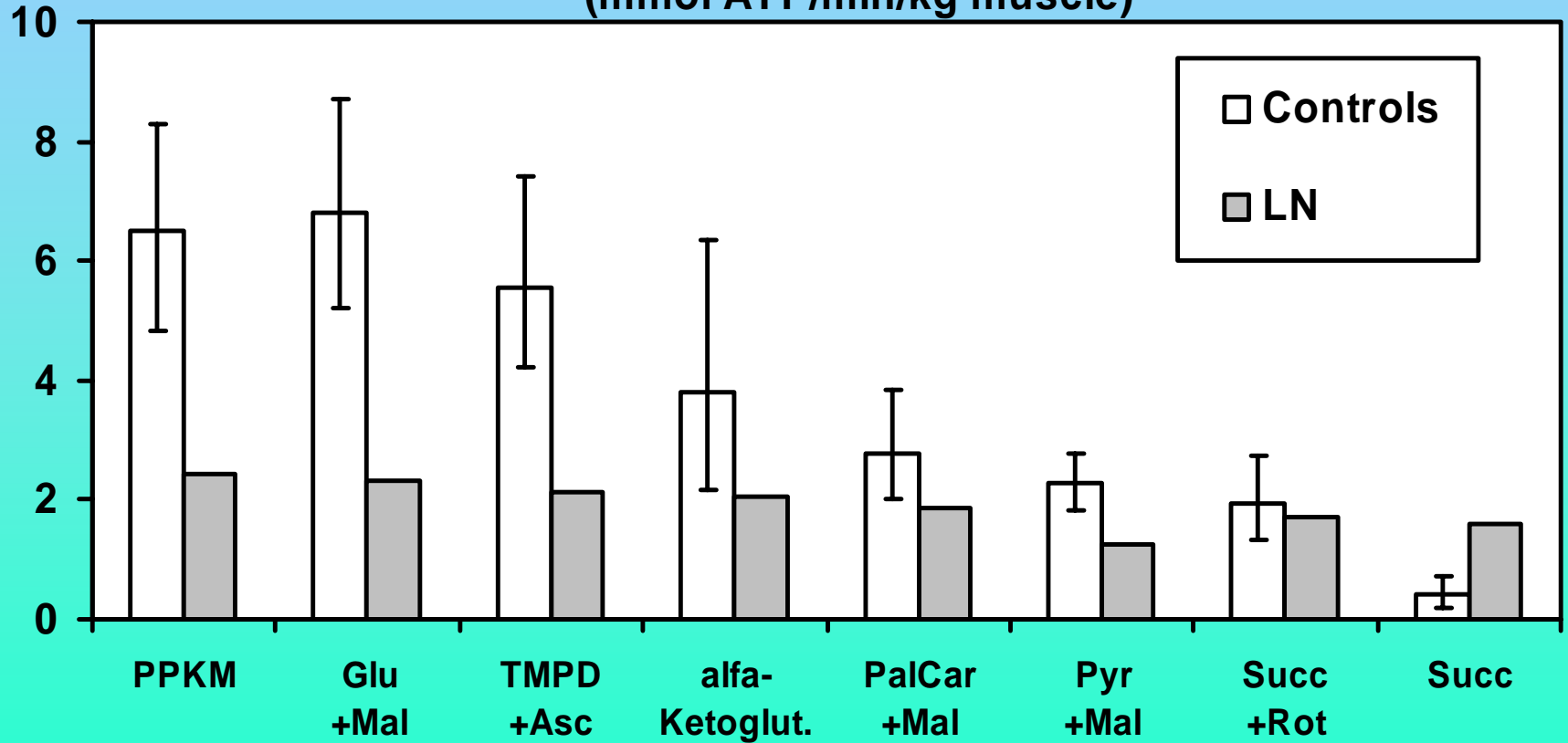
Samtidigt tas en hudbiopsi för odling av fibroblaster



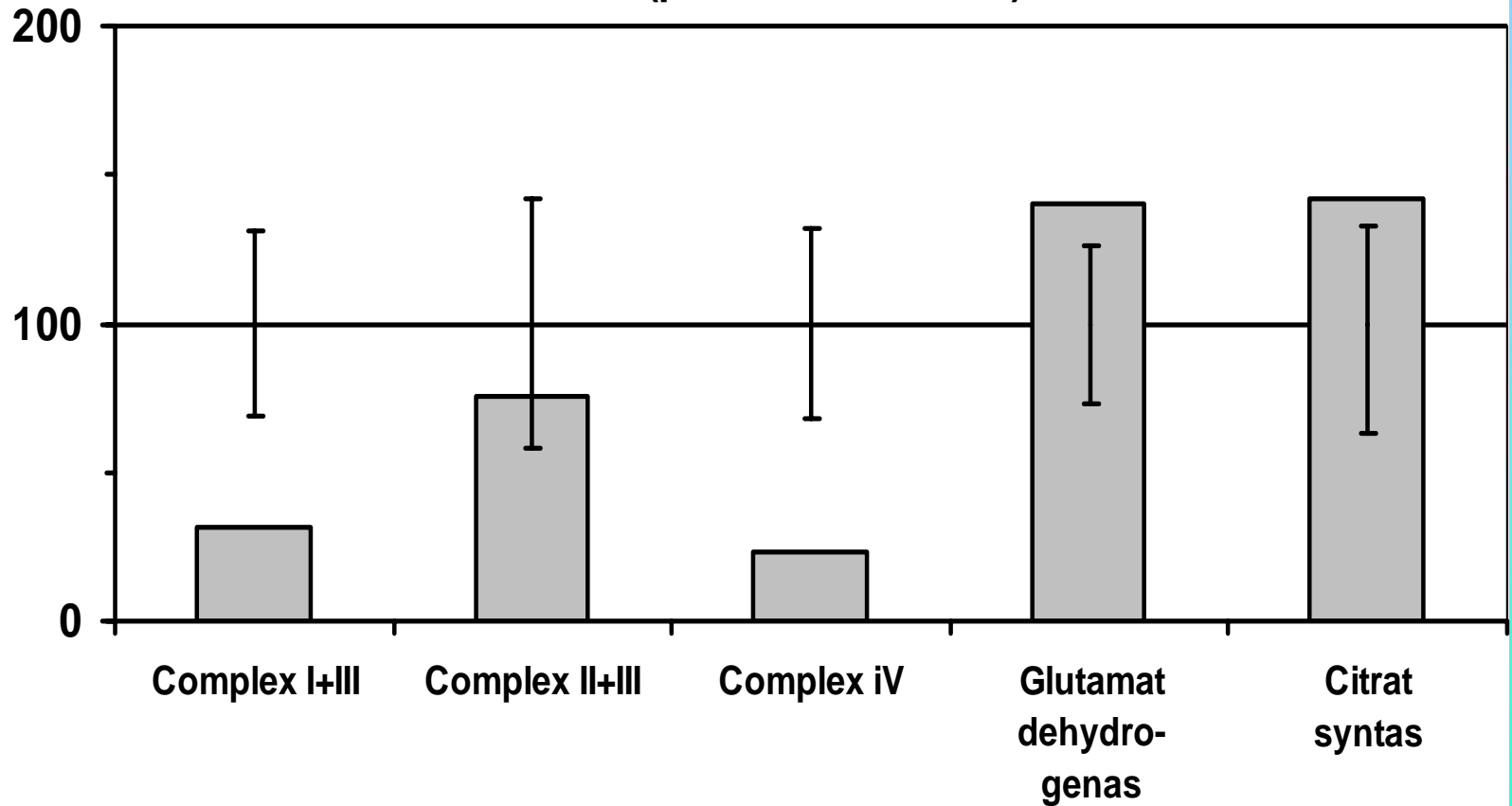
Andningskedjan elektrontransportkedjan



Mitochondrial ATP production (mmol ATP/min/kg muscle)



Mitokondrial enzyme activities (percent of normal)

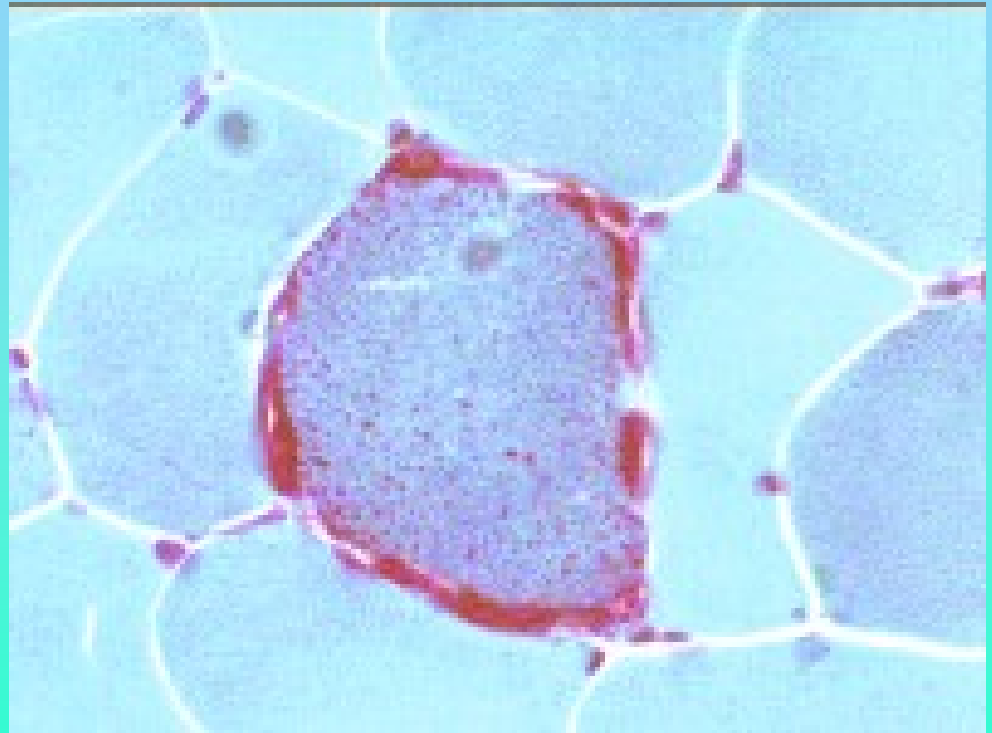


COX-färgning



This is a cryostat section of skeletal muscle stained, by enzyme histochemistry, for the mitochondrial enzyme cytochrome oxidase (COX). Note the complete absence of COX activity in several of the muscle fibers (arrows) indicating abnormal mitochondrial function.

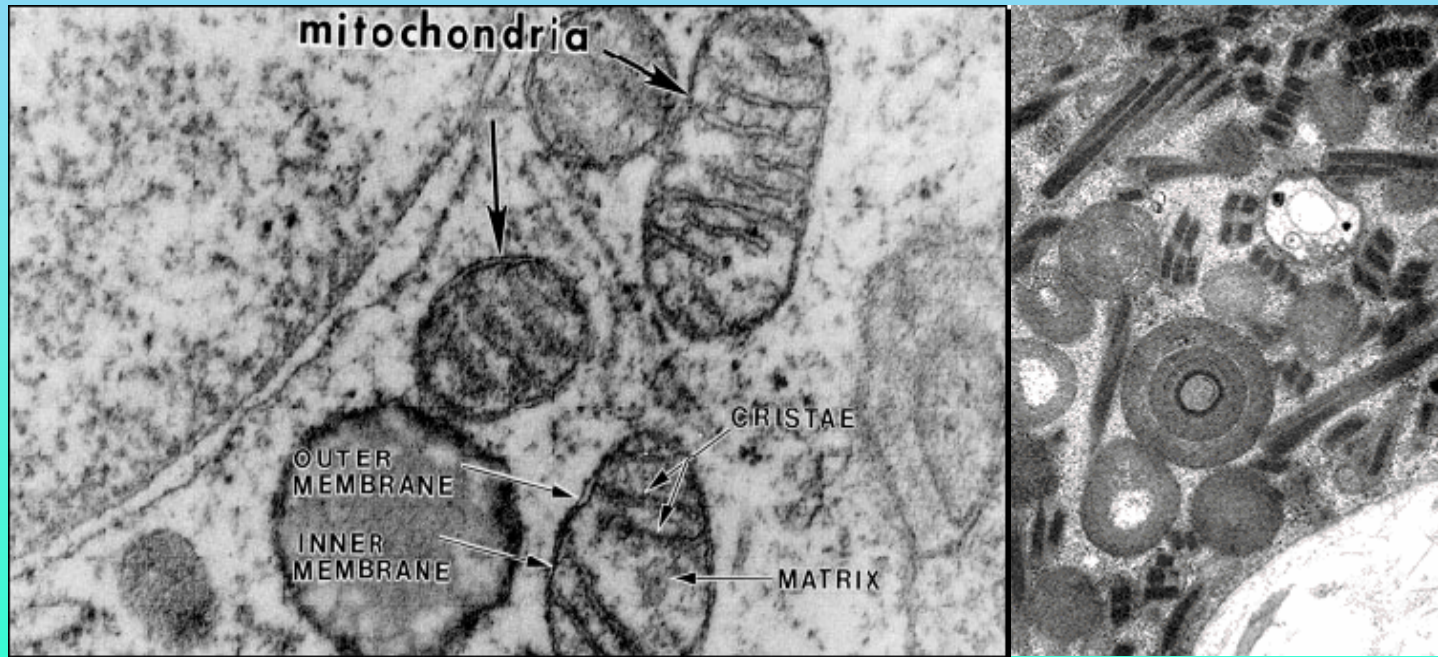
Ragged red fibrer



Elektronmikroskopi

Frisk muskel

Mitokondriellt sjuk



Svår diagnos att säkerställa

Stark misstanke om mitokondriell sjukdom om pat har Muskelsjukdom med engagement av två andra organsystem varav ett kan vara CNS

CNS-sjukdom och engagement av två andra organsystem varav ett kan vara muskel

Multisystemsjukdom (minst tre system) och engagement av muskel eller CNS

Trolig om typiska metabola avvikelser, typiska morfologiska avvikelser i muskel, typiska neuroradiologiska fynd