

Prikaz primera / Case report

HETEROPLAZMIJA – PRIKAZ PRIMERA

HETEROPLASMY – A CASE REPORT

T. Jurjec¹, K. Writzl², M. Žerjav Tanšek³

(1) Zdravstveni dom Vrhnika, Vrhnika, Slovenija

(2) Klinični inštitut za medicinsko genetiko, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

(3) Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

IZVLEČEK

Mitohondrijske bolezni so skupina bolezni, za katere je značilna motnja funkcije mitohondrijske dihalne verige. Izrazijo se z zelo raznolikimi kliničnimi znaki in simptomi. Najbolj običajni so nevrološki simptomi, lahko pa so prizadeti tudi drugi organski sistemi, in sicer izolirano ali v kombinaciji. Vsi mitohondriji vsebujejo 16,6 kilobaznih parov veliko dvojno verižno krožno DNK, ki vsebuje 37 genov. Deduje se skoraj izključno po materi. Vsak mitohondrij ima več molekul DNK, vsaka celica pa ima več sto do tisoč mitohondrijev. Če so vsi mitohondriji identični, gre za homoplazmijo, pojav mutacije v samo nekaterih mitohondrijskih kopijah DNK pa imenujemo heteroplazmija in se lahko nanaša na en mitohondrij (patološke in normalne kopije v enem mitohondriju), na celico (zdravi mitohondriji in mitohondriji z mutirano DNK) ali na tkivo (patološke in zdrave celice). V prispevku predstavljamo primer dojenčice s heteroplazmično patogeno mutacijo in povzemamo zakonitosti mitohondrijskega dedovanja.

Ključne besede: mitohondrijske bolezni, mitohondrijsko dedovanje, Leighov sindrom, sindrom NARP.

ABSTRACT

Mitochondrial diseases are a group of disorders caused by impairment of the mitochondrial respiratory chain. They are expressed with very diverse clinical signs and symptoms. Neurological signs and symptoms are most common, although other organ systems can be affected either in isolation or in combinations. All mitochondria contain a 16.6 kb circular double-stranded DNA fragment that encodes 37 genes. The mitochondrial genome is inherited almost exclusively through the maternal line. Each mitochondrion

contains many molecules of mitochondrial DNA and each human cell contains hundreds to thousands of mitochondria. If all of the mitochondrial DNA are identical molecules, the condition is described as homoplasmy. A mixed population of normal and mutant mitochondrial DNA is called heteroplasmy and this can apply to a single mitochondrion (some pathological DNA copies mixed with normal ones within one mitochondrion), to a cell (healthy mitochondria mixed with mitochondria harbouring mutated DNA) or to specific tissues (pathological cells mixed with healthy ones). A case report of a baby with a heteroplasmic mutation is presented and mitochondrial inheritance is discussed.

Key words: mitochondrial diseases, mitochondrial inheritance, Leigh syndrome, NARP syndrome.

UVOD

Mitochondriji so celični organeli, prisotni v večini telesnih celic, v katerih poteka proces oksidativne fosforilacije, pri katerem nastanejo molekule ATP. Vsaka celica ima stotine do tisoče mitohondrijev. Zgrajeni so iz zunanje membrane, medmembranskega prostora, notranje membrane (ki je zgubana v številne kriste in vsebuje proteine dihalne verige) in matriksa, kjer poteka večina mitohondrijskih reakcij – oksidacija piruvata, Krebsov cikel, oksidacija maščobnih kislin in metabolizem aminokislin (1). Dihalna veriga vsebuje pet encimskih kompleksov. Kompleks I sestavlja 46 podenot, 7 mitohondrijskega izvora. Prejme elektrone iz NADH. Kompleks II je iz 4 podenot, vse izvirajo iz jedrne DNK. Prejme elektrone od sukcinata in jih preda mobilnemu lipidnemu prenašalcu CoQ10, ki jih prenese na kompleks III. Kompleks III vsebuje 11 podenot, le ena od njih pa je kodirana v mitohondrijski DNK (mtDNK). Od tu se elektroni prek proteinskega mobilnega prenašalca citokroma c prenesejo do kompleksa IV, ki je iz 13 podenot, dve enoti sta zapisani v mtDNK. Kompleks V (ATP sintaza) vsebuje 16 podenot, dve izvirata iz mtDNK. Kompleksi I, III in IV črpajo protone iz matriksa v medmembranski prostor in tako tvorijo elektrokemijski protonski gradient, ki je potreben za tvorbo molekul ATP ob prehodu protonov nazaj v matriks preko kompleksa V (1, 2).

Mitohondrijske bolezni so skupina bolezni, za katere je značilna motnja v delovanju mitohondrij-

ske dihalne verige. Izražajo se z zelo raznolikimi kliničnimi znaki. Najbolj običajni so nevrološki simptomi, sicer pa je lahko klinična slika posledica prizadetosti vsakega od organov (miopatija, kardiomiopatija, rabdomioliza, hipotonija, driska, jetrna odpoved, sladkorna bolezen, Fanconijev sindrom, konvulzije, razvojni zaostanek, retinopatija, slepota, ptoza vek, gluhost, žariščni nevrološki znaki, sindrom nenadne smrti dojenčka, letargija, koma). Biokemijske značilnosti vključujejo laktatno acidozo, povečano razmerje med laktatom in piruvatom ter hipoglikemijo, lahko pa tudi povišano ketogenezo, jetrno odpoved, blago povišano vrednost amoniaka in anemijo (3, 4). Laboratorijski izvidi so v času zunaj akutnih presnovnih kriz lahko normalni. MR-spektroskopija pokaže področne zvišane vrednosti laktata in znižane vrednosti N-acetil aspartata, mišična biopsija pa imunohistokemijske in elektronskomikroskopske spremembe. Bolezen dokažemo z merjenjem encimske aktivnosti kompleksov dihalne verige v kulturi kožnih fibroblastov, mišic ali jeter in z genetskim testiranjem (4). Pojavnost mitohondrijskih bolezni je 1:5000 (5). Lahko se izrazijo v kateri koli starosti, vendar se mutacije v mitohondrijski DNK pogosteje izrazijo v zgodnejšem obdobju kot mutacije jedrne DNK (1). Bolezni so običajno napredujoče. Poznamo več kot dvesto mutacij mtDNK (6) in vsak dvestoti človek je nosilec mutacije v mtDNK (7). Mitohondrijske bolezni zaradi mutacij jedrne DNK se lahko dedujejo avtosomno dominantno, avtosomno recesivno ali X-vezano (1).

Jedrna DNK nosi informacije za prenos substrata, oksidacijo substrata, Krebsov cikel, dihalno verigo, spajanje oksidacije s fosforilacijo in mitohondrijski proteinski transport (3).

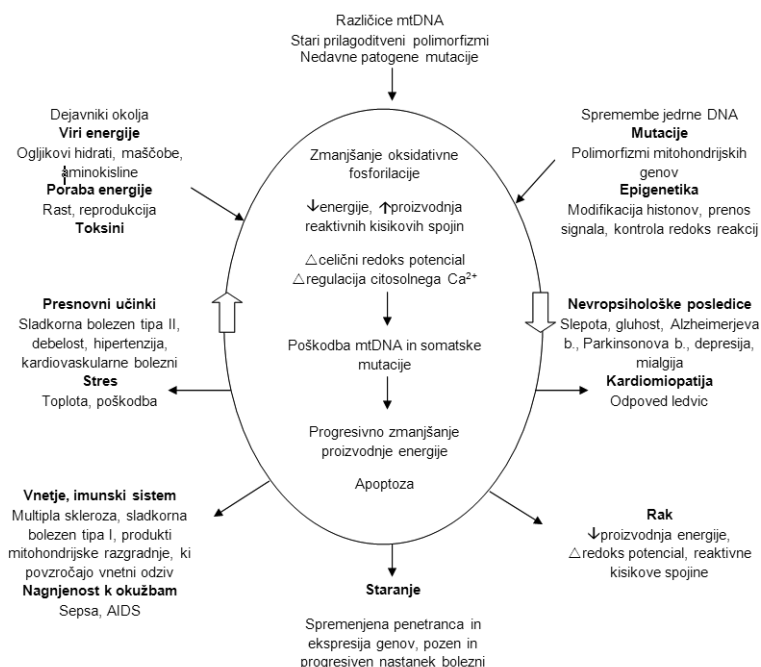
Razlike med jedrno DNK in mtDNK ter značilnosti mitohondrijskega dedovanja

Za razliko od jedrne DNK, ki je diploidna, je mtDNK poliploidna (vsebuje 1–10 identičnih krožnih DNK). Vsebuje 16,6 kb parov. Poleg 13 genov za polipeptidne enote dihalne verige vsebuje mtDNK tudi 22 genov za tRNK in 2 gena za rRNK. Nekateri mitohondrijski trinukleotidi tvorijo drugačne aminokisliline in stop kodone kot tisti v jedrni DNK. MtDNK nima intronov in ima manj popravljalnih mehanizmov (1, 3). Stopnja mutacij je v mtDNK visoka, saj ne vsebuje histonov, zato je več poškodb zaradi prostih radikalov. Pri ljudeh se mtDNK deduje skoraj izključno po materi, oba spola pa sta prizadeta enako. Med oploditvijo spermiji prispevajo 100-krat manj mtDNK kot jajčna celica. Očetovi mitohondriji se razredčijo ob delitvah, nekateri pa so uničeni preko ubikvitinacije. Pri ljudeh je znan le en primer mitohondrijskega dedovanja po očetu, kjer so bili očetovi mitohondriji med vsemi tkivi prisotni le v mišičnih celicah (1, 8). Mutacija *de novo* v materinih gametah lahko prizadene enega potomca, ne pa tudi ostalih. Vsak mitohondrij ima več molekul DNK in vsaka celica ima več sto mitohondrijev. Če so vsi mitohondriji identični, stanje imenujemo homoplazmija. Ta je lahko normalna (divji tip oz. nemutantna homoplazmija) ali vsebuje same mutirane DNK (mutantna homoplazmija) (1, 3). Pojav mutacije le v nekaterih kopijah mtDNK imenujemo heteroplazmija in se lahko nanaša na en mitohondrij (patološke in normalne kopije v enem mitohondriju), na celico (zdravi mitohondriji in mitohondriji z mutirano DNK) ali na tkivo (patološke in zdrave celice). Za heteroplazmijo je značilen učinek praga, kar pomeni, da mora biti v tkivu dovolj veliko število patogenih mutacij, da se bolezen klinično izrazi. Višina praga je odvisna od deleža heteroplazmije in

od tkiva – nižji prag ugotavljamo pri tistih tkivih, ki večinoma uporabljajo oksidativno fosforilacijo za proizvodnjo energije (živčno tkivo, mrežnica, skeletne mišice, srce). Pri večini jasno izraženih kliničnih slik je delež mutirane DNK velik in presega 80 %. Ista mutacija tako lahko povzroči različne klinične slike. Občutljivost tkiva se lahko spreminja tudi s časom pa tudi različne mutacije imajo različno tkivno stabilnost (v levkocitih se npr. delež mutacije z leti zmanjšuje, v mišičnem tkivu pa ne).

Bolj zgodaj v razvoju, ko se pojavi mutacija, večja je možnost, da se razširi po tkivih. Če nastane v že izoblikovanem organizmu, je prizadet le organ, v katerem nastane (7). Za mitohondrije je značilen tudi pojav mitotične segregacije, ko se organeli med mitozo naključno razporedijo med celicama, s čimer se spremeni delež mutirane DNK v celici in lahko preseže prag. V procesu postmitotične replikacije podvojitev mtDNK ni vezana na celični cikel, ampak se lahko podvaja kot odgovor na dražljaj (telesna vadba, večja presnovna potreba). Ob tem lahko pride do prekoračitve praga deleža heteroplazmije in izražanja bolezni (1). Uravnavanje heteroplazmije poteka tudi s fuzijo mitohondrijev. Mitotične delitve in fuzija pa ne potekajo v germinalnih celicah, temveč le v somatskih. Za germinalne celice veljajo določene posebnosti, usmerjene v ohranitev vrste. Tako je v somatskih celicah nagnjenost k homoplazmiji, v germinalnih pa k heteroplazmiji. V oocitih poteka selekcija, saj se mutacije razporedijo tako, da imajo nekatere gamete malo oz. nič mutacij, druge srednje veliko mutacij, nekatere pa veliko mutacij. Zarodne celice in oociti imajo tudi večje število mtDNK kot somatske celice.

Mitofagija prav tako modulira heteroplazmijo, saj mitohondriji z velikim številom mutacij postanejo energijsko neučinkoviti in se z ubikvitinacijo razgradijo. Mitohondrijska DNK kaže tudi evlucijske spremembe. Pri narodih, ki živijo na severu, se je ohranila mutacija, ki poveča delež razklopitve oksidativne fosforilacije od sinteze ATP v mitohondrijih in tako poveča termogenezo (7).



Slika 1. Genetska in fenotipska kompleksnost mitohondrijskega vpliva na nastanek bolezni (7).

Figure 1. Genetic and phenotypic complexities of the mitochondrial impact on diseases (7).

Z dovoljenjem/With permission: Wallace, Douglas & Cold Spring Harbor Laboratory Press

Kompleksnost okolja in genetike vpliva na nastanek mitohondrijskih sprememb, te pa vplivajo na nastanek presnovnih bolezni, degenerativnih bolezni, raka in staranja (Slika 1) (7).

Glede na klinični pomen mitohondrijske mutacije delimo na verjetno patogene, možno patogene ter mutacije neznanega pomena (angl. *of unknown significance*) in nejasnega pomena (angl. *unresolved*); pri slednjih ni mogoče najti genetske povezave z boleznijo preiskovanca (5).

PRIKAZ PRIMERA

Deklica je bila rojena 29-letni materi. Družinska anamneza glede presnovnih motenj je bila negativna. Med nosečnostjo so ugotavljali oligohidramnijo, porod pa je bil zaradi medenične vstave dokončan s

carskim rezom v 37. tednu nosečnosti. Porodna teža je bila 2780 g, dolžina 47 cm, obseg glave pa 34,5 cm. Po rojstvu sta bila prisotna znižan mišični tonus in slabo sesanje. Socialni nasmeh je bil prisoten, brez zvočnega dražljaja pa je bil slabši tudi očesni stik. Ob prvem kontrolnem pregledu v neonatalni ambulanti je slabše pridobivala na teži ob vztrajajoči mišični hipotoniji. Zaradi sistolnega šuma so opravili ultrazvočno preiskavo srca, ki je pokazala ASD tipa secundum in diastolno disfunkcijo desnega prekata. Ob kontrolnem pregledu je bila telesna teža 4230 g ob prisotnosti izrazite hipotonije, metabolne acidoze in povišane vrednosti laktata. Postavljen je bil sum na prirojeno presnovno motnjo. Deklica je bila zato pri starosti dva meseca in pol napotena na nevrološki oddelek Pediatrične klinike Ljubljana. Starši so navajali, da deklica občasno, predvsem po hranjenju, otrdi v telo, postane rdeča v obraz in

težje diha, a je medtem odzivna. V izvidih je bila ponovno prisotna acidoza, izvid organskih kislin v urinu pa je nakazoval možno diagnozo mitohondrijska motnja. Retinografija in vidni izvabljeni potenciali so nakazovali slabo funkcijo čepnic. Uvedeno je bilo zdravljenje z visokimi odmerki vitaminov kompleksa B in antirefluksnimi ukrepi. Spremljana je bila v razvojni ambulanti. Pri starosti pet mesecev in pol je bila sprejeta v EIT KOOKIT zaradi akutne dihalne stiske ob sumu na aspiracijo hrane. Na dan sprejema je imela povišano telesno temperaturo do 38°C. V izvidih sta ponovno izstopali zelo visoka laktacidemija (18,1 mmol/l) ter metabolna acidoza (pH 7,13; BE 18,6; HCO₃ 9,1). Ultrazvočna preiskava glave je pokazala povečano ehogenost v ventralnih delih bazalnih ganglijev obojestransko, doplerska preiskava pa visoke sistolne in diastolne hitrosti pretokov. Rezišenčni indeks je bil nizek. V nevrološkem statusu je bila vidna huda generalizirana hipotonija, kitni refleksi so bili neizzivni, Babinski desno pa v ekstenziji. Izvidi EEG so pokazali sumljivo epileptiformno aktivnost predvsem senčno, pogosteje levo. Zaradi vztrajajočega epileptičnega statusa je prejela natrijev tiopental v trajni infuziji, po katerem so krči izzveneli. Ob sumu na Leighov sindrom je bila opravljena biopsija skeletne mišice za imunohistokemijo. Aktivnosti nekaterih encimov oksidativnega metabolizma so pokazale spremembe, sumljive za mitohondrijsko citopatijo, zato je bila kasneje narejena še biopsija kože za osamitev in kulturo fibroblastov, ki so bili poslani v referenčni laboratorij za diagnosticiranje mitohondrijskih bolezni na Nizozemskem zaradi natančne določitve mesta motnje v dihalni verigi mitohondrijev. Uvedeno je bilo zdravljenje z visokimi odmerki vitaminov, ki so znani kot koencimi v encimski poti dihalne verige in se uporabljajo pri zdravljenju mitohondrijskih bolezni, omejen je bil vnos glukoze in uvedena ketogena dieta. Tudi izvidi magnetnoresonančne preiskave (MRI) glave so pokazali spremembe, značilne za Leighov sindrom. Na sekvenci T2 je bil zvišan signal v področju lentiformnih jeder, v ventralnem delu talamusa obojestransko, ob zgornjem delu akvedukta, v področju

kaloznega korpusa, substance nigre obojestransko, dorzalnem ponsu ter ob zgornjih cerebelarnih pedunklih, v globoki beli možganovini obojestransko frontalno in ob okcipitalnih rogovih stranskih ventriklov, prisotne pa so bile tudi cistične spremembe v področju lentiformnih jeder na sekvencah FLAIR in T1, na sekvenci DWI pa restrikcija difuzije. MR-spektroskopija je pokazala za mitohondrijske bolezni značilno znižane vrednosti N-acetil aspartata in zvišane vrednosti laktata, predvsem v področju bazalnih ganglijev. Med bolnišničnim zdravljenjem je pri deklici dvakrat prišlo do presnovnega poslabšanja s hudo metabolno acidozo, v zadnji metabolni krizi pa je deklica umrla. Obdukcijski izvid je pokazal spremembe v elektronski mikroskopiji vzorca jeter: pomnožene žolčne vode, v citoplazmi številne mitohondrije s propadajočimi kristami ali brez krist z velikimi intramitohondrijskimi granulami, trigliceridne kapljice, blago razširjena portalna polja in pomnoženo vezivo. Nevropatološki pregled možganov je pokazal subakutno nekrotizirajočo encefalopatijo – Leighov sindrom.

Pri deklici so podatki iz anamneze, klinični potek bolezni in rezultati opravljenih preiskav (oligohidramnij, znižan mišični tonus, laktatna metabolna acidoza, izvid organskih kislin v urinu, izvid retinografije in vidnih izzvanih potencialov, epileptični status, izvid biopsije skeletne mišice, MRI in MR-spektroskopije) pokazali motnjo v mitohondrijskem metabolizmu. Izvid biokemijske preiskave aktivnosti kompleksov encimov respiratorne verige v kulturi fibroblastov sprva ni dal dokončnega odgovora, saj so bile encimske aktivnosti vseh kompleksov v normalnem referenčnem območju, kar pa ne izključuje mitohondrijske bolezni. Prav zaradi pojava heteroplazmije je namreč vzorec, ki ga preiskujemo, lahko normalen in brez izražene bolezni.

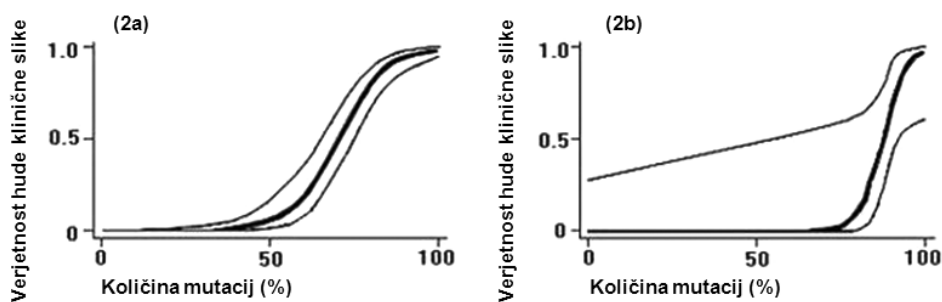
Za dokončno potrditev bolezni je bila tako potrebna molekularna analiza mtDNK, ki je pri deklici pokazala prisotnost mutacije m.08993T>G (p.Leu156Arg) v genu *MT-ATP6* za podenoto 6 mitohondrijske ATP sintaze v V. kompleksu dihalne verige.

Mutacija je bila prisotna v vseh analiziranih mitohondrijih (mutantna homoplazmija) in je bila opredeljena kot vzrok dekliničnih težav, saj v tem deležu prizadetih mitohondrijev pričakujemo klinično sliko Leighovega sindroma. Ugotovljena je bila še varianta m.01640A>G v genu za tRNK-Val, ki najverjetneje ni patogena. Genetski izvid je torej potrdil prisotnost mutacije mtDNK, ki je že bila opisana kot vzrok bolezni in objavljena kot vzročna mutacija za sindrom NARP oziroma Leighov sindrom.

RAZPRAVLJANJE

Leighov sindrom in sindrom NARP (angl. *neuropathy, ataxia, retinitis pigmentosa*) sta del spektra nevrodegenerativnih bolezni zaradi motnje mitohondrijske proizvodnje energije. Znaki Leighovega sindroma se pojavijo med tretjim in dvanajstim mesecem starosti z značilnim zaostankom v gibalnem in duševnem razvoju. Večina bolnikov umre do 3. leta starosti zaradi dihalne ali srčne odpovedi. Za sindrom NARP je značilna proksimalna nevrogena mišična šibkost s senzorno nevropatijo, ataksijo in pigmentno retinopatijo. Simptomi se pojavijo v zgodnjem otroštvu. Diagnozo postavimo klinično ter s slikovnimi, biokemijskimi in molekularnogenetskimi preiskavami. Ob sumu na Leighov sindrom

opravimo molekularno analizo mitohondrijskega genoma v mišičnih celicah ali fibroblastih, ob zelo tipičnem kliničnem poteku pa kar usmerjeno testiranje glede prisotnosti mutacij v genih mtDNK, katerih mutacije so najpogostejši vzrok opisane klinične slike. Za analizo so bolj kot fibroblasti primerne mišične celice, saj je mutacija prisotna v večjem številu. Prav tako je pri otrocih mutacija v velikem številu prisotna v levkocitih, pri odraslem pa se število mutacij v levkocitih s starostjo zmanjšuje. Gen *MT-ATP6* je edini gen, ki z mutacijo povzroča sindrom NARP, opisujejo pa tudi dve različni točkovni mutaciji na nukleotidu 8993, ki se kažeta kot zamenjava levcina z argininom (m.8993T>G; p.Leu156Arg) ali s prolinom (m.8993T>C; p.Leu156Pro). Mutacija p.Leu156Arg, ki jo je imela naša bolnica, je bistveno pogostejša. Isti mutaciji lahko povzročita tudi klinično sliko Leighovega sindroma, odvisno od deleža mutacij v celicah. Osebe z m.8993T>G pod 60 % nimajo simptomov ali le blago pigmentno retinopatijo, pri deležu mutacij med 70 % in 90 % imajo fenotip NARP, pri deležu mutacij nad 90 % pa klinično sliko Leighovega sindroma. Mutaciji (m.8993T>G) in (m.8993T>C) sta posebni v tem, da imata glede na ostale mitohondrijske mutacije najbolj močno povezavo genotip-fenotip, saj njuno izražanje ni tako odvisno od vrste tkiva in starosti. Tudi razmerje med količino mutacij in klinično sli-



Slika 2. Verjetnost hude klinične slike za posameznika z mutacijo mitohondrijske DNK m.8993T>G (Slika 2a) ali m.8993T>C (Slika 2b) glede na količino mutacij (9).

Figure 2. Estimated probability of a severe outcome for an individual with the mtDNA m.8993T>G (Figure 2a) or m.8993T>C (Figure 2b) variant, based on the mutant load of the individual (9).

ko je stabilno, kar prikazujemo na Sliki 2a in Sliki 2b (9–11).

Mutacijo, ki jo je imela naša deklica (p.Leu156Arg), so prvič opisali leta 1990 pri več članih družine z znaki sindroma NARP (12). Zaradi ugotavljanja izvora ugotovljene spremembe in morebitne prisotnosti patološke mutacije pri materi so opravili tudi ciljano gensko analizo pri materi, ki je potrdila prisotnost patogene mutacije m.08993T>G v mtDNK levkocitov v ocenjenem deležu 24 % mitohondrijev. Mati je tako nosilka mutacije in je klinično zdrava, saj ne presega praga heteroplazmije, ki bi povzročala klinično sliko (več kot 60 % mutantne heteroplazmije).

Genetsko preiskavo so kasneje opravili tudi pri klinično zdravi sorojenki, ki se je rodila dve leti in pol za našo bolnico. Analiza mtDNK iz krvi je pokazala homoplazmično obliko nepatogene variacije m.01640A>G, medtem ko mutacije, ugotovljene pri naši bolnici, preiskava pri sorojenki ni pokazala. S selekcijo mutacije v oocitih je bila patogena mutacija potrjeno prenesena na prvo hčerko, na drugo pa ob odsotnosti mutacije v levkocitih glede na značilnosti povezave genotip-fenotip pri opisani mutaciji zelo malo verjetno. Družina je opravila genetsko svetovanje ter pridobila informacije o dedovanju in možnih oblikah prenatalnega diagnosticiranja, ki pa ima vseeno omejitve glede na prisotnost heteroplazmije v različnih tkivih.

Zdravljenje mitohondrijskih bolezni je podporno, pomembno pa je redno oftalmološko, nevrolško in kardiološko sledenje. Izogibati se je potrebno nekaterim zdravilom, kot so valproat, barbiturati, anestetiki in dikloracetat. Kot podporno zdravljenje služi antioksidantni mitohondrijski koktajl (CoQ10, L-karnitin, tiamin, riboflavin, vitamin K3, folat, lipoična kislina, vitamin E, vitamin C, selen, kreatin), ki glede na izsledke raziskav lahko poveča proizvodnjo energije in zmanjša količino prostih radikalov (13). Novi terapevtski poskusi vključujejo raziskovalno zdravljenje s strukturno spremenjeno mole-

kulo CoQ10, t. i. CoQ10-EPI-743, ki ima izrazito močnejše antioksidativno delovanje. Pojavljajo se tudi raziskave o možnosti genskega zdravljenja za znižanje obremenitve z mutirano DNK z endonukleazami, ki selektivno uničijo samo mutirano mitohondrijsko DNK (11).

Možno je tudi preimplantacijsko diagnosticiranje, ki omogoča analizo prisotnosti mutacije v stadiju blastociste in izbiro zarodka z zelo nizko oz. nično vsebnostjo mutirane mtDNK za postopek oploditve *in vitro* (IVF). Uvajajo tudi postopek t. i. jedrnega prenosa (*angl.* three parent IVF), pri katerem jedro iz neoplojene jajčne celice bodoče nosečnice z mutacijo mtDNK prenesejo v donorsko jajčno celico z odstranjenim jedrom (9). Jedrni prenos je v preteklem letu že odobrila etična komisija v Veliki Britaniji (14).

ZAKLJUČEK

Heteroplazmija s svojimi značilnostmi onemogoči natančno napoved izražanja bolezni in pomembno ovira natančnejše genetsko svetovanje staršem. Razmerje med genotipom in fenotipom je težko napovedati, saj je odvisno od vrste in izvora mutacije (mitohondrijska DNK ali jedrna DNK), tkiva, količine mutacije, starosti in okolja. Pri večini jasno izraženih kliničnih slik je delež mutirane DNK velik in presega 80 %. Večina mitohondrijskih bolezni se izrazi v otroštvu in ima napredujoč potek.

LITERATURA

1. The Metabolic and molecular bases of inherited disease. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. 8th edition. New York: McGraw-Hill; 2001. 2454-7.
2. Scott DA, Lee B. The Human Genome. In: Kliegman RM, Stanton BF, Geme III JW, Schor NF, Behgman RE. Nelson textbook of pediatrics. 19th ed. Philadelphia: Elsevier; 2011: 588-91.

3. Johnston MV. Encephalopathies. V: Kliegman RM, Stanton BF, Geme III JW, Schor NF, Behgman RE. Nelson textbook of pediatrics. 19th ed. Philadelphia: Elsevier; 2011: 2896-909.
4. Munnich A. Defects of the respiratory chain. V: Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, eds. Inborn metabolic diseases. 4th ed. Berlin: Springer Verlag; 2006: 197-208.
5. Taylor RW, Pyle A, Griffin H, Blakely EL, Duff J, He L et al. Use of Whole Exome Sequencing to Determine the Genetic Basis of Multiple Mitochondrial Respiratory Chain Complex Deficiencies. *JAMA* 2014; 312: 68-77. Dosegljivo na: <http://jama.jamanetwork.com/issue.aspx?journalid=67&issueid=930449>.
6. Wong LJ. Pathogenic mitochondrial DNA mutations in protein-coding genes. *Muscle Nerve* 2007; 36: 279-93. Dosegljivo na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17503499>.
7. Wallace DC, Chalkia D. Mitochondrial DNA Genetics and the Heteroplasmy Conundrum in Evolution and Disease. *Perspectives in Biology* 2013; 1: 5. Dosegljivo na: <http://cshperspectives.cshlp.org/content/5/11/a021220.full>.
8. Bromham L, Eyre-Walker A, Smith NH, Maynard J. Mitochondrial Steve: paternal inheritance of mitochondria in humans. *Trends in Ecology and Evolution* 2003; 18: 2-4. Dosegljivo na: [http://dx.doi.org/10.1016/S0169-5347\(02\)00009-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0169-5347(02)00009-5).
9. White SL, Shanske S, McGill JJ, Mountain H, Geraghty MT, DiMauro S, Dahl HH, Thorburn DR. Mitochondrial DNA mutations at nucleotide 8993 show a lack of tissue or age-related variation. *J Inher Metab Dis* 1999c; 22: 899-914.
10. White SL, Collins VR, Wolfe R, Cleary MA, Shanske S, DiMauro S, Dahl HH, Thorburn DR. Genetic counseling and prenatal diagnosis for the mitochondrial DNA mutations at nucleotide 8993. *Am J Hum Genet* 1999a; 65: 474-82.
11. Thorburn DR, Rahman S. Mitochondrial DNA-Associated Leigh Syndrome and NARP. 2003 Oct 30 [Updated 2014 Apr 17]. V: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., eds. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1173/>.
12. Holt IJ, Harding E, Petty RKH, Morgan-Hughes JA. A New Mitochondrial Disease Associated with Mitochondrial DNA Heteroplasmy. *Am J Hum Genet* 1990; 46: 428-33.
13. Gold DR, Cohen BH. Treatment of Mitochondrial Cytopathies. *Seminar in Neurology* 2001; 21: 309-26. Dosegljivo na: <http://www.medscape.com/viewarticle/410871>.
14. Pullen LC. Mitochondrial Replacement 'Ethically Permissible,' IOM Says. Dosegljivo na: <http://www.medscape.com/viewarticle/858634>.

Kontaktna oseba/Contact person

Doc. dr. Mojca Žerjav Tanšek, dr. med.
Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni,
Pediatrična klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Bohoričeva ulica 20,
SI-1525, Ljubljana
e-pošta: mojca.tansek@kclj.si

Prispelo /Received: 10. 10. 2016

Sprejeto/Accepted: 21. 12. 2016