

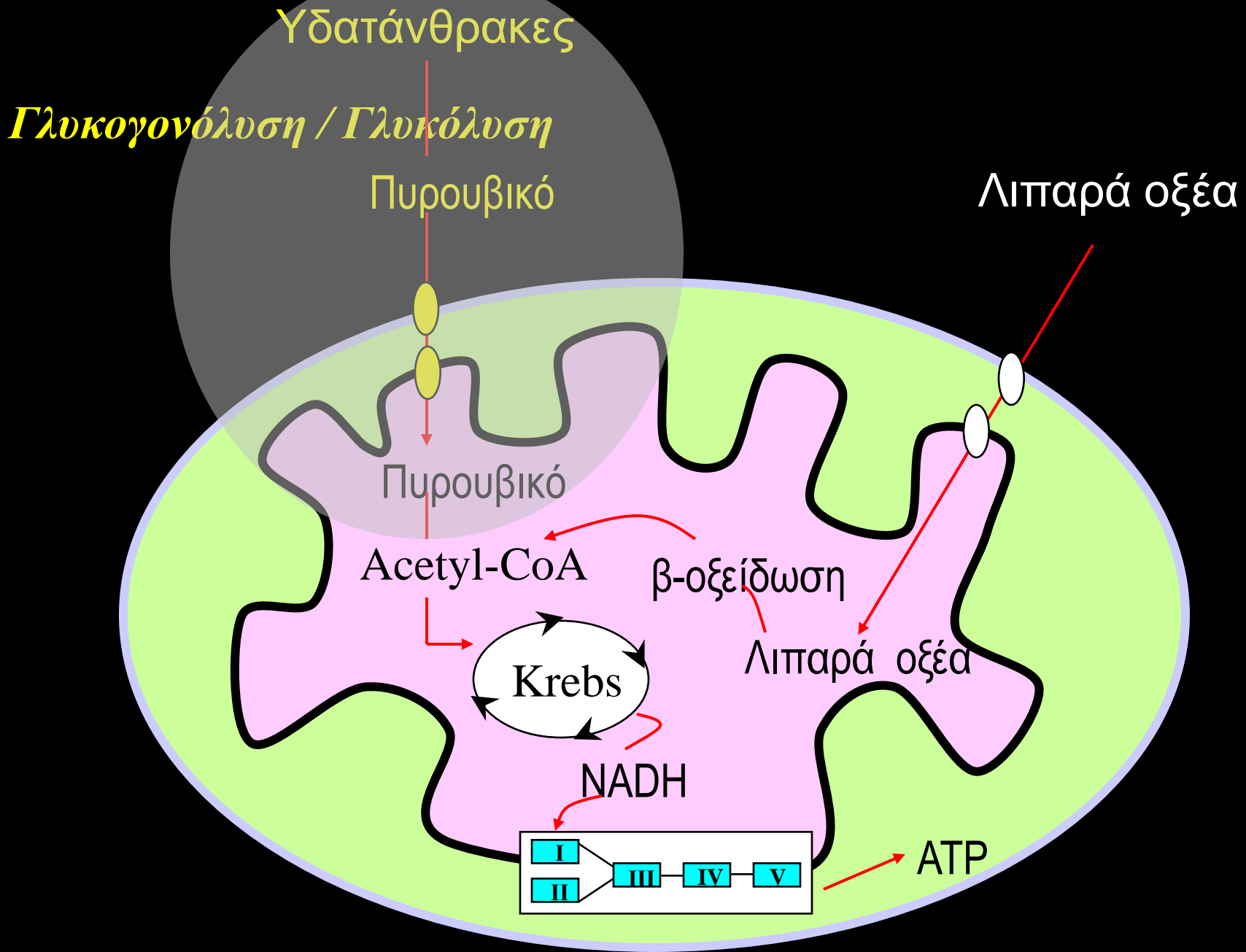
# Μεταβολικές Μυοπάθειες και Μιτοχονδριακές εγκεφαλομυοπάθειες

Γεώργιος Χατζηγεωργίου  
Καθηγητής Νευρολογίας  
Τμήμα Ιατρικής Π.Θ.



# Μεταβολικές Μυοπάθειες





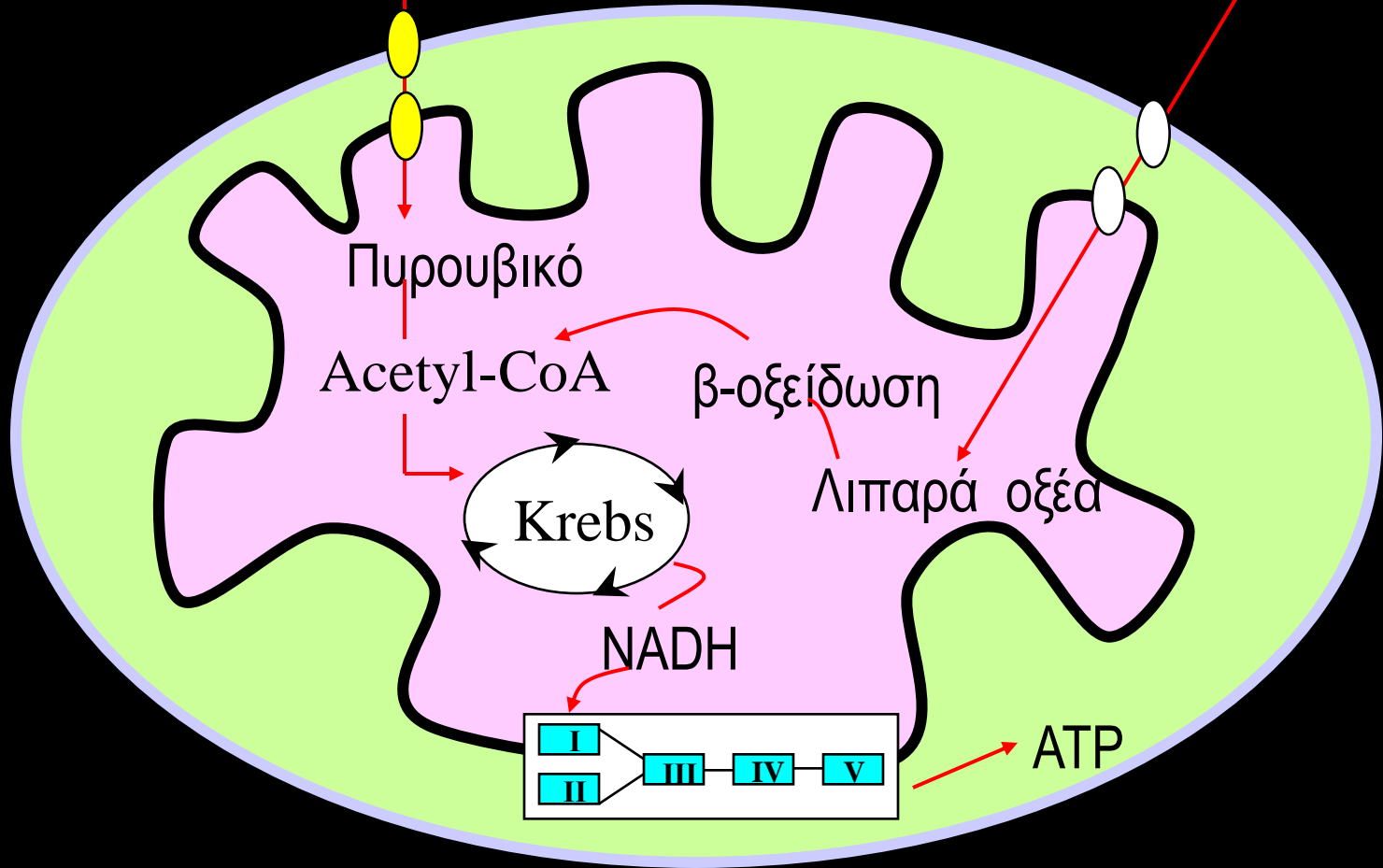
# Υδατάνθρακες

Γλυκογονόλυση / Γλυκόλυση

1

Πυρουβικό

Λιπαρά οξέα



Πυρουβικό

Acetyl-CoA

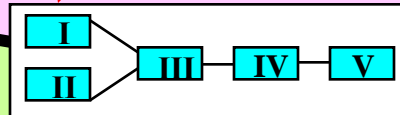
β-οξείδωση

Λιπαρά οξέα

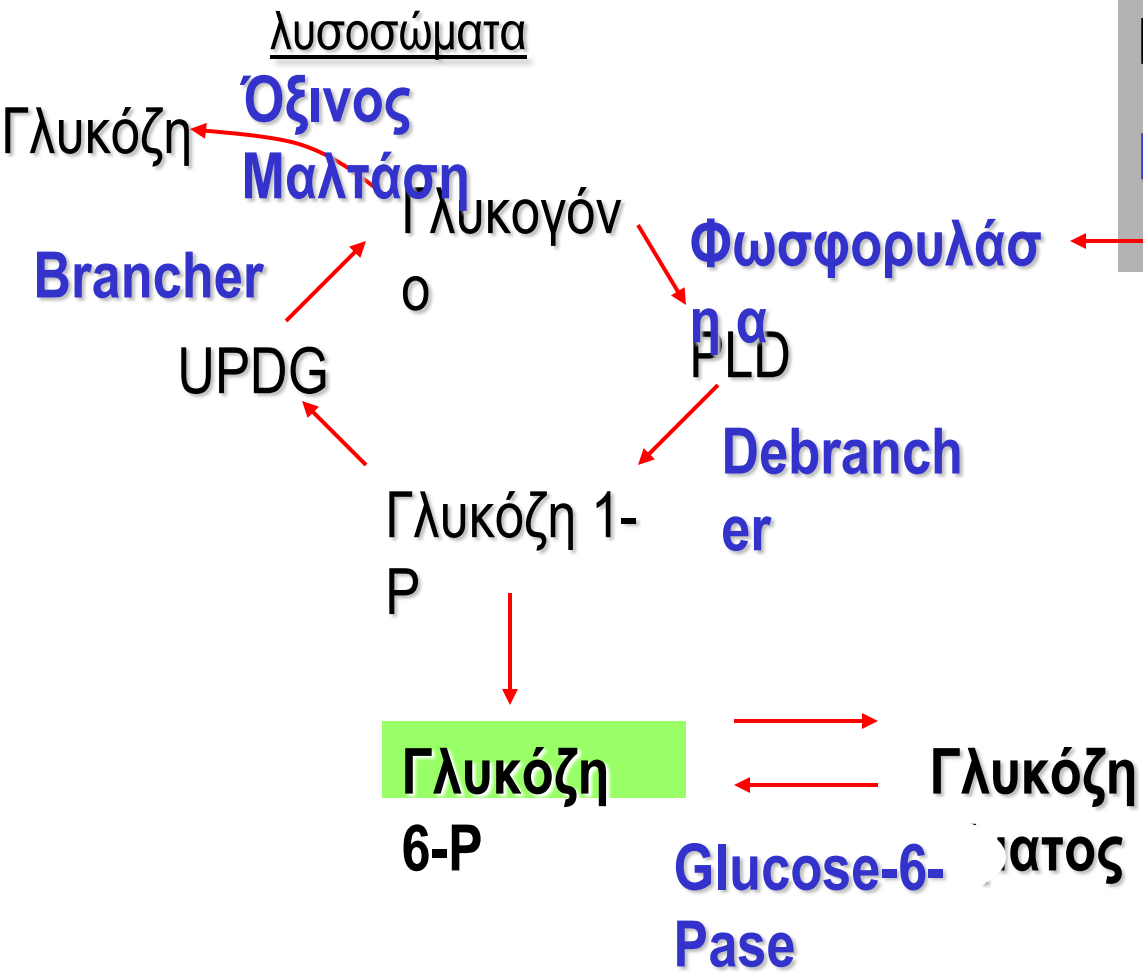
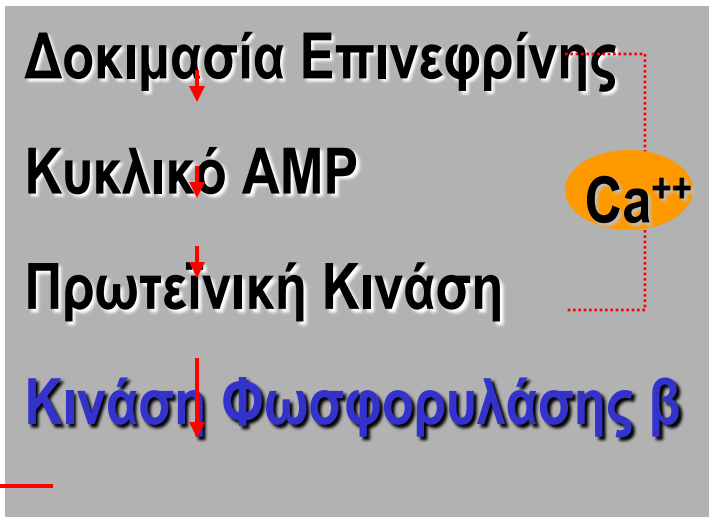
Krebs

NADH

ATP



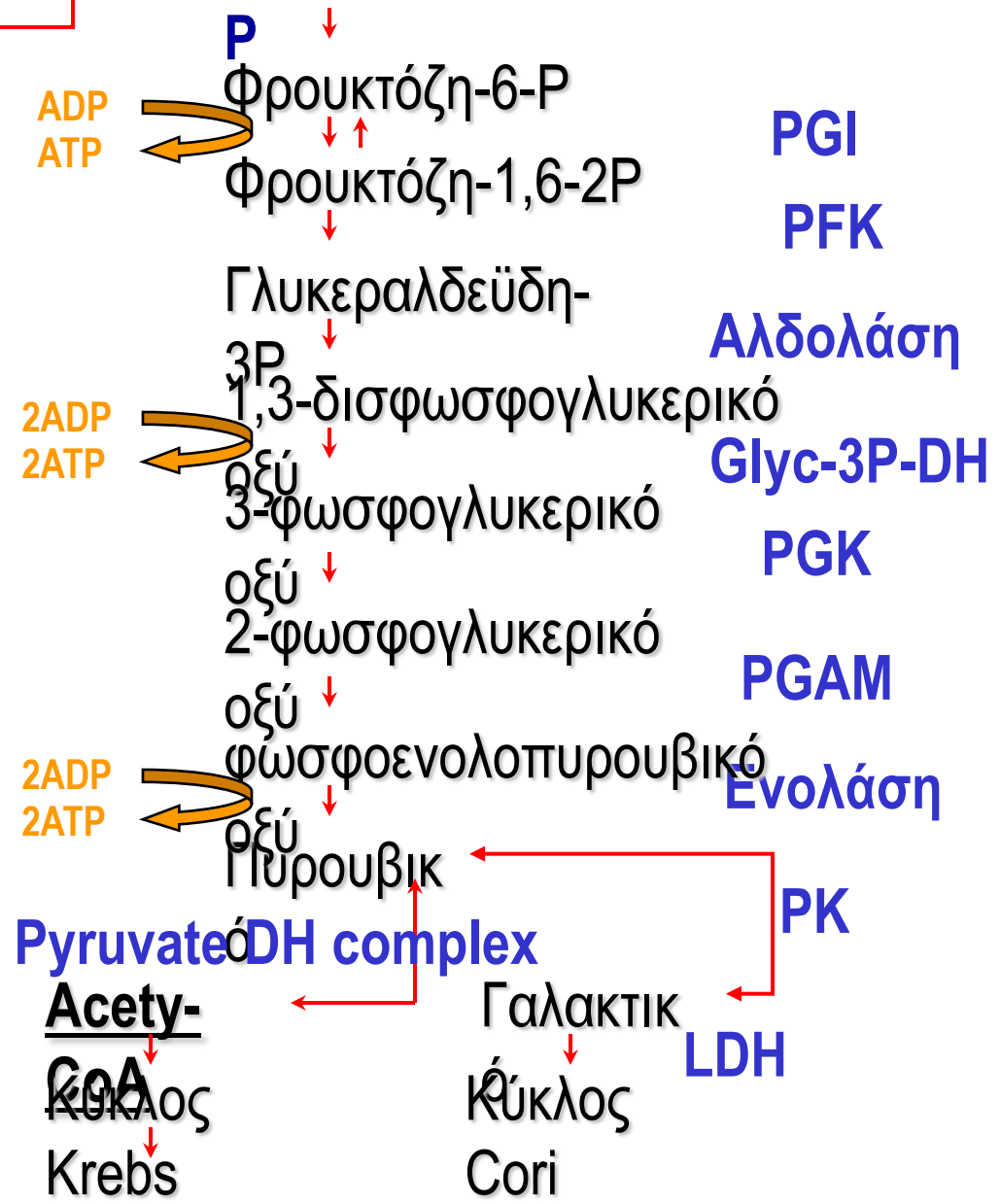
**Γλυκογονόλυση**



Φωσφορυλάση β

Αναερόβιος γλυκόλυση

Γλυκόζη-6-



# Υδατάνθρακες

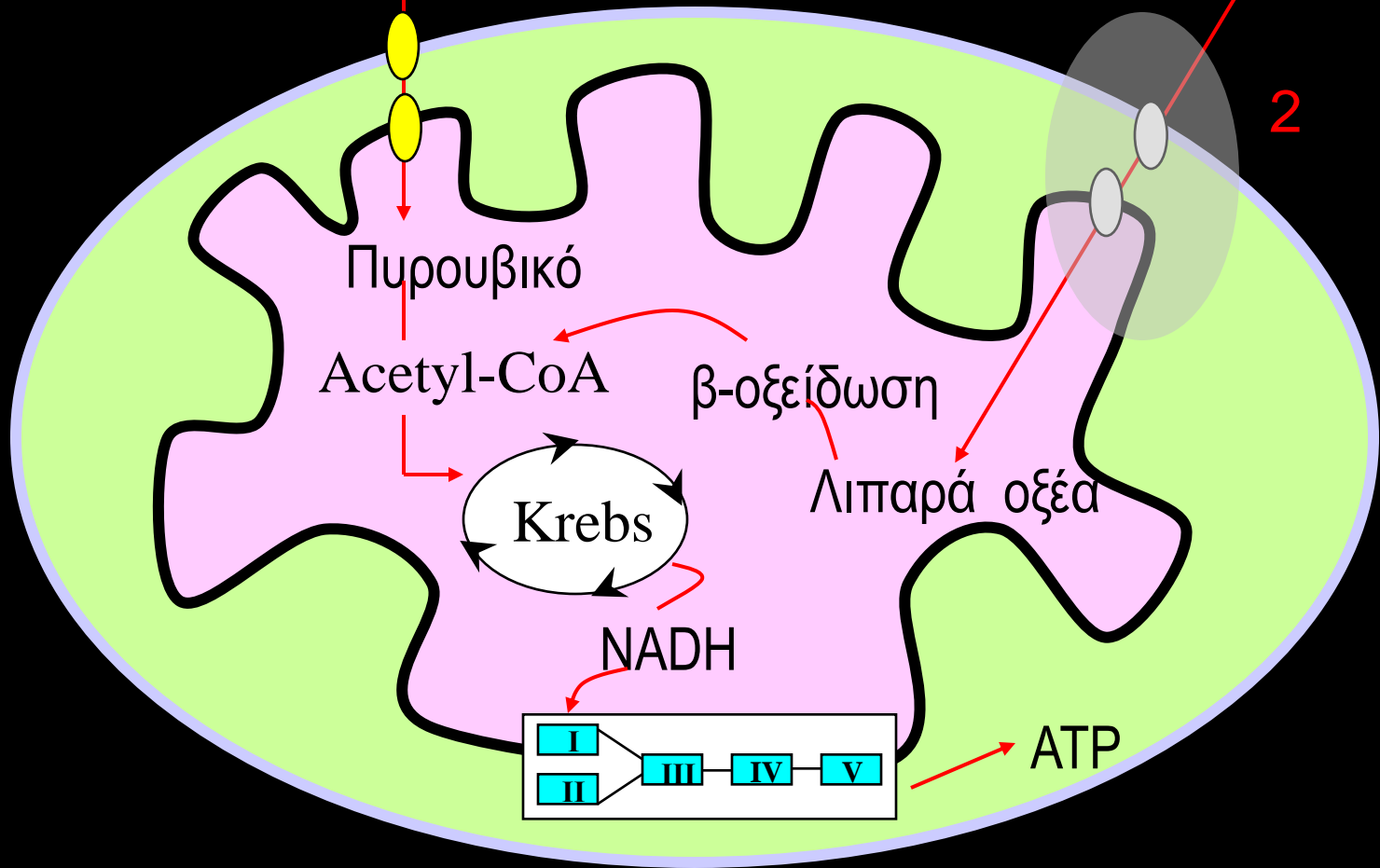
Γλυκογονόλυση / Γλυκόλυση

1

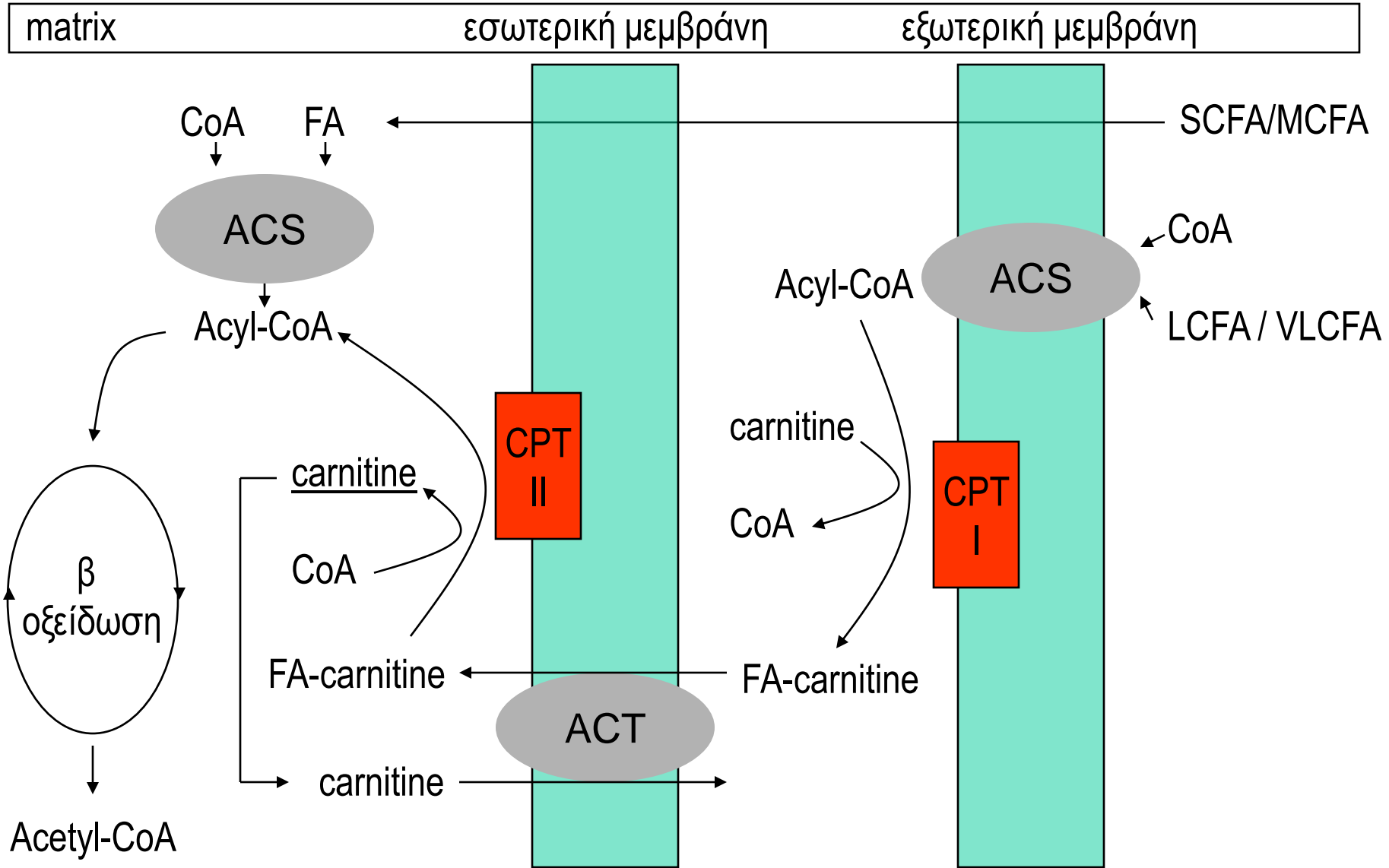
Πυρουβικό

Λιπαρά οξέα

2



# Μιτοχόνδριο



ACT = acyl-carnitine translocase

CPT = carnitine palmitoyl transferase

ACS = acyl-CoA synthetase



# Υδατάνθρακες

Γλυκογονόλυση / Γλυκόλυση

1

Πυρουβικό

Λιπαρά οξέα

2

Πυρουβικό

Acetyl-CoA

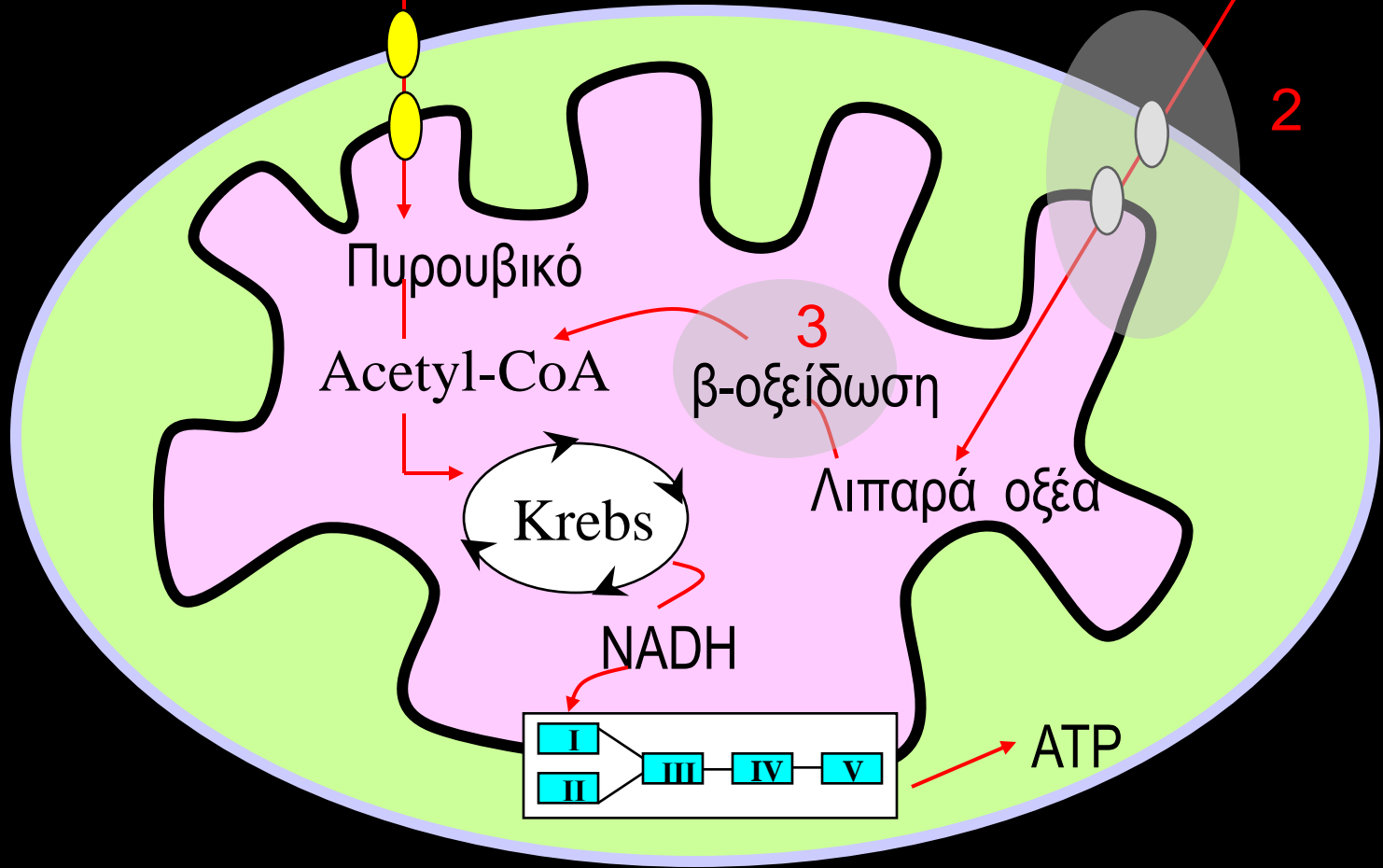
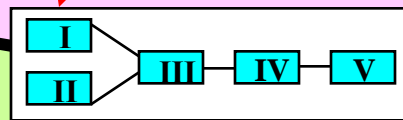
β-οξείδωση

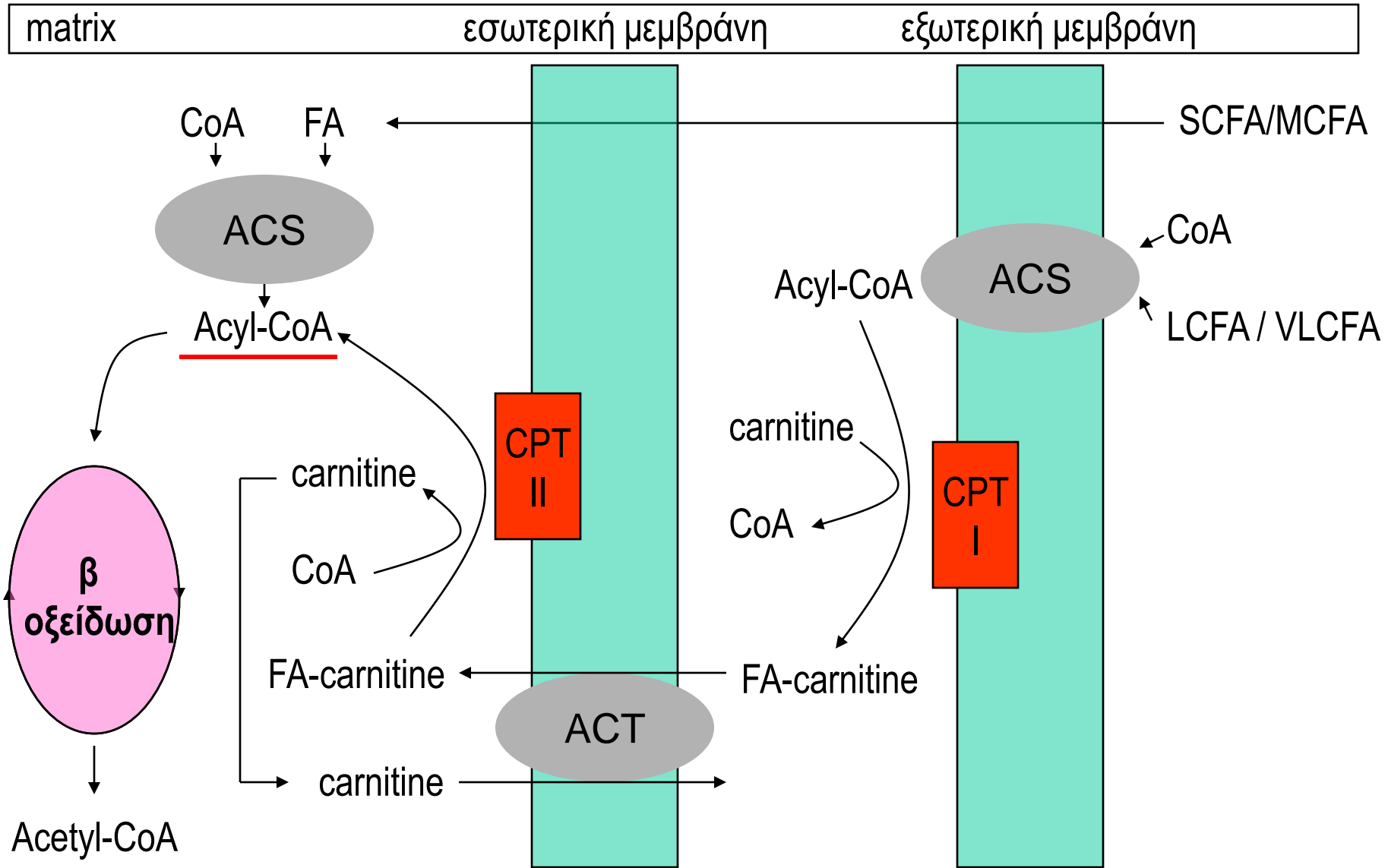
Λιπαρά οξέα

Krebs

NADH

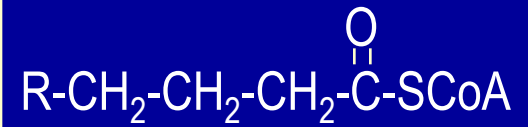
ATP





# β-οξείδωση

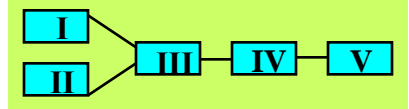
Acyl-CoA



(1) acyl-CoA DH

ETF-DH

FADH<sub>2</sub>



2-enoyl-CoA

(2) 2-enoyl-CoA hydratase

3-hydroxyacyl-CoA

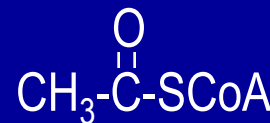
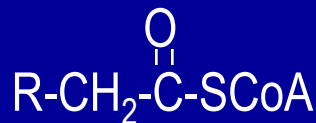
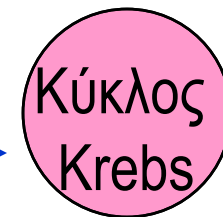
(3) 3-hydroxyacyl-CoA DH

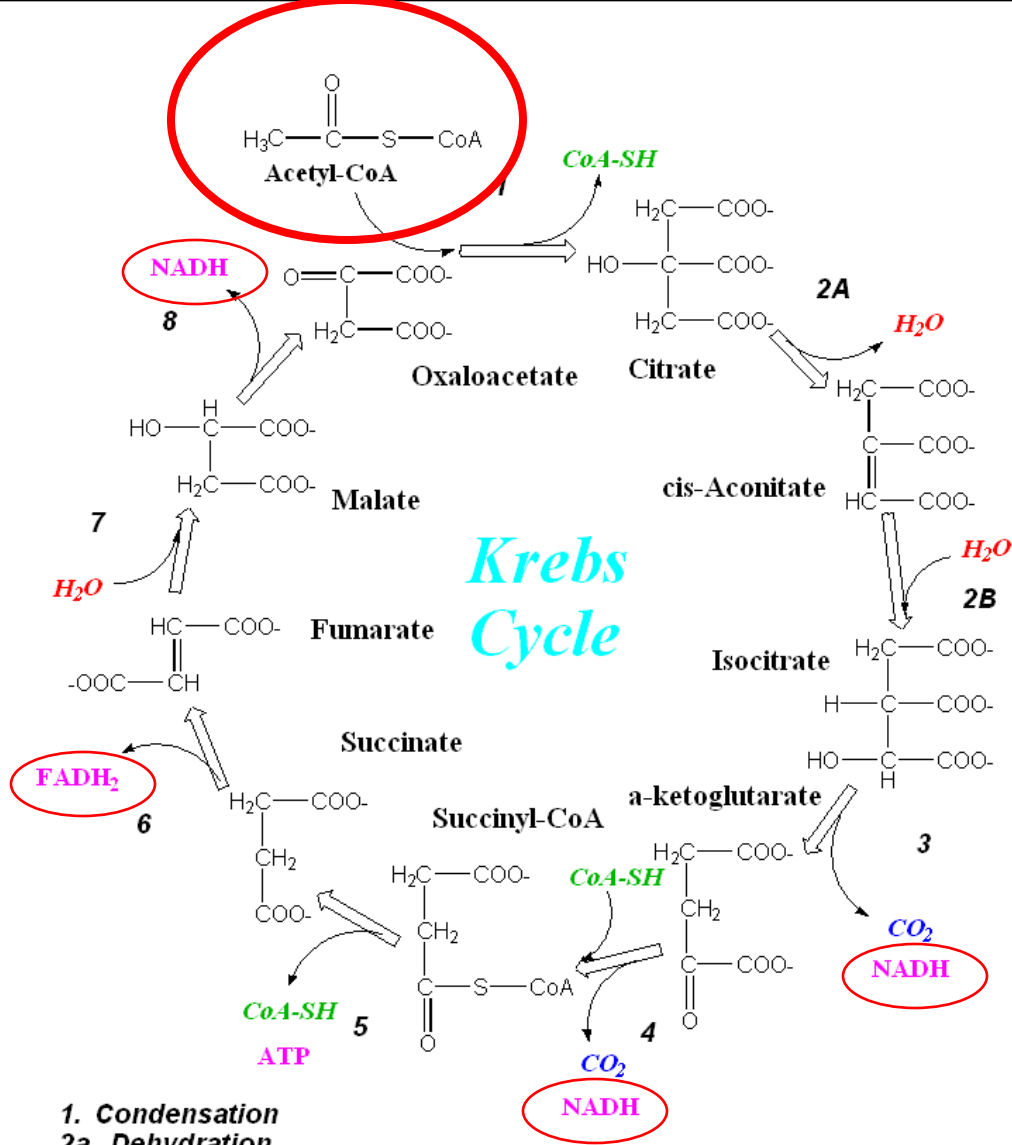
3-ketoacyl-CoA

(4) 3-ketoacyl-CoA thiolases

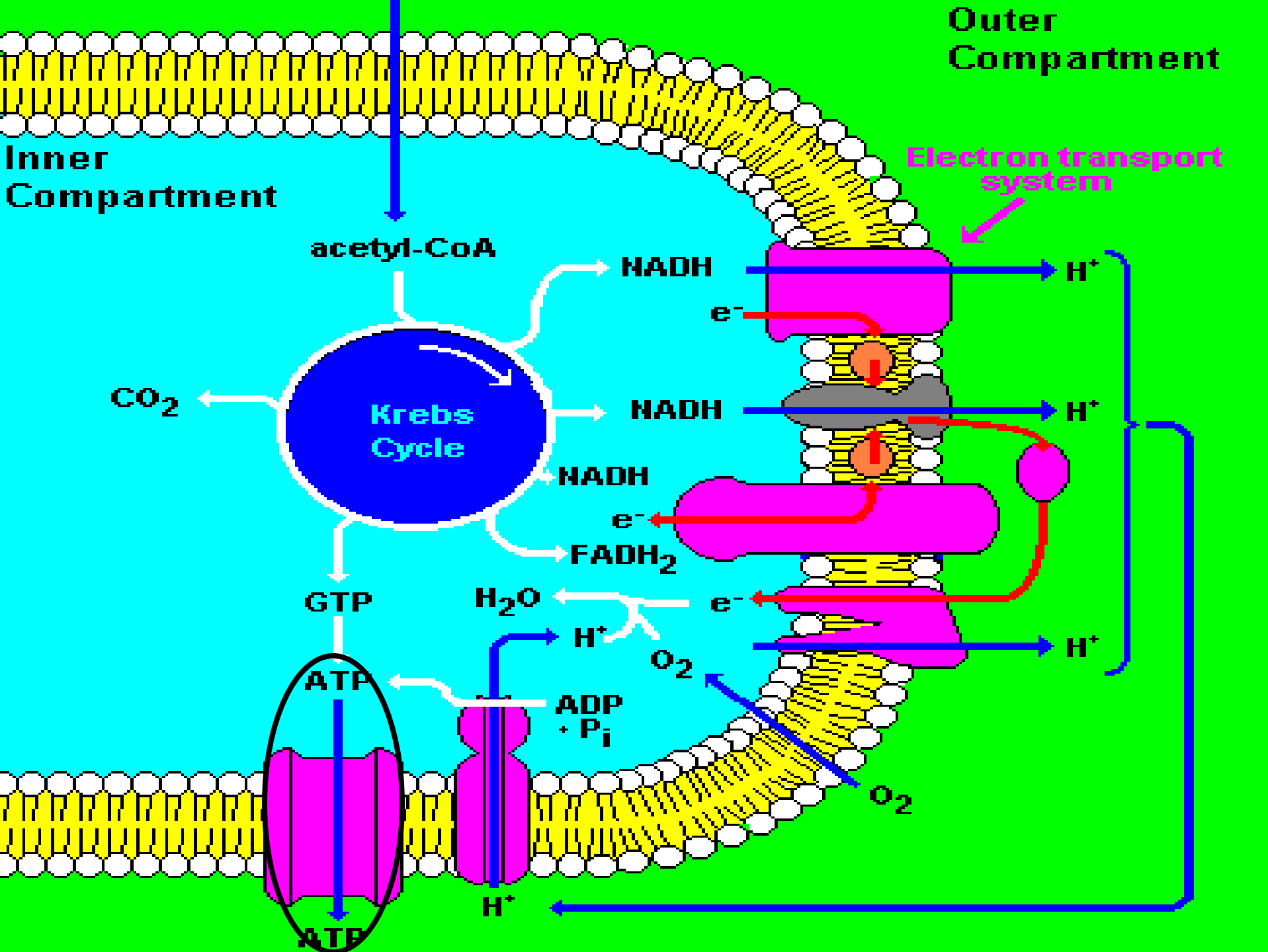
Acyl-CoA

Acetyl-CoA





1. Condensation
- 2a. Dehydration
- 2b. Hydration
3. Oxidative decarboxylation
4. Oxidative decarboxylation
5. Substrate level phosphorylation
6. Dehydrogenation
7. Hydration
8. Dehydrogenation



# Υδατάνθρακες

Γλυκογονόλυση / Γλυκόλυση

1

Πυρουβικό

Λιπαρά οξέα

2

Πυρουβικό

Acetyl-CoA

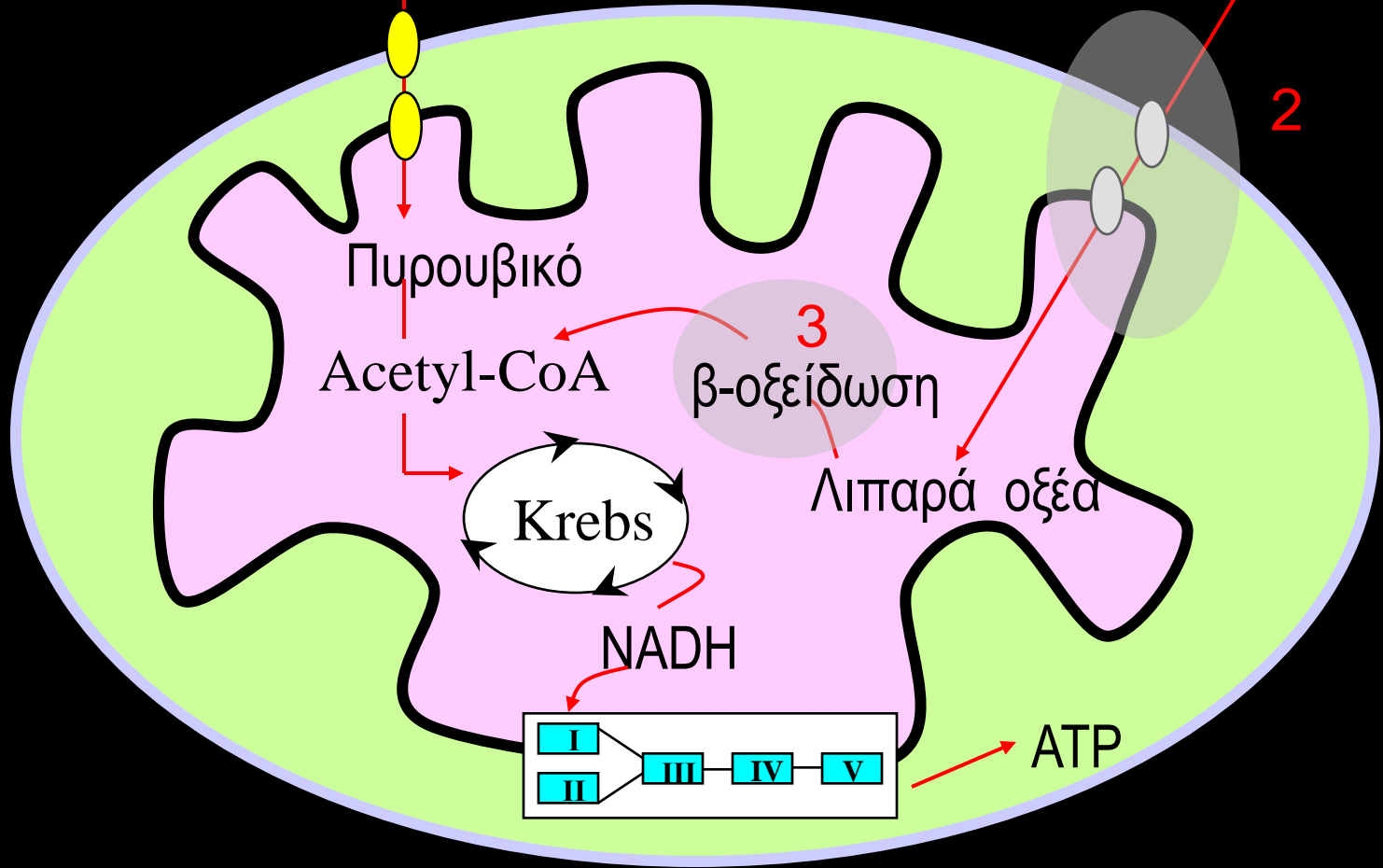
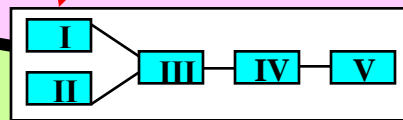
β-οξείδωση

Λιπαρά οξέα

Krebs

NADH

ATP



# Διαγνωστική προσέγγιση μεταβολικών μυοπαθειών

Κλινική εικόνα (μυϊκή αδυναμία, ατροφίες, μυοσφαιρινουρία (NA) δυσανεξία στην κόπωση, κράμπες, μυαλγία φαινόμενο second wind) + ΚΝΣ + καρδιά + ήπαρ + πνεύμονες

CPK, καρνιτίνη, ηπατικά, ΗΚΓ, ήπαρ, αναπνευστικό, test γαλακτικού, γεν. ούρων για μυοσφαιρίνη

Βιοψία μύος



Βιοχημικός έλεγχος

Ιστολογικός έλεγχος

Γενετικός έλεγχος



# Μεταβολική Διαταραχή

## Γλυκογόνου / γλυκόζης

Όξινη μαλτάση  
Debrancer  
Αλδολάση  
Brancher

PhK  
PPL  
PFK  
PGAM  
β-ενολάση  
LDH

Μυϊκή αδυναμία

Δυσανεξία στην κόπωση  
Κράμπες  
Μυαλγία  
Μυοσφαιρινουρία

## Λιπιδίων

OCTN2  
MCAD  
SCAD  
TG storage

CPT II  
VLCAD  
TP  
SCHAD



# Τύποι ενεργειακού υποστρώματος μυϊκού ιστού

Φαινόμενο second wind

Χρονική διαφορά εμφάνισης μυοσφαιρινουρίας

- διαταραχές γλυκογο / γλυκό-λυσης
- διαταραχές λιπόλυσης

Ήπια μετρίας έντασης άσκηση (jogging)

0-1 hr	▶	γλυκογόνο > γλυκόζη > λιπαρά οξέα
1-4 hr	▶	70% λιπαρά οξέα
>4 hr	▶	~100% λιπαρά οξέα

Που οφείλονται τα μυϊκά συμπτώματα των μεταβολικών μυοπαθειών

Στην εναπόθεση γλυκογόνου ;

**Υπέρ:** εναπόθεση γλυκογόνου

**Κατά:** σπάνια παρατηρείται εναπόθεση σε ανεπάρκεια των τελικών ενζύμων της γλυκολυτικής οδού

Στην ενεργειακή κρίση ;

**Υπέρ:** δυναμικά συμπτώματα

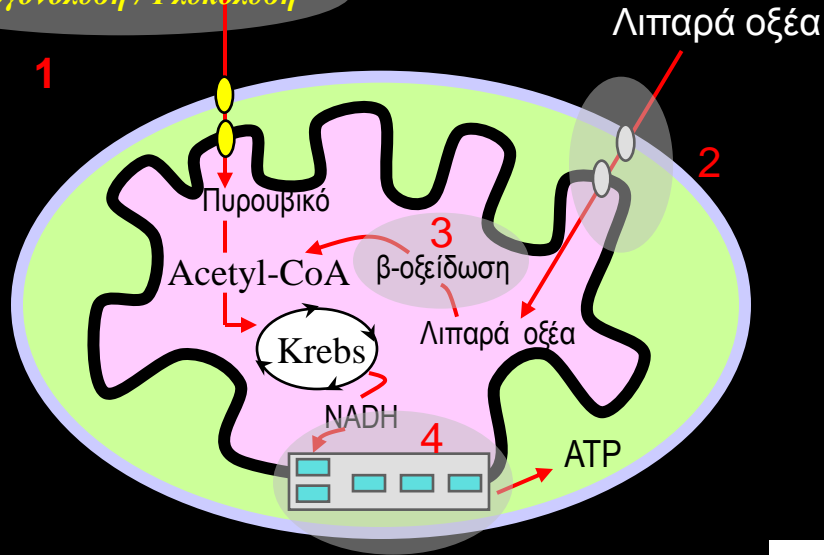
**Κατά:** στατικά συμπτώματα

## Δοκιμασία ίσχαιμης περιόδου βραχίονα (δοκιμασία γαλακτικού οξέος)

1. Λήψη αίματος χωρίς περίδεση (CK, γαλακτικό, πυρουβικό, αμμωνία)
2. Τοποθέτηση πιεσόμετρου λίγο πάνω από την συστολική πίεση
3. Συνεχείς μέγιστες συσφικτικές κινήσεις (μπαλάκι) (~ 1 min)
4. Αφαιρούμε το πιεσόμετρο (< 1 min σε περίπτωση επώδυνης σύσπασης)
5. Λήψη δείγματος φλεβικού αίματος σε 1-3-5-10-15 min  
(γαλακτικό, πυρουβικό, αμμωνία)

# Υδατάνθρακες

Γλυκογονόλυση / Γλυκόλυση



## Δοκιμασία ισχαιμης περιδεσης βραχίονα

	Γαλακτικό	Πυρουβικό	Αμμωνία
1. <u>Φυσιολογικά</u>	X 3-4	X 3-4	X 3-5
2. <u>Γλυκογονό/γλυκό-λυση</u> εκτός από Phosphorylase b kinase Όξινη μαλτάση LDH	- ή < X 2 ΚΦ ή μικρή ↓ ΚΦ -	- ή < X 2 ΚΦ ή μικρή ↓ ΚΦ μεγάλη ↑	ΚΦ ΚΦ ΚΦ ΚΦ
3. <u>Λιπαρά οξέα</u>	ΚΦ	ΚΦ	ΚΦ
4. <u>Αναπνευστική αλυσος</u>	ΚΦ ή μικρή ↑	ΚΦ ή μικρή ↑	ΚΦ
5. <u>Myoadenylate deaminase</u>	ΚΦ	ΚΦ	-

# Επίπεδα καρνιτίνης σε διαταραχή μεταβολισμού λιπαρών οξέων

Ενζυμική ανεπάρκεια	ολική (O)	ελεύθερη (E)	E / O
Carnitine transporter	↓↓↓	↓↓	N
CPT I	N or ↑	↑↑	↑
Translocase, CPT II	↓↓↓	↓	
β-οξείδωση	↓↓	↓↓	N ή ↓

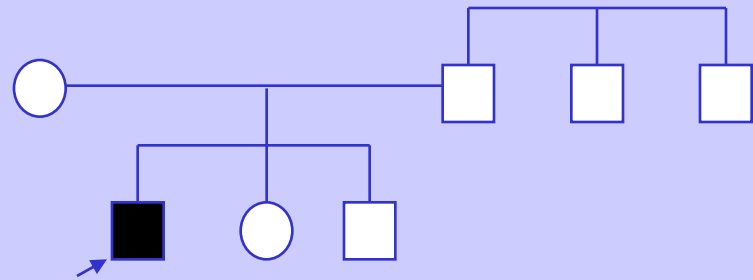
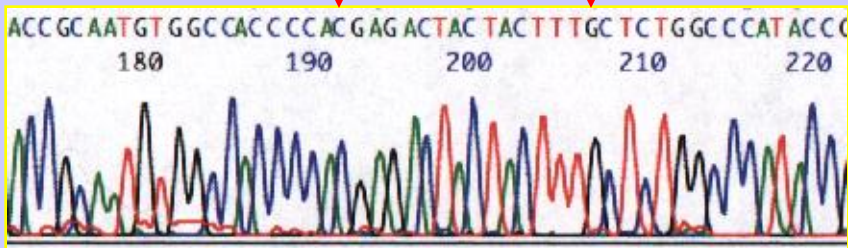
# Ιστολογική εξέταση βιοψίας μυός



# Γενετικός έλεγχος

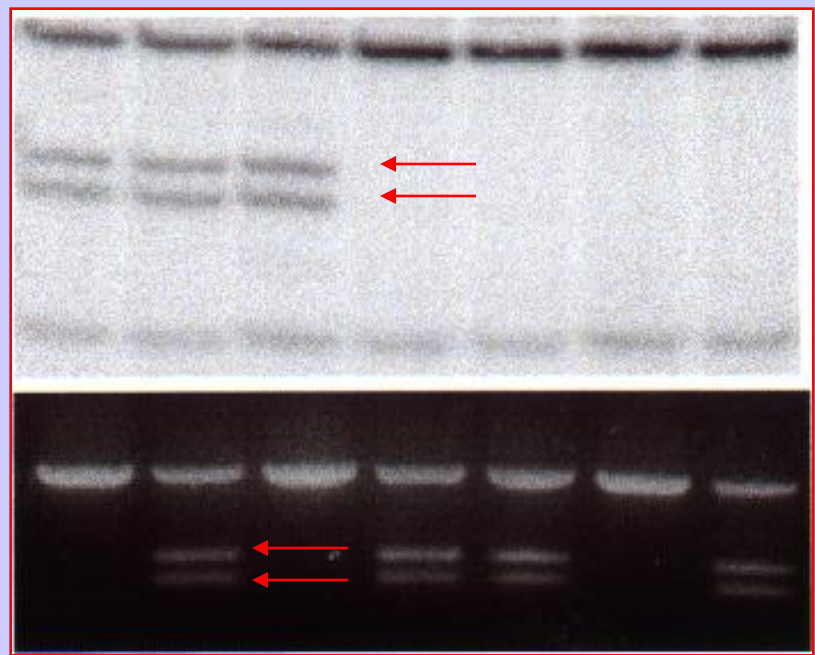
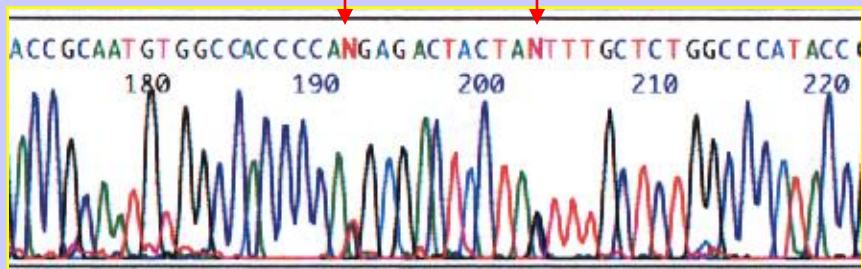
CGA (R)

TAC (Y)

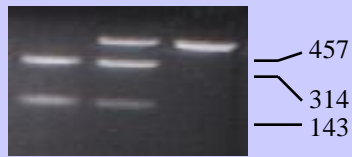
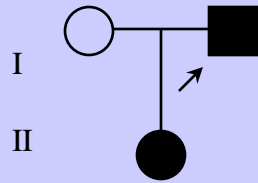


CGA(R) → TG(A)(X)

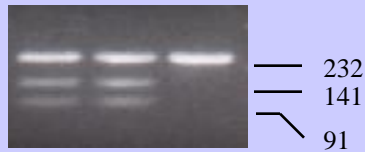
TAC(Y) → TAG(X)



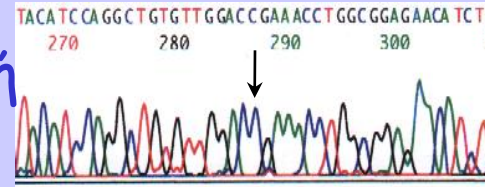
# Ψευδοεπικρατητική μορφή



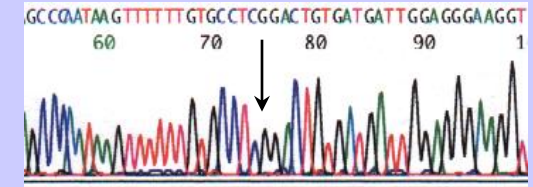
R207X



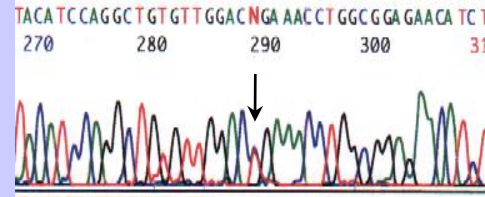
R602Q



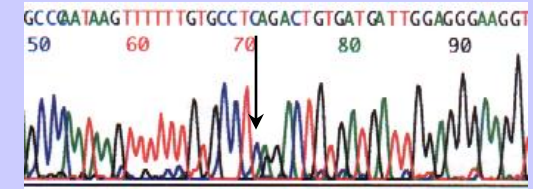
(α) Μάρτυρας για R207X



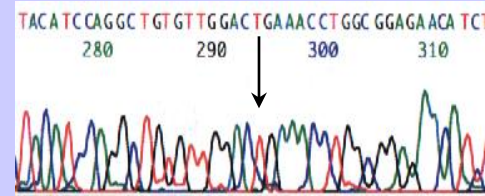
(α) Μάρτυρας για R602Q



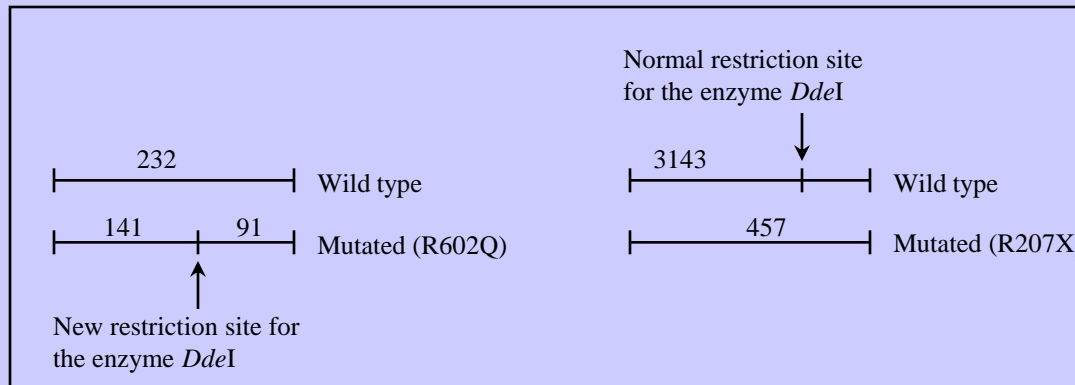
(β) Ετεροζυγώτης R207X



(β) Ετεροζυγώτης για R602Q

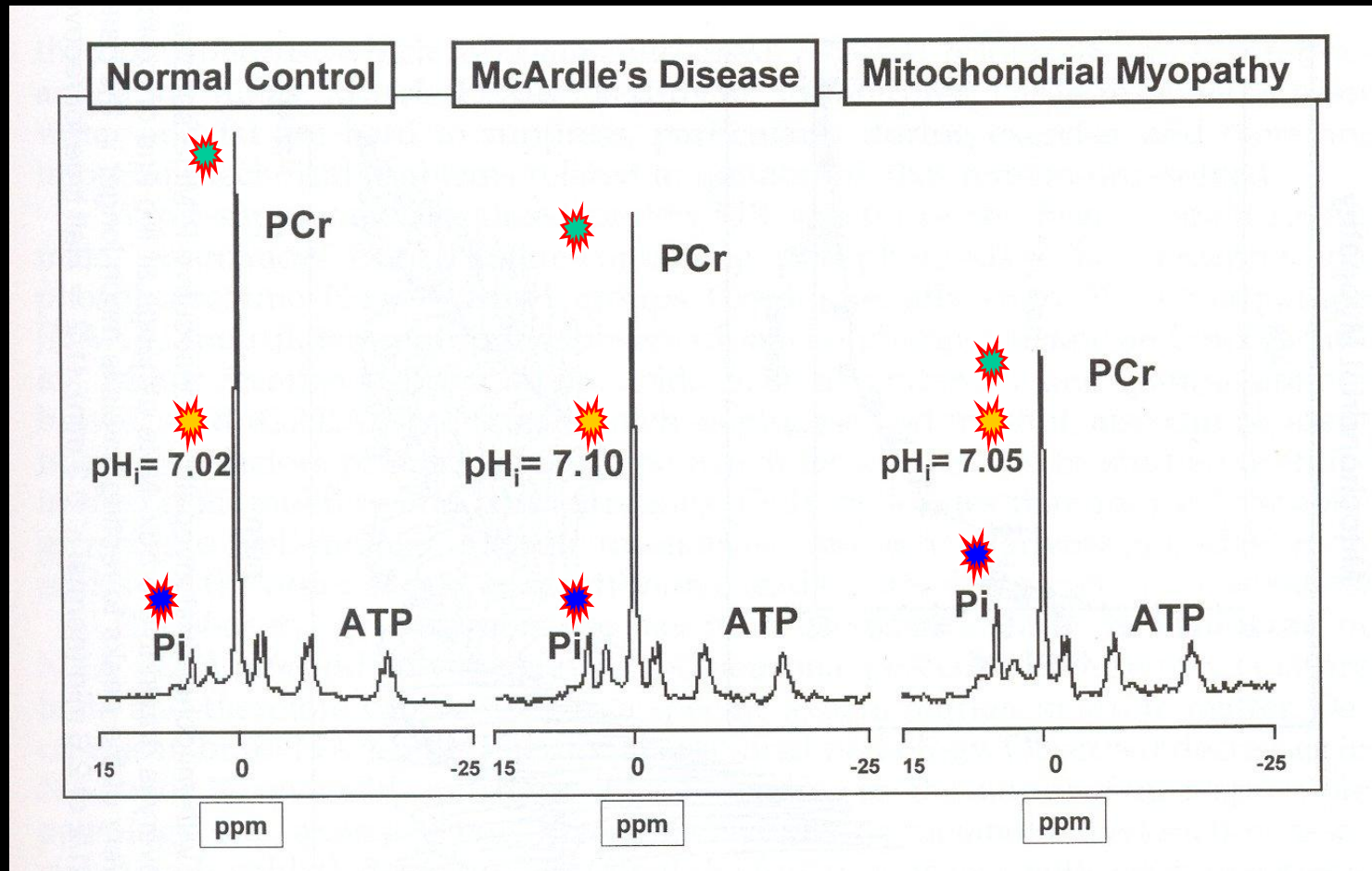


(γ) Ομοζυγώτης για R207X

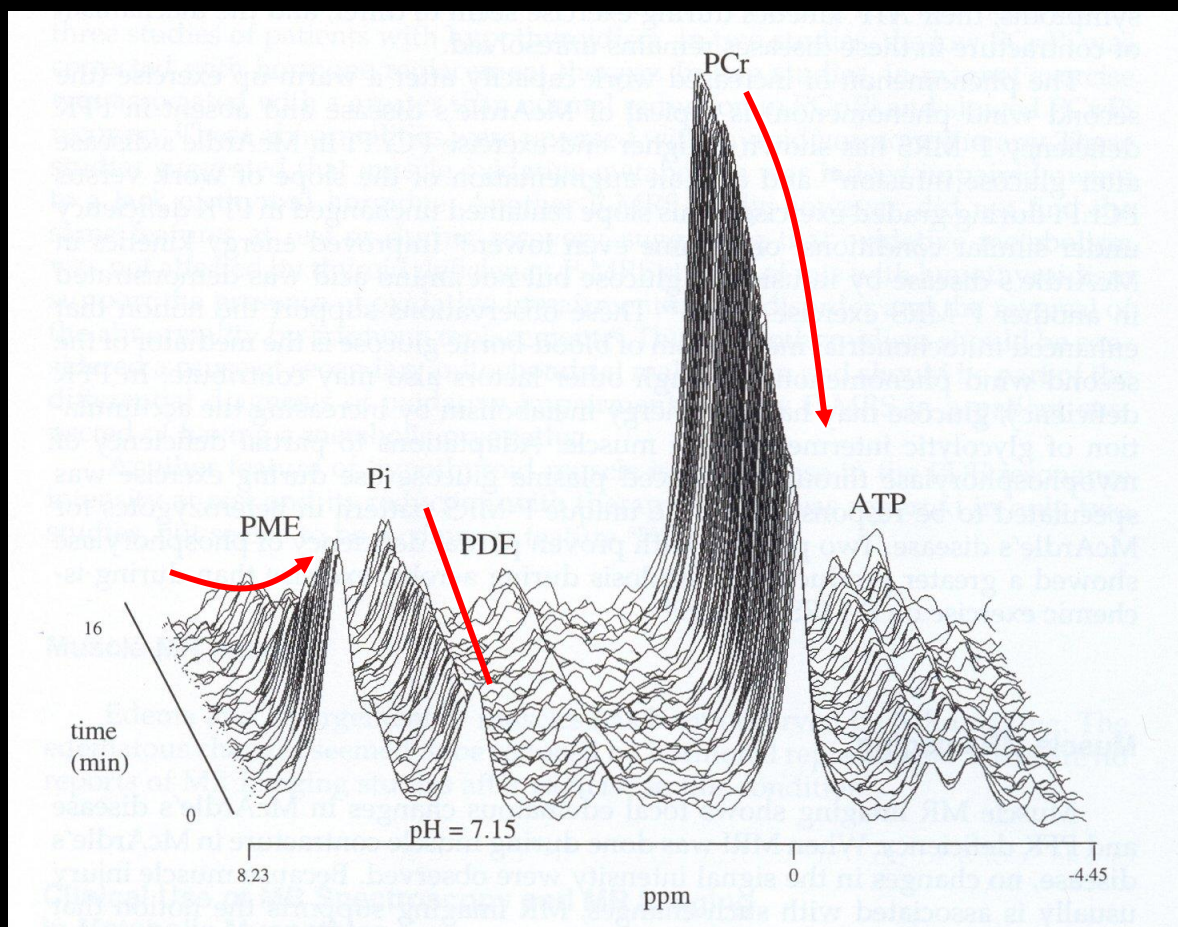




# MR spectroscopy



# MRS μυός μετά άσκηση σε ασθενή με ανεπάρκεια PFK

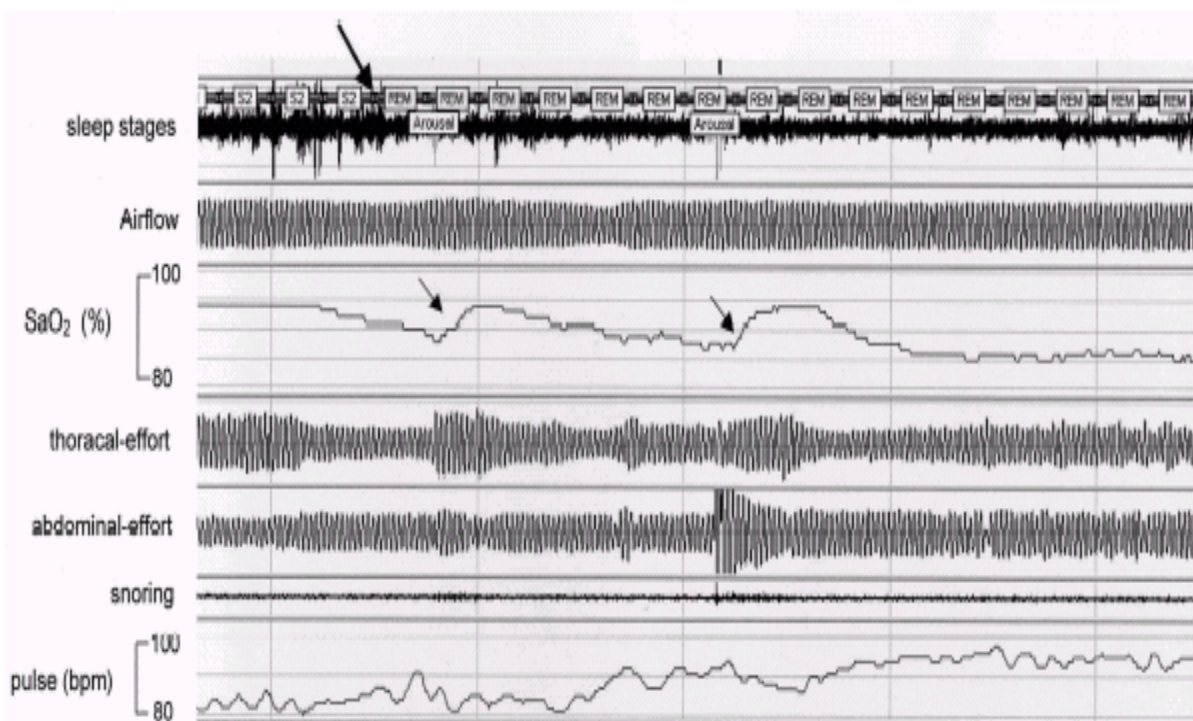


PME = φωσφομονοεστέρες, PDE = φωσφοροδιεστέρες

Διαταραχή αναπνοής στον ύπνο → 58%



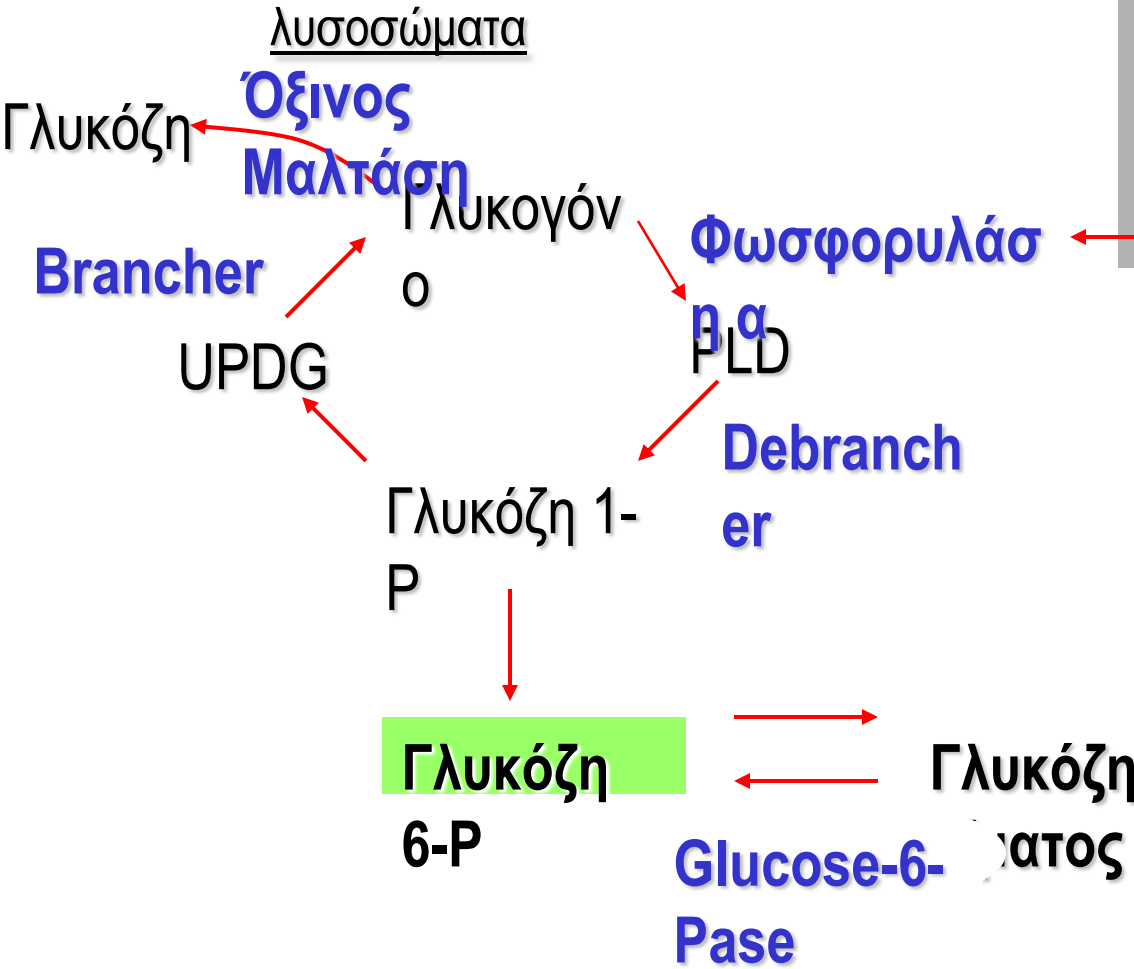
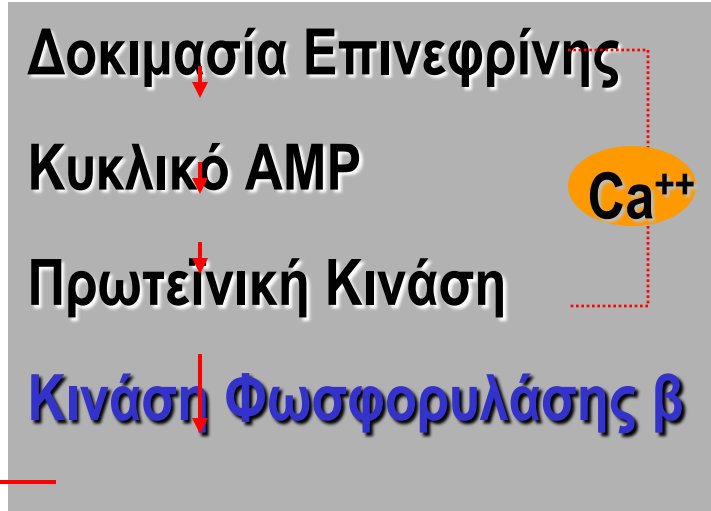
Κύρια αιτία η διαταραχή διαφράγματος



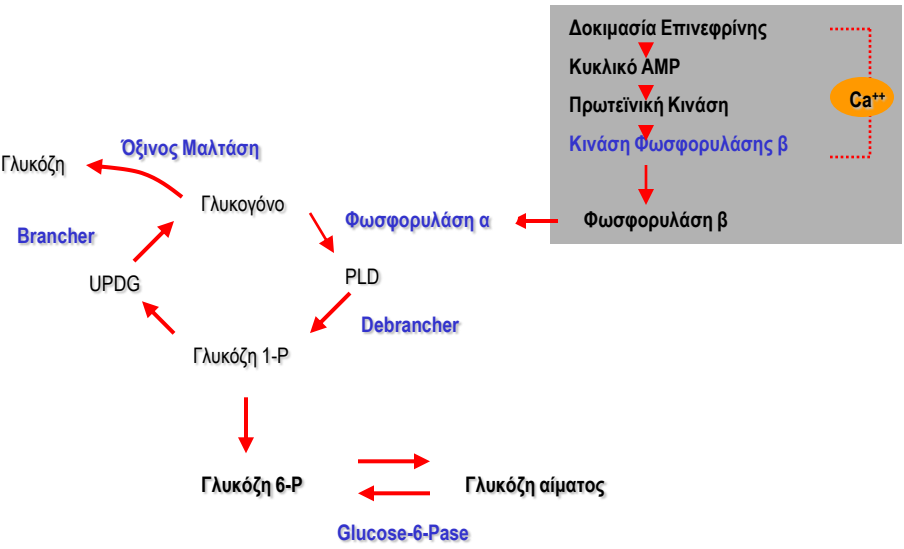
Ανεπάρκεια  
όξινης  
μαλτάσης  
(Νόσος Pompe)

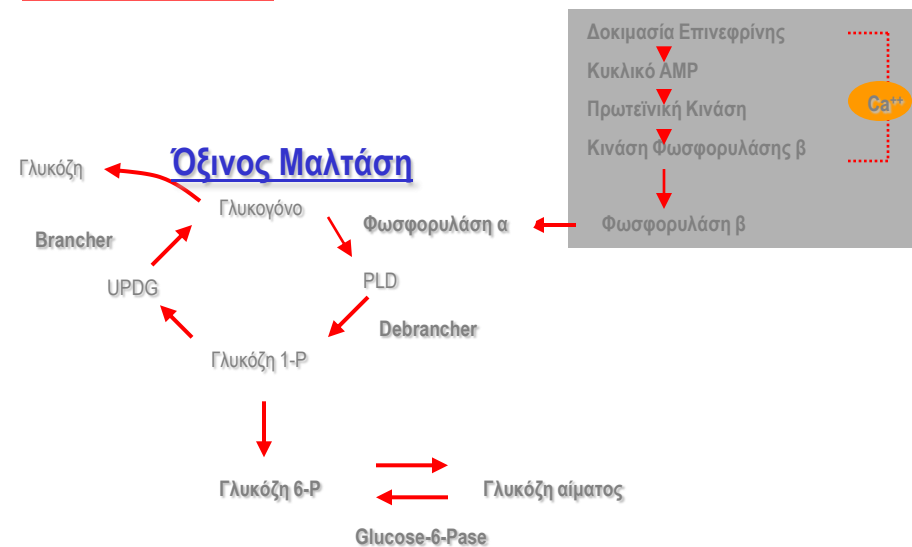
*Mellies U et al, 2*

# Γλυκογονόλυση



# Γλυκογονόλυση





## Ανεπάρκεια όξινης μαλτάσης (νόσος του Pompe) (II)

Χρωμόσωμα 17, AR  
( $\alpha$ -glucosidase)

### 1. Βρεφική μορφή (Pompe)

1. Υποτονία, μυϊκή αδυναμία και α
2. Καρδιομεγαλία
3. Ηπατομεγαλία
4. Μακρογλωσσία
5. Θάνατος < 2έτη

### 2. Νεανική μορφή (έναρξη < 10 έτη)

1. Αναπτυξιακές διαταραχές
2. Κεντρομελική αδυναμία
3. Αναπνευστική ανεπάρκεια
4.  $\pm$  σκολίωση, υπερτροφία γαστρο
5. Θάνατος < 30 έτη

### Εργαστηριακά

$\uparrow$  CK, Δοκιμασία γαλακτικού = ΚΦ

Σπειρομέτρηση = παθολογική

ΗΚΓ = κοιλιακή υπερτροφία

ΗΜΓ – μυοπαθητικά, μυοτονικές

εκφορτίσεις

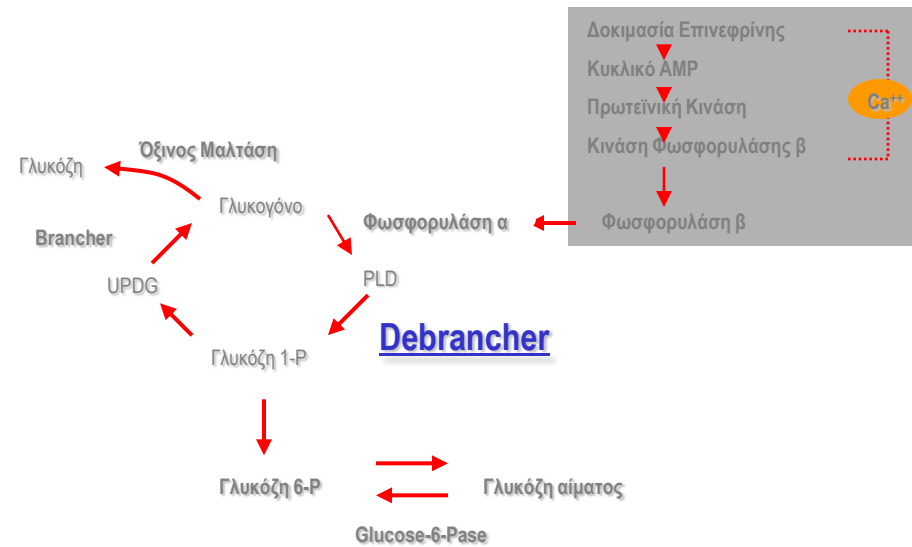
Βιοψία μύος – βιοχημεία, ιστολογία

Γενετική

### Θεραπεία

Καρδιολογικών επιπλοκών

## Γλυκογονόλυση



## Ανεπάρκεια debranching enzyme (νόσος του Cori / Forbe) (III)

Χρωμόσωμα 1, AR  
(1,6-glucosidase, 1,4- $\alpha$ -glucotransferase)

IIIa - ήπαρ, μύες

IIIb - ήπαρ

IIIc - glucosidase

IIId - transferase

### Παιδικές μορφές

ηπατομεγαλία, μυϊκή αδυναμία, υποτονία  
επεισόδια υπογλυκαιμίας

υπογλυκαιμικές επιληπτικές κρίσεις  
αναπτυξιακές διαταραχές, καρδιομυοπάθεια

### Ενηλίκων

προοδευτική μυϊκή αδυναμία (κέντρο > περιφέρεια)  
(στατικά > δυναμικά).

Σπάνια ατροφίες περιφερικά (δ.δ.ΝΚ)

## Εργαστηριακά

↑ CK, Δοκιμασία γαλακτικού =  
παθολογικό

ΗΜΓ – μυοπαθητικά

Βιοψία μυός – βιοχημεία, ιστολογία

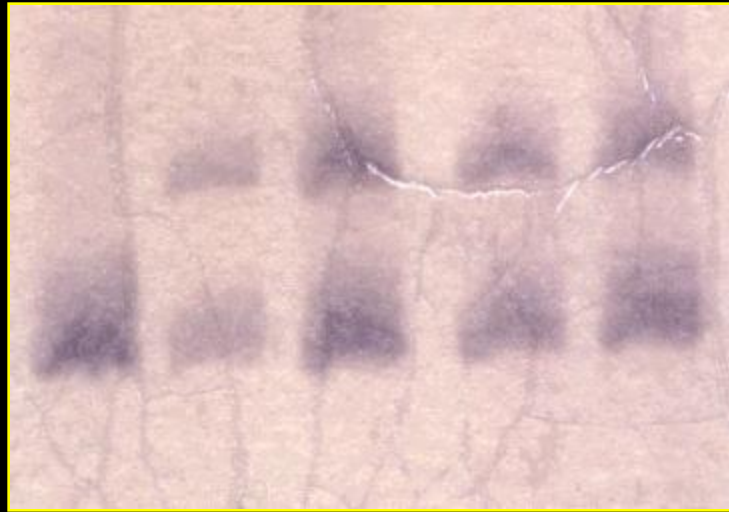
Γενετική

## Θεραπεία

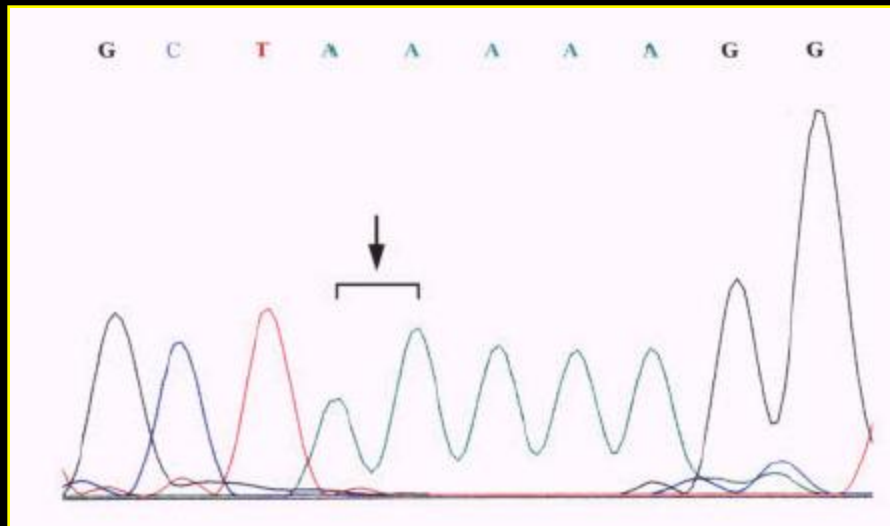
συχνά γεύματα και το βράδυ

↑ πρωτεϊνών ↓ υδατανθράκων

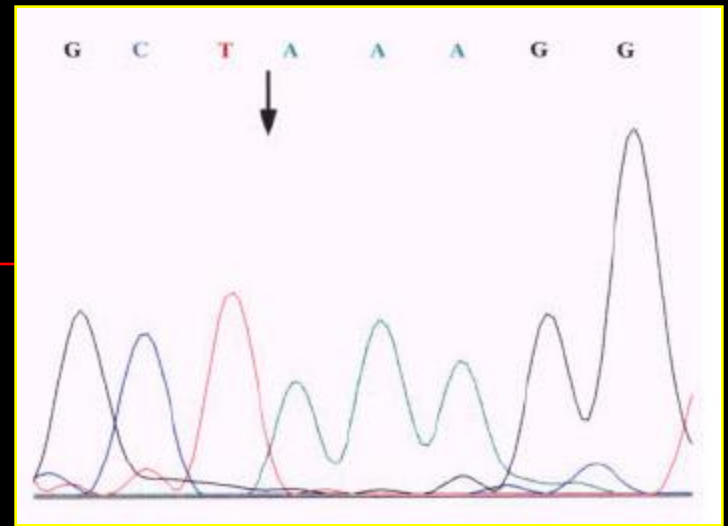
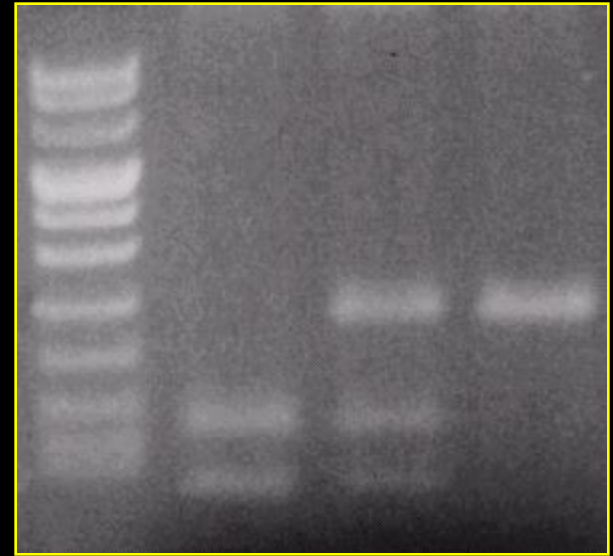
# Heteroduplex analysis



# Sequencing

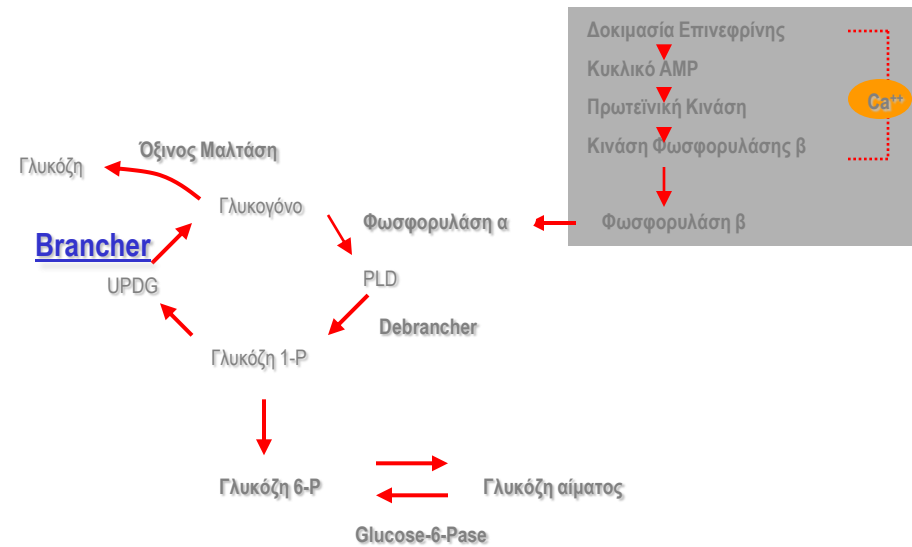


# PCR / RFLP





## Γλυκογονόλυση



## Ανεπάρκεια branching enzyme (νόσος του Andersen) (IV)

Χρωμόσωμα 3, AR

(1,4- $\alpha$ -D-glucan 6- $\alpha$ -D-[1,4-D-glucano]

### Παιδικές μορφές

ηπατομεγαλία, ηπατική ανεπάρκεια,  
κίρρωση, διαταραχές ανάπτυξης  
υποτονία, μυϊκή αδυναμία,  
θάνατος < 4 έτη

### Ενηλίκων

μυοπάθεια  
ατροφίες περιφερικών μυών (δ.δ ΝΚΝ)  
καρδιομυοπάθεια,  
προσβολή ΚΝΣ (συμπτώματα ΚΝΚ, άνοιας)  
= (adult polyglucosan body disease)

### Εργαστηριακά

N ή  $\uparrow$  CK, Δοκιμασία γαλακτικού =  
παθολογικό

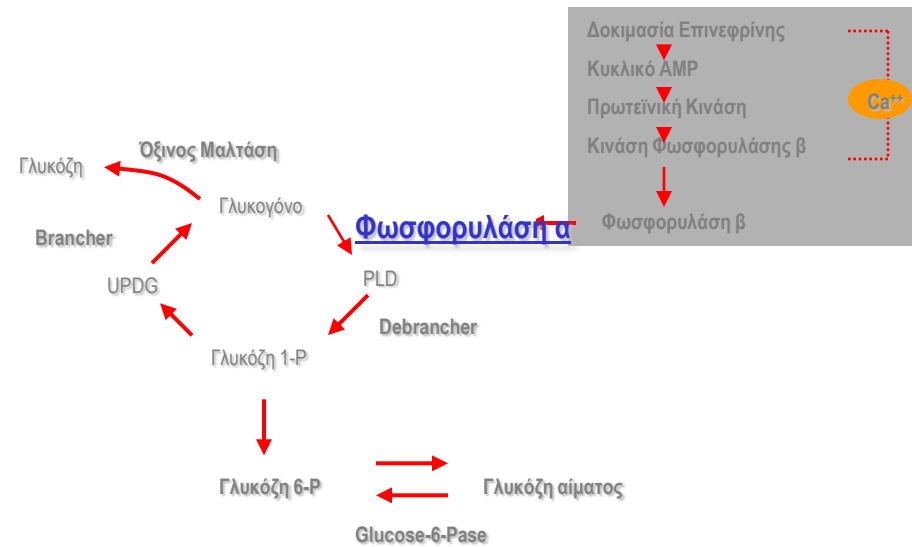
ΗΜΓ – μυοπαθητικά / νευρογενή  
στοιχεία

ΗΚΓ = ΚΦ ή παθολογικό

Βιοψία μύος – βιοχημεία,  
ιστολογία

Γενετική

## Γλυκογονόλυση



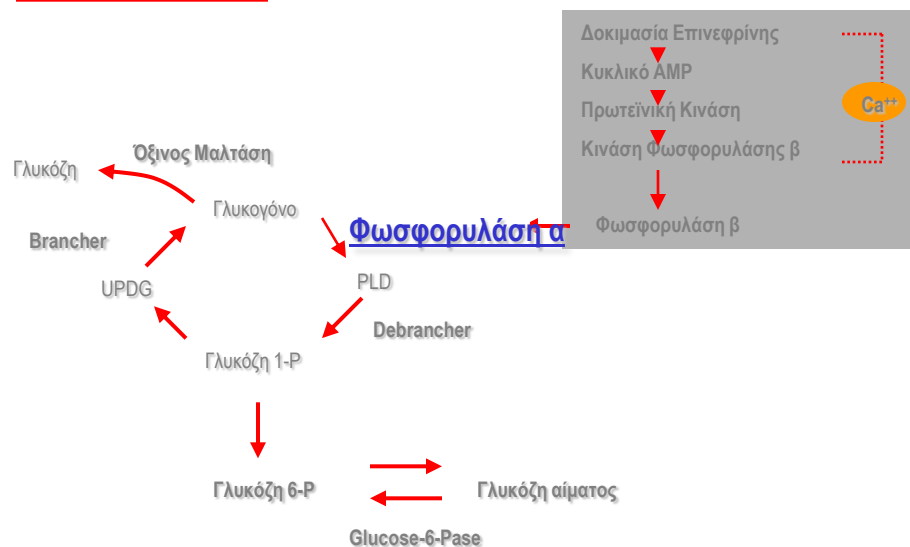
## Ανεπάρκεια μυοφωσφορυλάσης (νόσος του McArdle) (V)

Χρωμόσωμα 11, AR

*M* μυϊκή ισομορφή  
*L* ηπατική ισομορφή  
*B* εγκεφαλική ισομορφή

Μυϊκός ιστός	(100% M)
Καρδιά	(58% B, 13% M, 29% BM)
Εγκέφαλος	(64% B, 8% M, 28% BM)
Ήπαρ	(100% L)

## Γλυκογονόλυση



## Ανεπάρκεια μυοφωσφορυλάσης (νόσος του McArdle) (V)

### Κλινικά (κυρίως σε ενήλικες)

Δυσανεξία στην κόπωση

Εύκολη κόπωση

Μυαλγία

Κράμπες

Μυοσφαιρινουρία

*μεγάλης έντασης μικρής διάρκειας ισ*

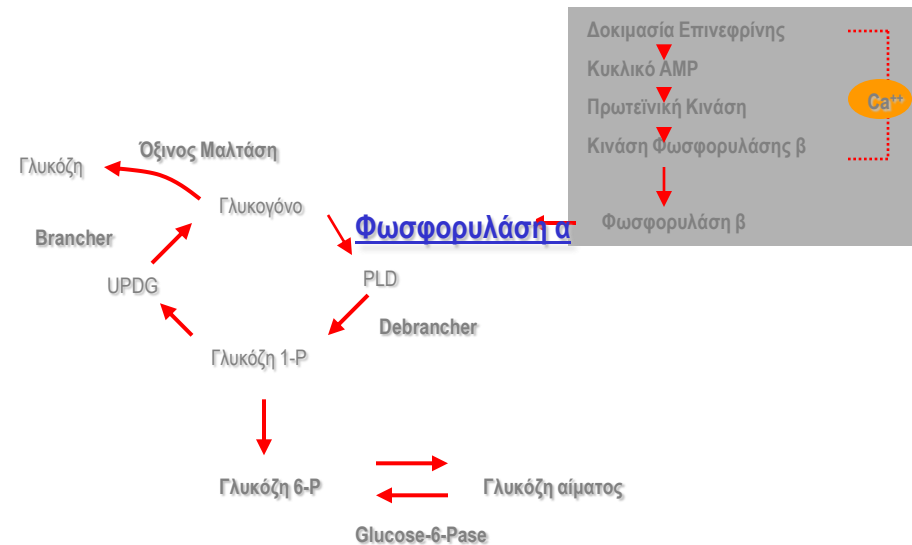
*μέτριας έντασης μεγάλης διάρκειας δ*

Μυϊκή αδυναμία

Αιφνίδιος βρεφικός θάνατος (μία περίπτωση)

- Second wind
- Μυογενής υπερουριχαιμία
- Διπλό πρόβλημα
- Ψευδο-επικρατητική κληρονομικότητα

## Γλυκογονόλυση



## Ανεπάρκεια μυοφωσφορυλάσης (νόσος του McArdle) (V)

### Κλινικά (κυρίως σε ενήλικες)

Δυσανεξία στην κόπωση

Εύκολη κόπωση

Μυαλγία

Κράμπες

Μυοσφαιρινουρία

*μεγάλης έντασης μικρής διάρκειας ισ*

*μέτριας έντασης μεγάλης διάρκειας δ*

Μυϊκή αδυναμία

Αιφνίδιος βρεφικός θάνατος (μία περίπτωση)

Έναρξη άσκησης



(Γλυκόζη > λ.ο.)

Κόπωση



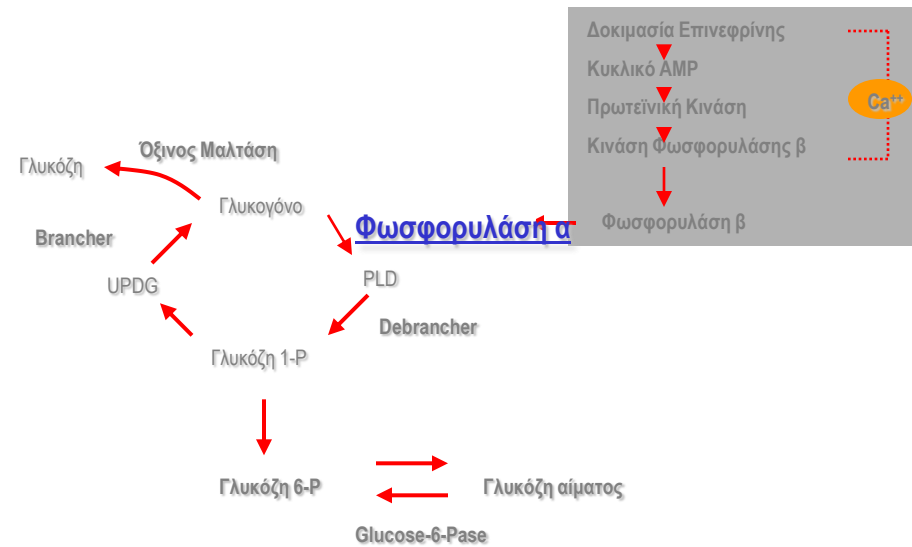
Ξεκούραση



(λ.ο. > γλυκόζη)

- **Second wind**
- Μυογενής υπερουριχαιμία
- Διπλό πρόβλημα
- Ψευδο-επικρατητική κληρονομικότητα

## Γλυκογονόλυση



## Ανεπάρκεια μυοφωσφορυλάσης (νόσος του McArdle) (V)

### Κλινικά (κυρίως σε ενήλικες)

Δυσανεξία στην κόπωση

Εύκολη κόπωση

Μυαλγία

Κράμπες

Μυοσφαιρινουρία

*μεγάλης έντασης μικρής διάρκειας ισ*

*μέτριας έντασης μεγάλης διάρκειας δ*

Μυϊκή αδυναμία

Αιφνίδιος βρεφικός θάνατος (μία περίπτωση)

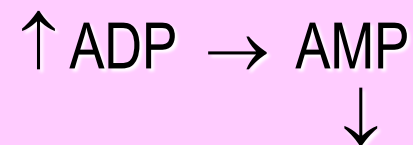
- Second wind

- **Μυογενής υπερουριχαιμία**

- Διπλό πρόβλημα

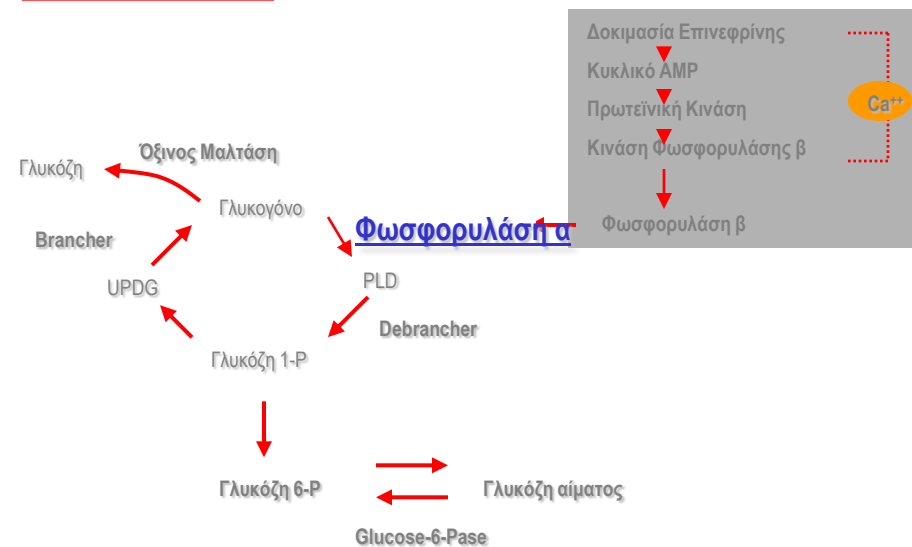
- Ψευδο-επικρατητική κληρονομικότητα

Κατά την άσκηση σε ασθενή με νόσο McArdle



inosine monophosphate + αμμωνία  
+ adenine

## Γλυκογονόλυση



## Ανεπάρκεια μωσφορυλάσης (νόσος του McArdle) (V)

### Κλινικά (κυρίως σε ενήλικες)

Δυσανεξία στην κόπωση

Εύκολη κόπωση

Μυαλγία

Κράμπες

Μυοσφαιρινουρία

*μεγάλης έντασης μικρής διάρκειας ισ*

*μέτριας έντασης μεγάλης διάρκειας δ*

Μυϊκή αδυναμία

Αιφνίδιος βρεφικός θάνατος (μία περίπτωση)

- Second wind

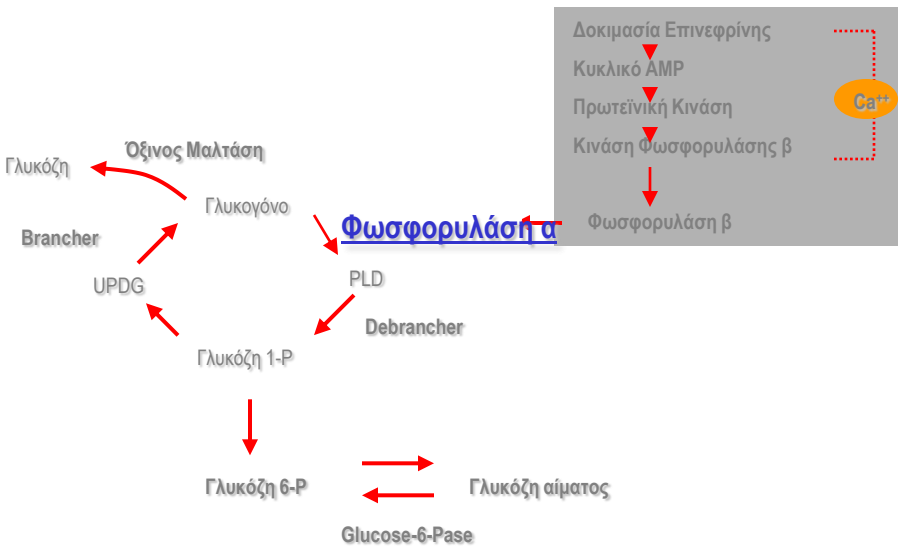
- Μυογενής υπερουριχαιμία

- **Διπλό πρόβλημα**

- Ψευδο-επικρατητική κληρονομικότητα

Σε ασθενείς με νόσο McArdle έχει αναφερθεί να συνυπάρχει σε μερικές περιπτώσεις και ανεπάρκεια της adenyate diaminase

# Γλυκογόνωση



# Ανεπάρκεια μυοφωσφορυλάσης (νόσος του McArdle) (V)

## Κλινικά (κυρίως σε ενήλικες)

Δυσανεξία στην κόπωση

Εύκολη κόπωση

Μυαλγία

Κράμπες

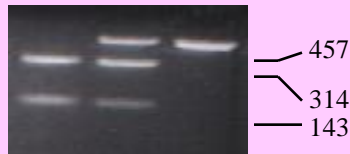
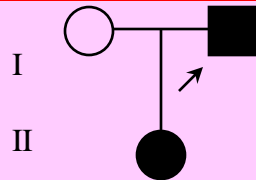
Μυοσφαιρινουρία

*μεγάλης έντασης μικρής διάρκειας ισ*

*μέτριας έντασης μεγάλης διάρκειας δ*

Μυϊκή αδυναμία

Αιφνίδιος βρεφικός θάνατος (μία περίπτωση)



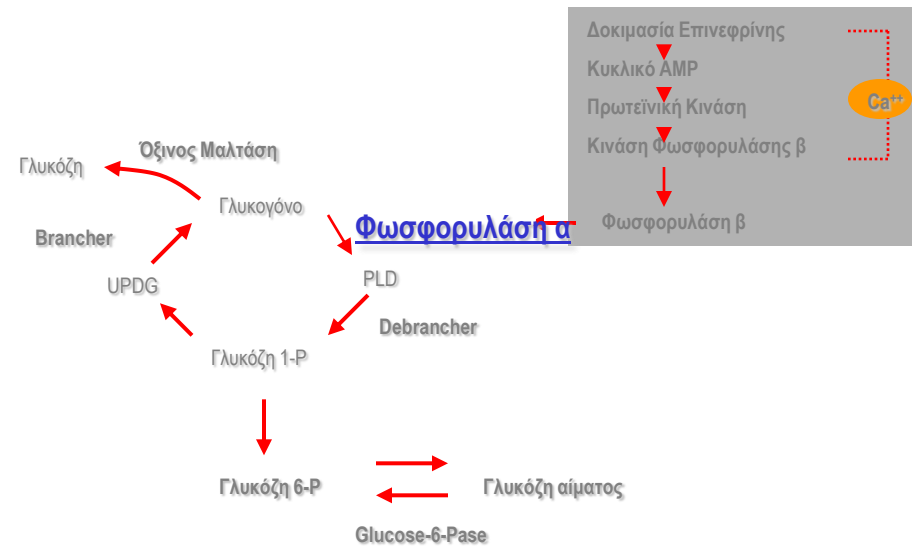
R207X



R602Q

- Second wind
- Μυογενής υπερουριχαιμία
- Διπλό πρόβλημα
- Ψευδο-επικρατητική κληρονομικότητα

## Γλυκογονόλυση



## Ανεπάρκεια μυοφωσφορυλάσης (νόσος του McArdle) (V)

### Κλινικά (κυρίως σε ενήλικες)

Δυσανεξία στην κόπωση

Εύκολη κόπωση

Μυαλγία

Κράμπες

Μυοσφαιρινουρία

*μεγάλης έντασης μικρής διάρκειας ισ*

*μέτριας έντασης μεγάλης διάρκειας δ*

Μυϊκή αδυναμία

Αιφνίδιος βρεφικός θάνατος (μία περίπτωση)

- Second wind
- Μυογενής υπερουριχαιμία
- Διπλό πρόβλημα
- Ψευδο-επικρατητική κληρονομικότητα

### Εργαστηριακά

N ή ↑ CK, Δοκιμασία γαλακτικού = παθολογικό

ΗΜΓ – μυοπαθητικά ή ΚΦ, μυοτονικά (50%)

ΗΚΓ = ΚΦ

Γεν. ούρων = μυοσφαιρίνη

MRS = παθολογικό

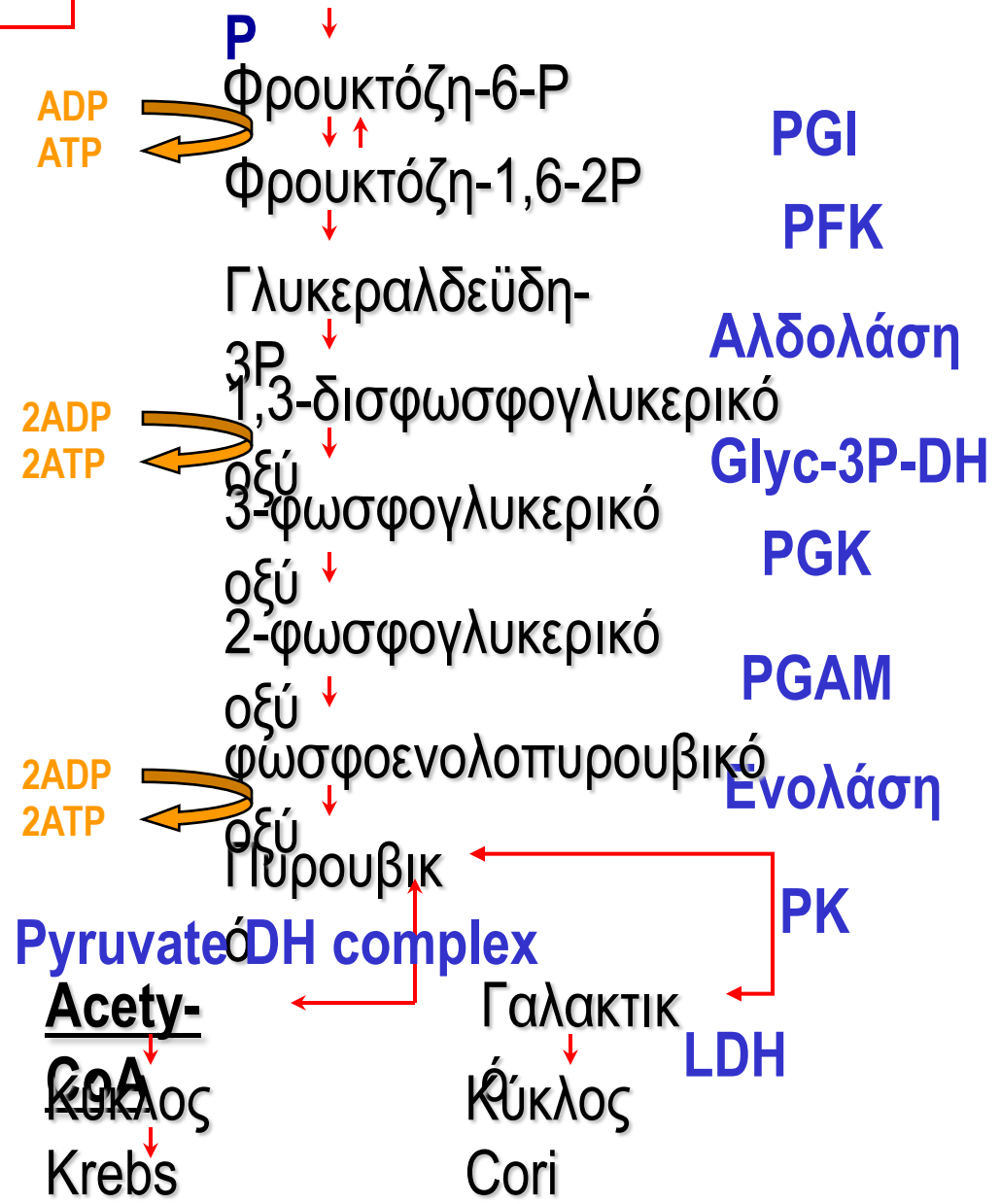
Βιοψία μυός – βιοχημεία,

ιστολογία



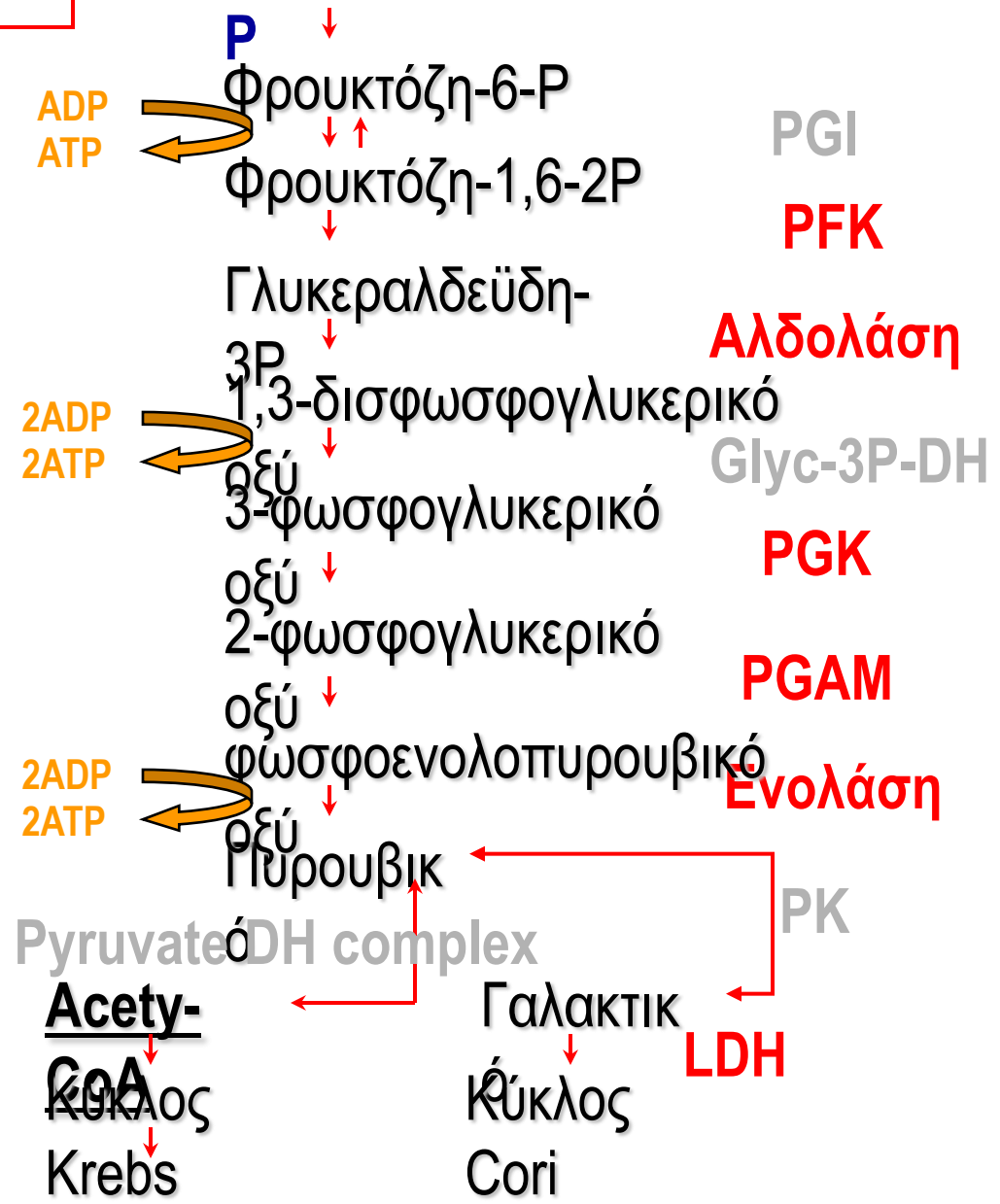
Αναερόβιος γλυκόλυση

Γλυκόζη-6-

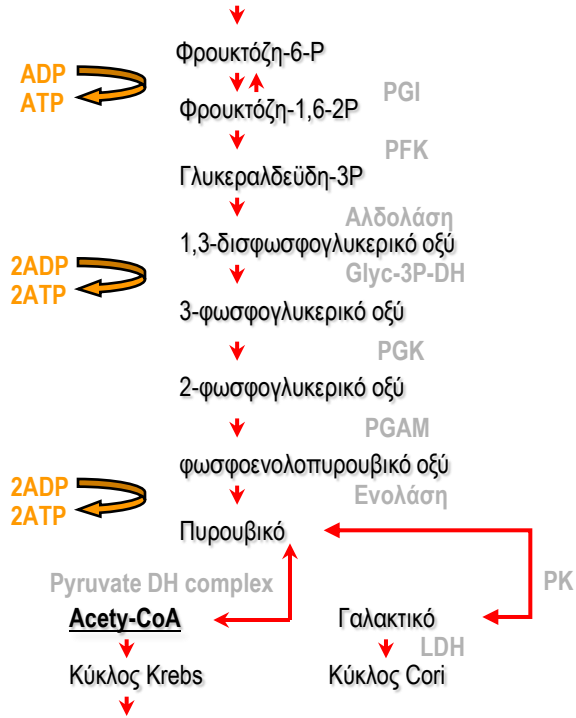


Αναερόβιος γλυκόλυση

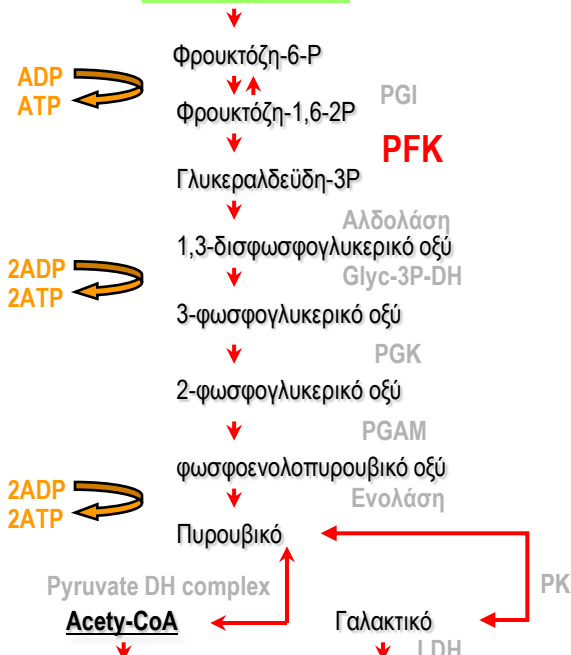
Γλυκόζη-6-



# Γλυκόζη-6-P



## Γλυκόζη-6-P



## Ανεπάρκεια φωσφοφρουκτοκινάσης (νόσος του Tarui) (VII)

M μυϊκή ισομορφή	(χρωμ. 12)
L ηπατική ισομορφή	(χρωμ. 21)
P ισομορφή αιμοπεταλίων	(χρωμ. 10)

## Κλινική εικόνα

δυσανεξία στην κόπωση  
μυαλγία, κράμπες  
μυοσφαρινουρία  
σπάνια μυϊκή αδυναμία (δυναμικά > στατικά)  
αιμολυτική αναιμία (ακόμα και χωρίς μυϊκά συμπτώματα)

ίκτερος

Σε βρέφη έχουν αναφερθεί προσβολή ΚΝΣ  
αρθρογρύπωση, και καρδιάς

*Out-of-wind* φαινόμενο

Μυογενής υπερουριχαιμία

## Εργαστηριακά

N ή ↑ CK, Δοκιμασία γαλακτικού =  
παθολογικό

ΗΜΓ - μυοπαθητικά ή ΚΦ,  
μυοτονικά (50%)

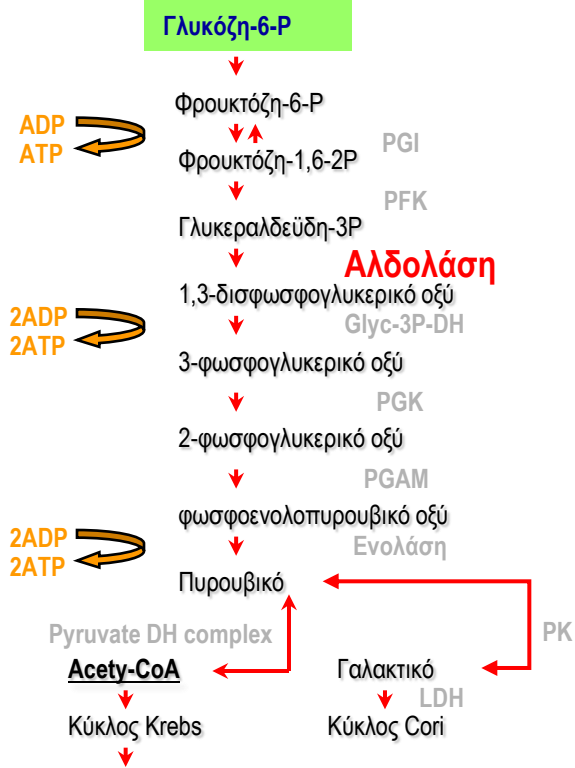
Αιμολυτική αναιμία, ίκτερος

MRS = παθολογικό

Γεν. ούρων = μυοσφαιρίνη

Βιοψία μυός - βιοχημεία, ιστολογία

Γενετική



# Ανεπάρκεια αλδολάσης (XII)

Χρωμόσωμα 16

**2 ασθενείς μέχρι σήμερα**

A) παιδί 4,5 ετών με δυσανεξία στην κόπωση  
 επιδείνωση με πυρετό, CK ~ 6000  
 κεντρομελική αδυναμία και ατροφία

B) μη σφαιροκυτταρική αιμολυτική αναιμία

Δεν αναφέρεται δοκιμασία γαλακτικού

# Ανεπάρκεια φωσφογλυκερικής κινάσης (XI)

Χρωμόσωμα X  
XR

## Κλινική εικόνα

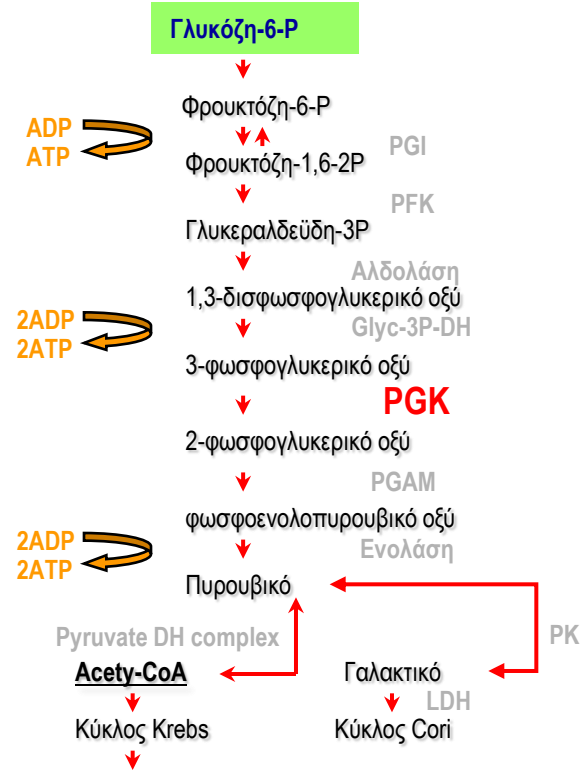
δυσανεξία στην κόπωση  
κράμπες  
μυοσφαιρινουρία  
προοδευτική μυϊκή αδυναμία

ή

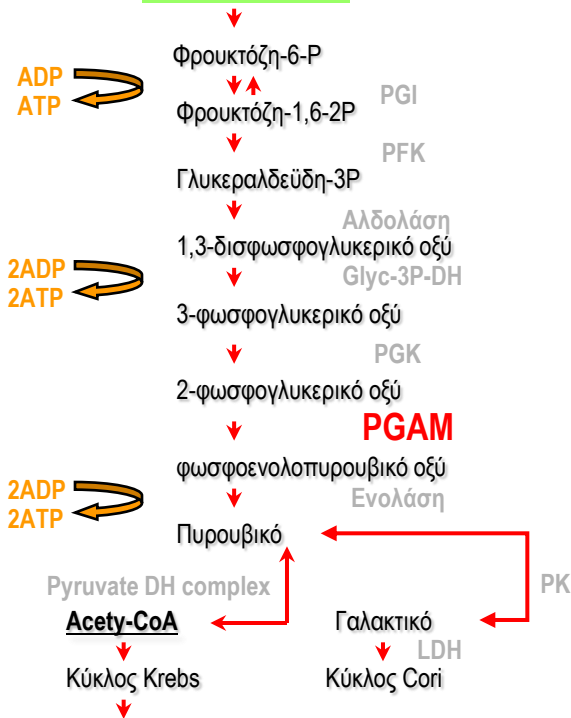
μη σφαιροκυτταρική αιμολυτική αναιμία  
προσβολή ΚΝΣ (επιληψία, νοητική στέρωση)

↑ CK, δοκιμασία γαλακτικού = παθολογικό  
Βιοψία μύος → εναπόθεση γλυκογόνου  
Γενετική

Θεραπεία → όχι



## Γλυκόζη-6-P



## Ανεπάρκεια φωσφογλυκερικής μούτασης (X)

AR

Διμερές ένζυμο

M υποομάδα (χρώμοσωμο 7)

B υποομάδα (χρώμοσωμο 10)

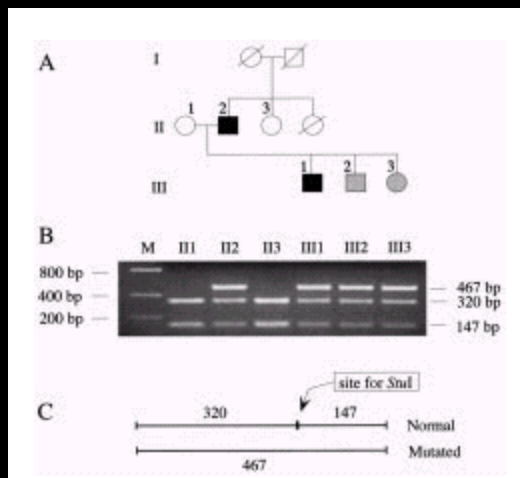
## Κλινική εικόνα

Δυναμικά συμπτώματα

δυσανεξία στην κόπωση, μυαλγία  
κράμπες, μωσφαορινουρία

↑ CK, δοκιμασία γαλακτικού = παθολογικό  
Βιοψία μύος → ήπια εναπόθεση γλυκογόνου

Συμπτωματικοί ετεροζυγώτες  
(ψευδο-επικρατητική κληρονομικότητα)



# Ανεπάρκεια β-ενολάσης (XIII)

AR

## Κλινική εικόνα

47 ετών, άνδρας με έναρξη συμπτωμάτων μετά την ηλικία των 20 ετών

Μυαλγία χωρίς κράμπες μετά από κόπωση

Μυϊκή αδυναμία μετά από κόπωση

Μυϊκή ισχύς και μάζα ΚΦ

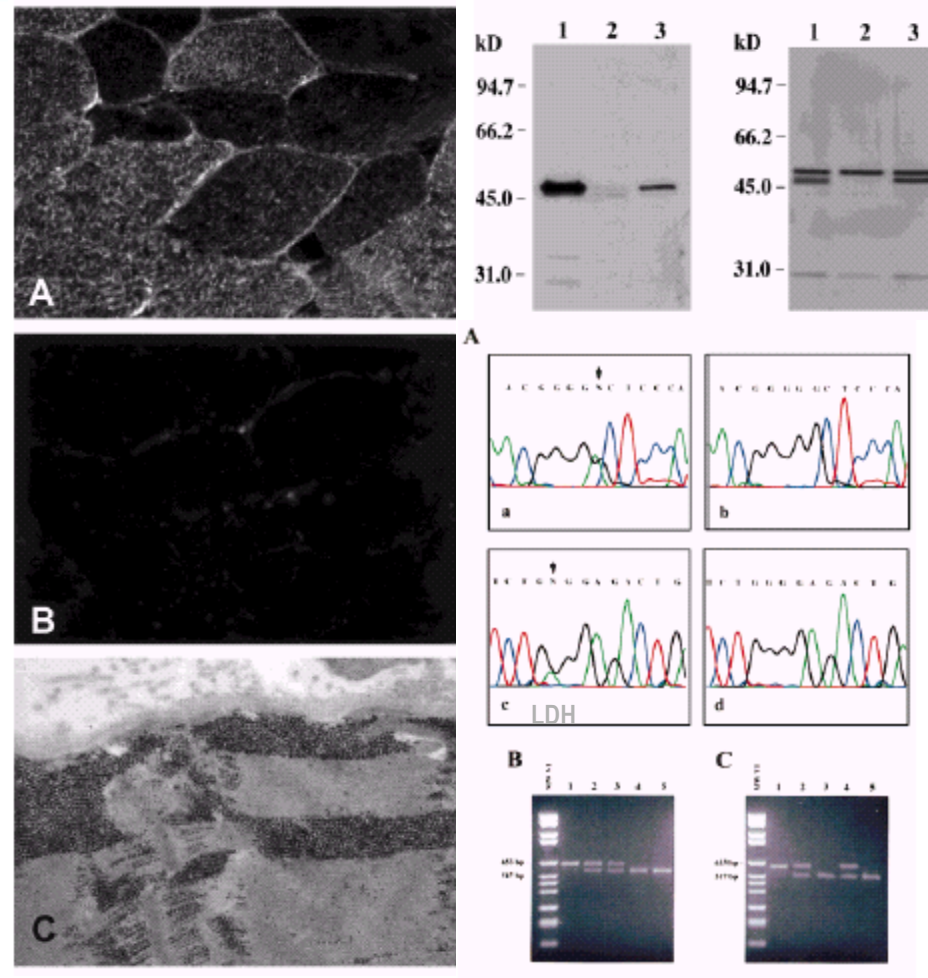
Όχι υπέρχρωση ούρων

## Ανεπάρκεια β-ενολάσης

↑ CK ( < 3000 σε κρίσεις, ενδιάμεσα ΚΦ)

Δοκιμασία γαλακτικού = παθολογική

Βιοψία μύος → ήπια εναπόθεση γλυκογόνου



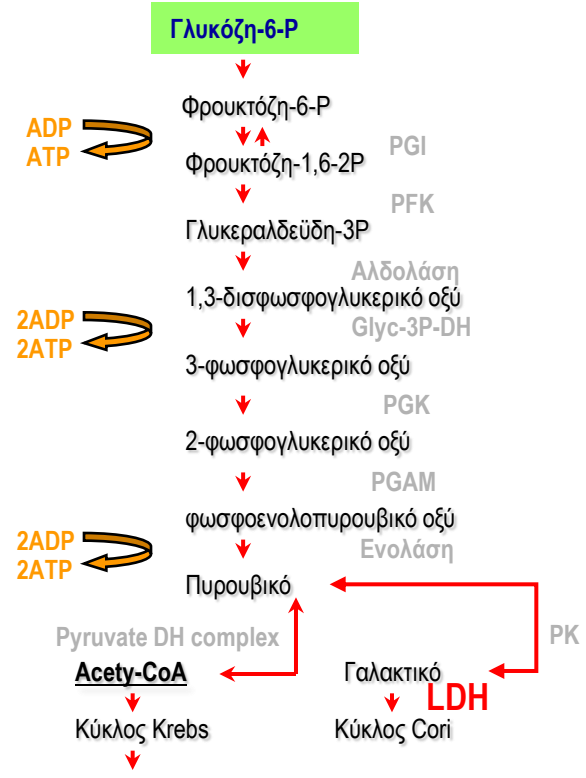


# Ανεπάρκεια γαλακτικής δεϋδρογενάσης (XI)

AR  
 Τετραμερές ένζυμο  
 Μ μυϊκή υποομάδα (χρώμοσωμο 11)  
 C καρδιακή υποομάδα (χρώμοσωμο 12)

**Κλινική εικόνα**  
 Δυναμικά συμπτώματα  
 δυσανεξία στην κόπωση  
 μωσφαορινουρία  
 φυσιολογική μυϊκή ισχύς

↑ CK και φυσιολογική LDH  
 Δοκιμασία γαλακτικού = παθολογικό με  
 αδυναμία ανόδου γαλακτικού  
 μεγάλη αύξηση πυρουβικού

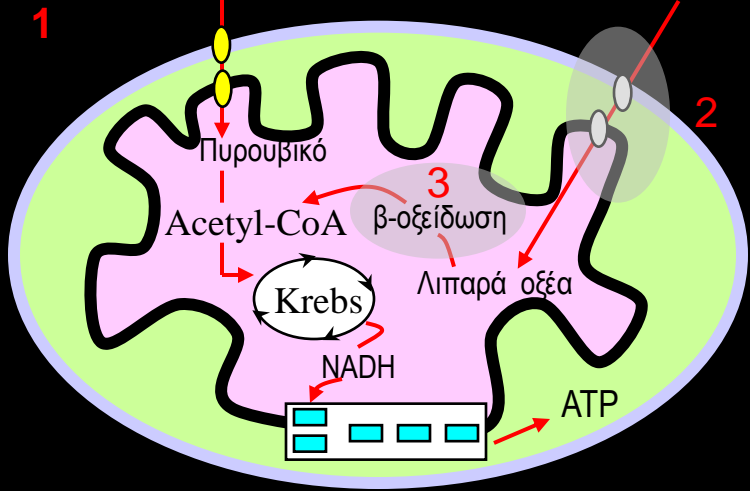


Νοσήματα λόγω διαταραχών λιπόλυσης

Υδατάνθρακες

Γλυκογονόλυση / Γλυκόλυση

Λιπαρά οξέα



Πυρουβικό

Acetyl-CoA

β-οξείδωση

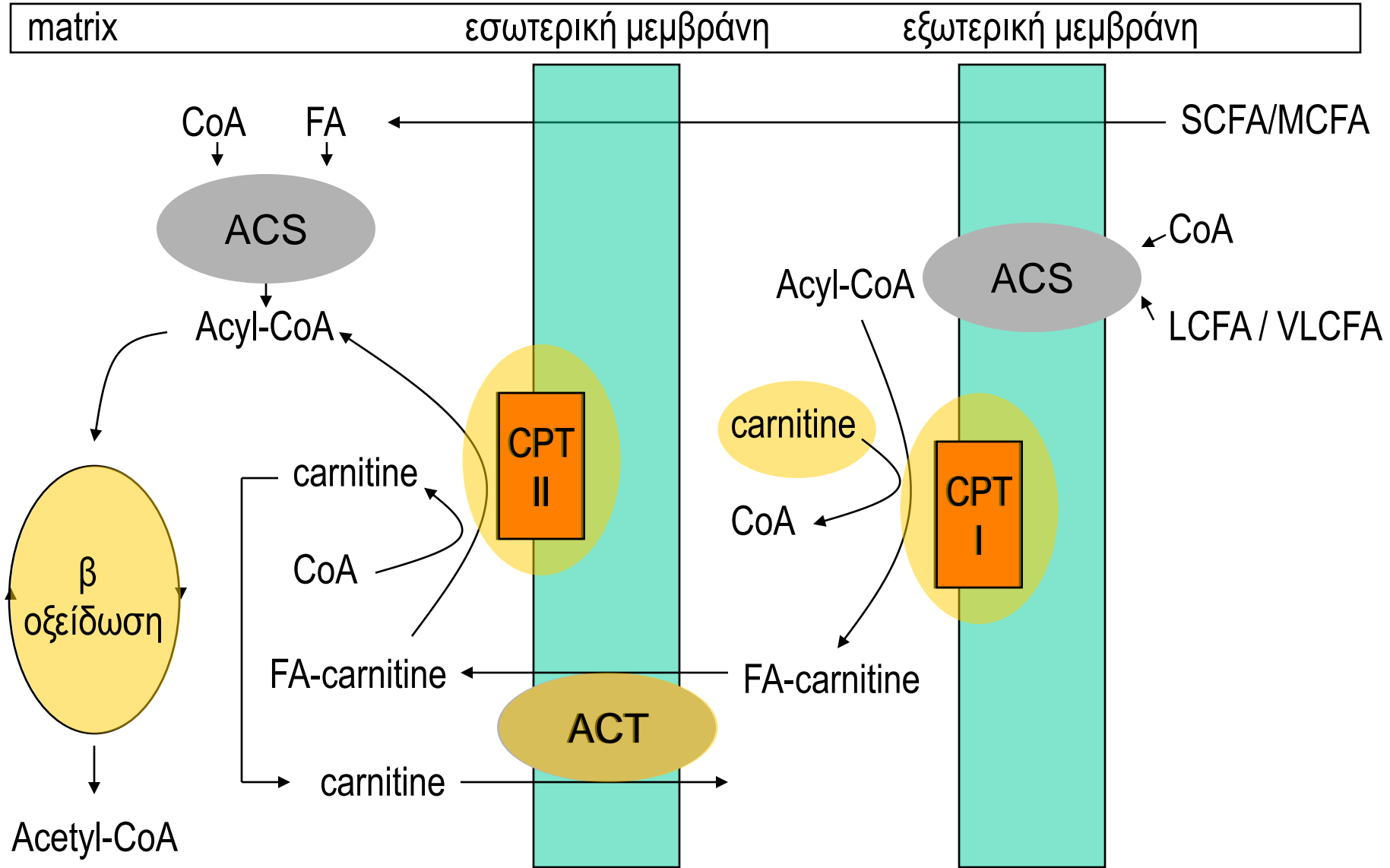
Κρεβς

NADH

Λιπαρά οξέα

ATP

# Μιτοχόνδριο



ACT = acyl-carnitine translocase

CPT = carnitine palmitoyl transferase

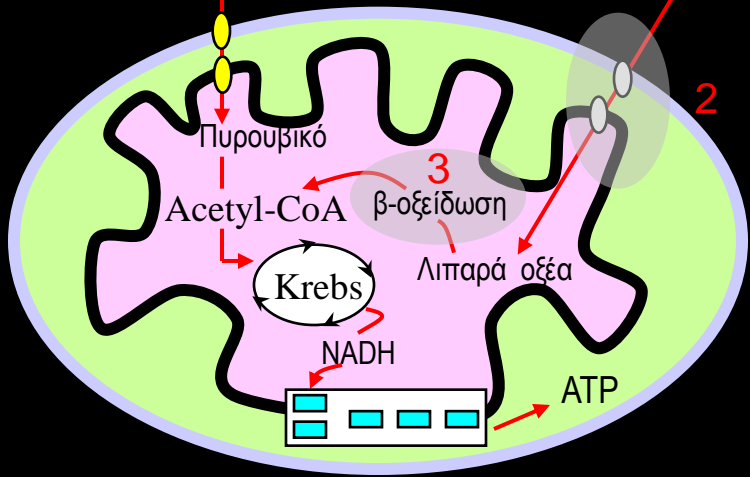
ACS = acyl-CoA synthetase

Υδατάνθρακες

Γλυκογονόλυση / Γλυκόλυση

Λιπαρά οξέα

**Νοσήματα λόγω διαταραχών λιπόλυσης**



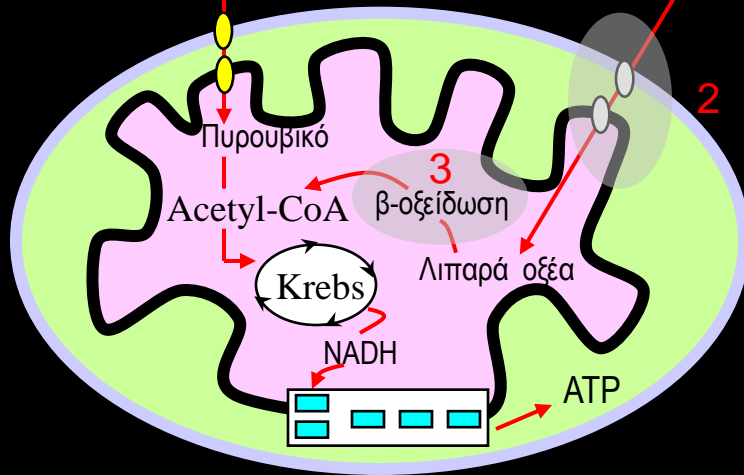
Ενήλικες → μυϊκά συμπτώματα (μετά από άσκηση ή νηστεία)

Παιδιά → πολυσυστηματικά

Υδατάνθρακες

Γλυκογονόλυση / Γλυκόλυση

Λιπαρά οξέα

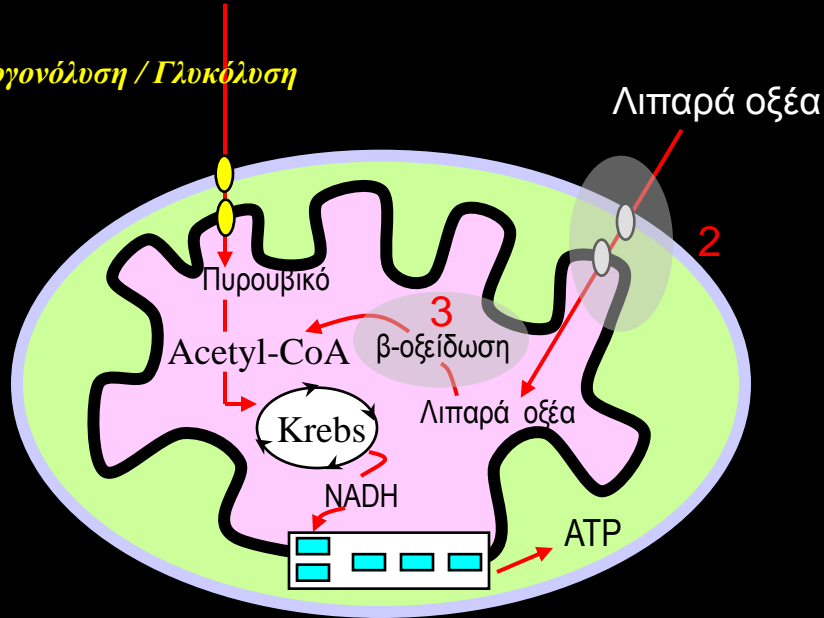


## Νοσήματα λόγω διαταραχών λιπόλυσης

- Ανεπάρκεια καρνιτίνης  
Μυοπαθητική (πρωτοπαθής)  
Συστηματική
- Ανεπάρκεια CPT I
- Ανεπάρκεια CPT II
- Ανεπάρκεια ACT
- Ανεπάρκεια acyl-CoA DH (β-οξείδωση)

Υδατάνθρακες

Γλυκογονόλυση / Γλυκόλυση



## Νοσήματα λόγω διαταραχών λιπόλυσης

- **Ανεπάρκεια καρνιτίνης**  
**Μυοπαθητική (πρωτοπαθής)**  
**Συστηματική**
- Ανεπάρκεια CPT I
- Ανεπάρκεια CPT II
- Ανεπάρκεια ACT

Οι πιο πολλές περιπτώσεις έχει αποδειχθεί ότι είναι δευτεροπαθείς  
Έναρξη σε οποιαδήποτε ηλικία (συνήθως σε παιδιά ή νεαρούς ενήλικες)  
Προοδευτική μυϊκή αδυναμία (κεντρομελικά > πρόσωπο > αναπνοή)

Σπανιότερα  
δυσανεξία στην κόπωση  
κράμπες  
καρδιομυοπάθεια

Εργαστηριακά

CK = ΚΦ ή < X15

Μείωση καρνιτίνης μύος

Φυσιολογική καρνιτίνη πλάσματος

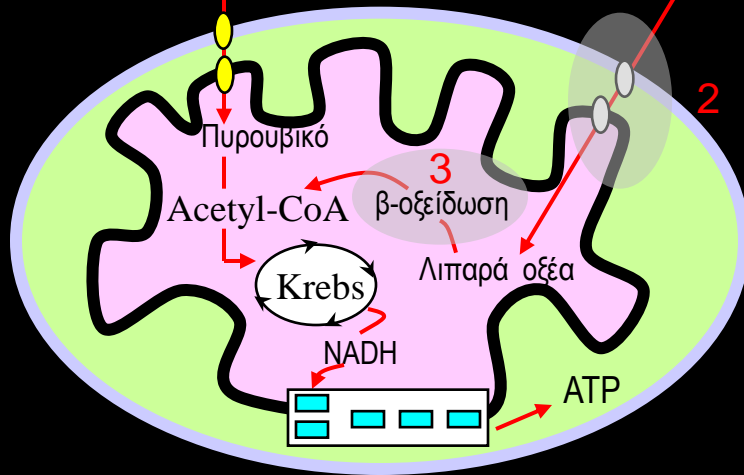
Κενοτοπιώδης μυοπάθεια (Type I ίνες)

Θεραπεία → L-carnitine 2-4gr/d (ενήλικες)  
100mg/Kg (παιδιά)

Υδατάνθρακες

Γλυκογονόλυση / Γλυκόλυση

Λιπαρά οξέα



## Νοσήματα λόγω διαταραχών λιπόλυσης

- **Ανεπάρκεια καρνιτίνης**  
Μυοπαθητική (πρωτοπαθής)  
**Συστηματική**
- Ανεπάρκεια CPT I
- Ανεπάρκεια CPT II
- Ανεπάρκεια ACCT

Πρέπει να αποκλειστεί η ανεπάρκεια της β-οξείδωσης  
Πολυσυστηματική

(σε συνδυασμό ή μονοσυμπτωματικά)

υπογλυκαιμική-υποκετονική εγκεφαλοπάθεια (μοιάζει με σύνδρομο Reye)

κεντρομελική αδυναμία

ηπατομεγαλία

καρδιομυοπάθεια

Εργαστηριακά

CK = ΚΦ ή ↑

Μείωση καρνιτίνης μύος

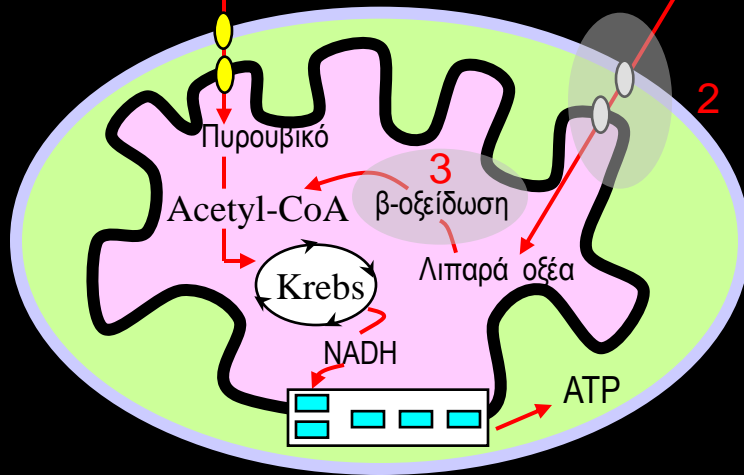
Υπεύθυνο γονίδιο → OCTN2 (*sodium ion-dependent transporter*) ΤΟΣ  
AR

Θεραπεία → L-carnitine 2-4gr/d (ενήλικες) ιθία  
100mg/Kg (παιδιά) ιναςών, LDH και αμμωνία

Υδατάνθρακες

Γλυκογονόλυση / Γλυκόλυση

Λιπαρά οξέα



## Νοσήματα λόγω διαταραχών λιπόλυσης

- Ανεπάρκεια καρνιτίνης  
Μυοπαθητική (πρωτοπαθής)  
Συστηματική
- **Ανεπάρκεια CPT I**
- Ανεπάρκεια CPT II
- Ανεπάρκεια ACCT

M - CPT I (μυϊκή ισομορφή) (χρωμ. 22) (δεν έχει αναφερθεί ανεπάρκεια)

L - CPT I (ηπατική ισομορφή) (χρωμ. 11)

Σε βρεφική ηλικία

υπογλυκαιμικό / υποκετονικό κώμα

ηπατομεγαλία / ηπατική εγκεφαλοπάθεια

σπανίως καρδιομυοπάθεια

όχι μυϊκά συμπτώματα

εμφάνιση ή επιδείνωση συμπτωμάτων με νηστεία

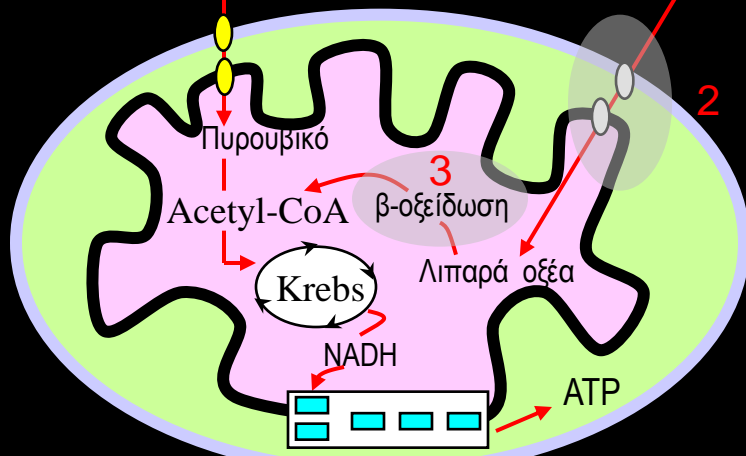
Θεραπεία → γεύματα πλούσια σε υδατάνθρακες και χαμηλό λίπος  
μέσης αλυσίδος τριγλυκερίδια (??)



Υδατάνθρακες

Γλυκογονόλυση / Γλυκόλυση

Λιπαρά οξέα



## Νοσήματα λόγω διαταραχών λιπόλυσης

- Ανεπάρκεια καρνιτίνης  
Μυοπαθητική (πρωτοπαθής)  
Συστηματική
- Ανεπάρκεια CPT I
- **Ανεπάρκεια CPT II**

Χρωμόσωμα 11

Εργαστηριακά

CK = ΚΦ ή  $\uparrow$  (<30) στα μεσοδιαστήματα

ία, μεταβολική οξέωση

Θεραπεία →

αποφυγή άσκησης > 30 λεπτά

$\uparrow$  υδατανθράκων και  $\downarrow$  λιπαρά

συχνά γεύματα

καρνιτίνη

μέσης αλυσίδας TG (0.5-1.5g /Kg/d σε 3 δόσεις)

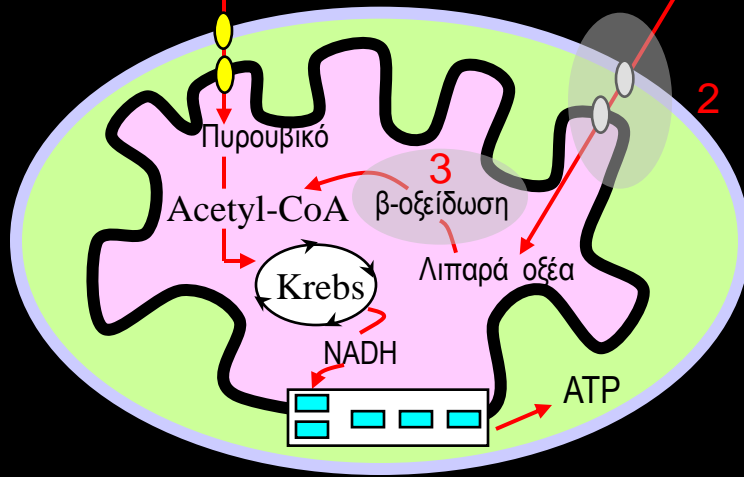
Προσοχή στην μυοσφαιρινουρία → νεφρική ανεπάρκεια

- μυαλγίες, κράμπες, αδυναμία, ραβδομυόλυση, αιμοσφαιρινουρία (μετά από άσκηση)
- έναρξη σε εφηβεία ή ενήλικες, A > Γ,
- σπάνια μόνιμη μυϊκή αδυναμία (κεντρομελική)

Υδατάνθρακες

Γλυκογονόλυση / Γλυκόλυση

Λιπαρά οξέα



## Νοσήματα λόγω διαταραχών λιπόλυσης

- Ανεπάρκεια καρνιτίνης  
Μυοπαθητική (πρωτοπαθής)  
Συστηματική
- Ανεπάρκεια CPT I
- Ανεπάρκεια CPT II
- **Ανεπάρκεια ACT**
- **Ανεπάρκεια acyl-CoA DH (β-οξείδωση)**

Ευχαριστώ για την υπομονή σας





# Μιτοχονδριακές Εγκεφαλομυοπάθειες

# Τι είναι οι μιτοχονδριακές εγκεφαλομυοπάθειες ;

Πολύ- ή μονο-συστηματικά νοσήματα  
που οφείλονται σε διαταραχή του  
μεταβολισμού της αναπνευστικής  
αλύσου του μιτοχονδρίου

# Πόσο συχνές είναι οι μιτοχονδριακές εγκεφαλομυοπάθειες ;

## 1. Φινλανδία (Oulu)

- Η μετάλλαξη A3243G (MELAS)
- Συχνότητα σε ενήλικες:  $\geq 16.3/100,000$

## 2. Μ. Βρετανία (Newcastle/Tyne)

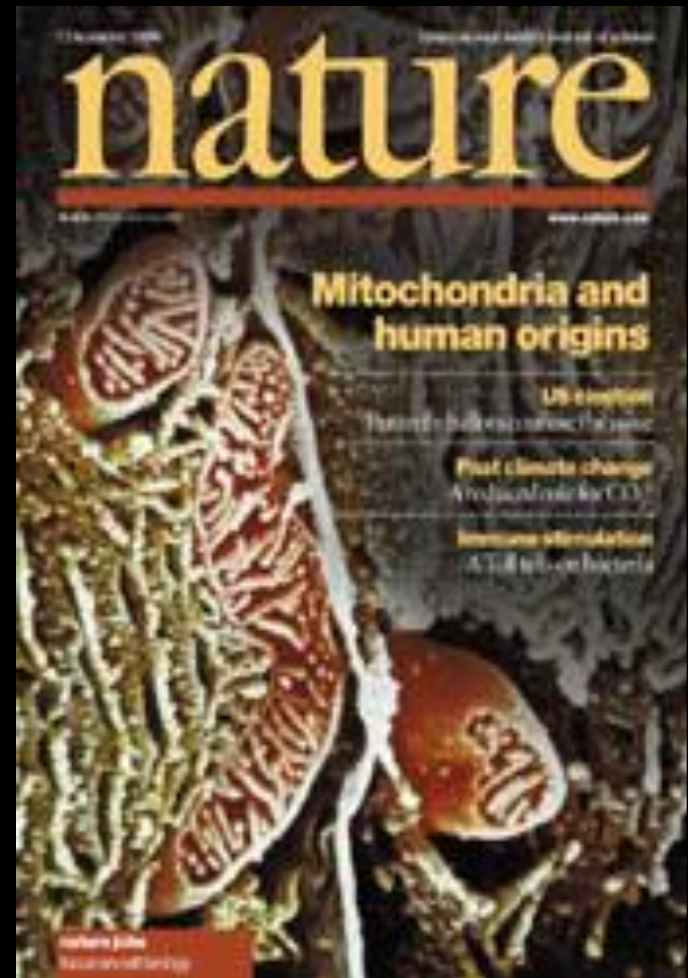
- Μεταλλάξεις του mtDNA
- Ελάχιστος επιπολασμός στον γενικό πληθυσμό:  $12.48/100,000$

## 3. Σουηδία (Göteborg)

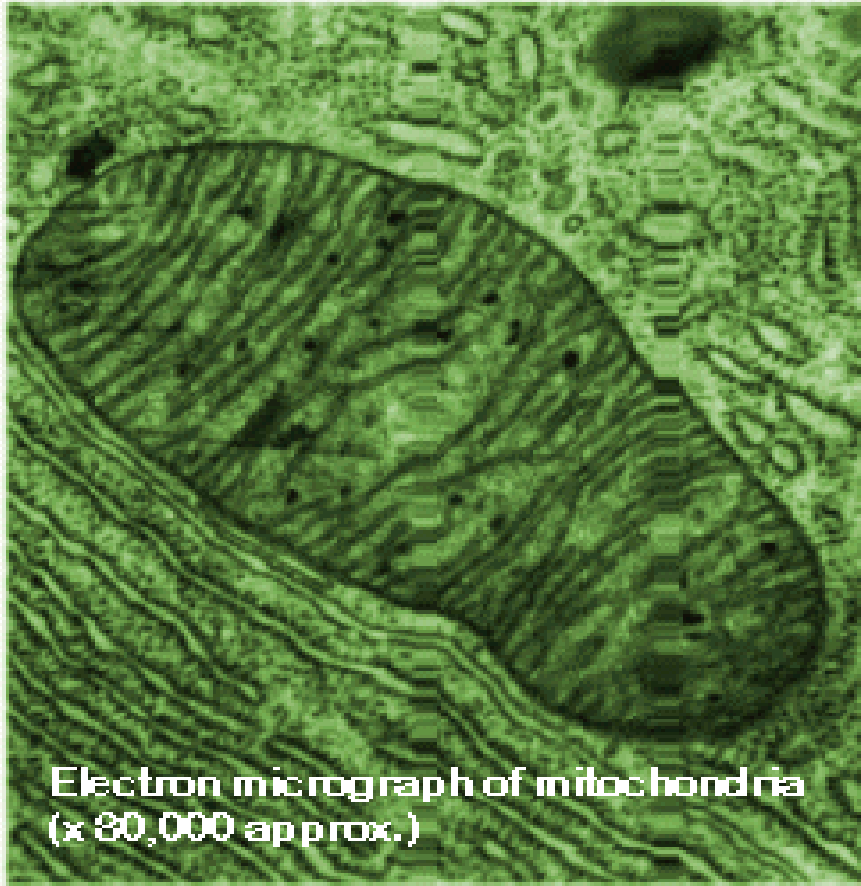
- Κλινικά, βιοχημικά, ιστολογικά, μοριακά κριτήρια
- Συχνότητα σε παιδιά προσχολικής ηλικίας:  $1:11,000$

# Ιστορική αναδρομή

1898, 1902	Benda C	Μιτο-χόνδριο
1962	Luft R et al	Πρώτο μιτοχονδριακό νόσημα
1964	Nass S et al	Μιτοχονδριακό DNA
1981	Anderson S et al	Αποκωδικοποίηση mtDNA
1988	Holt IJ et al Wallace DC et al	Ελλείμματα mtDNA Σημειακή μεταλλαγή mtDNA
1995	Bourgeron et al	Πρώτη μεταλλαγή σε πυρηνικό γονίδιο



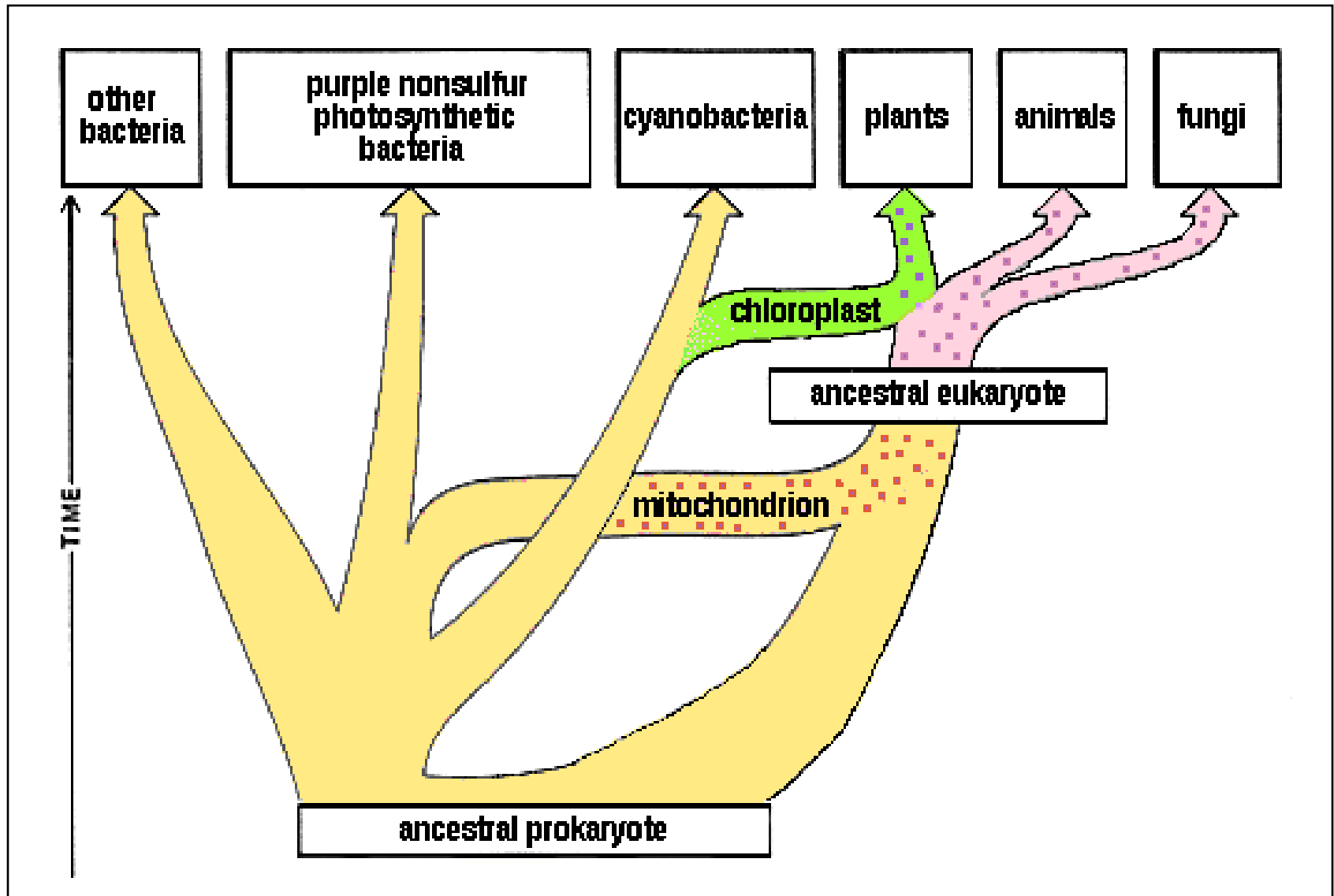


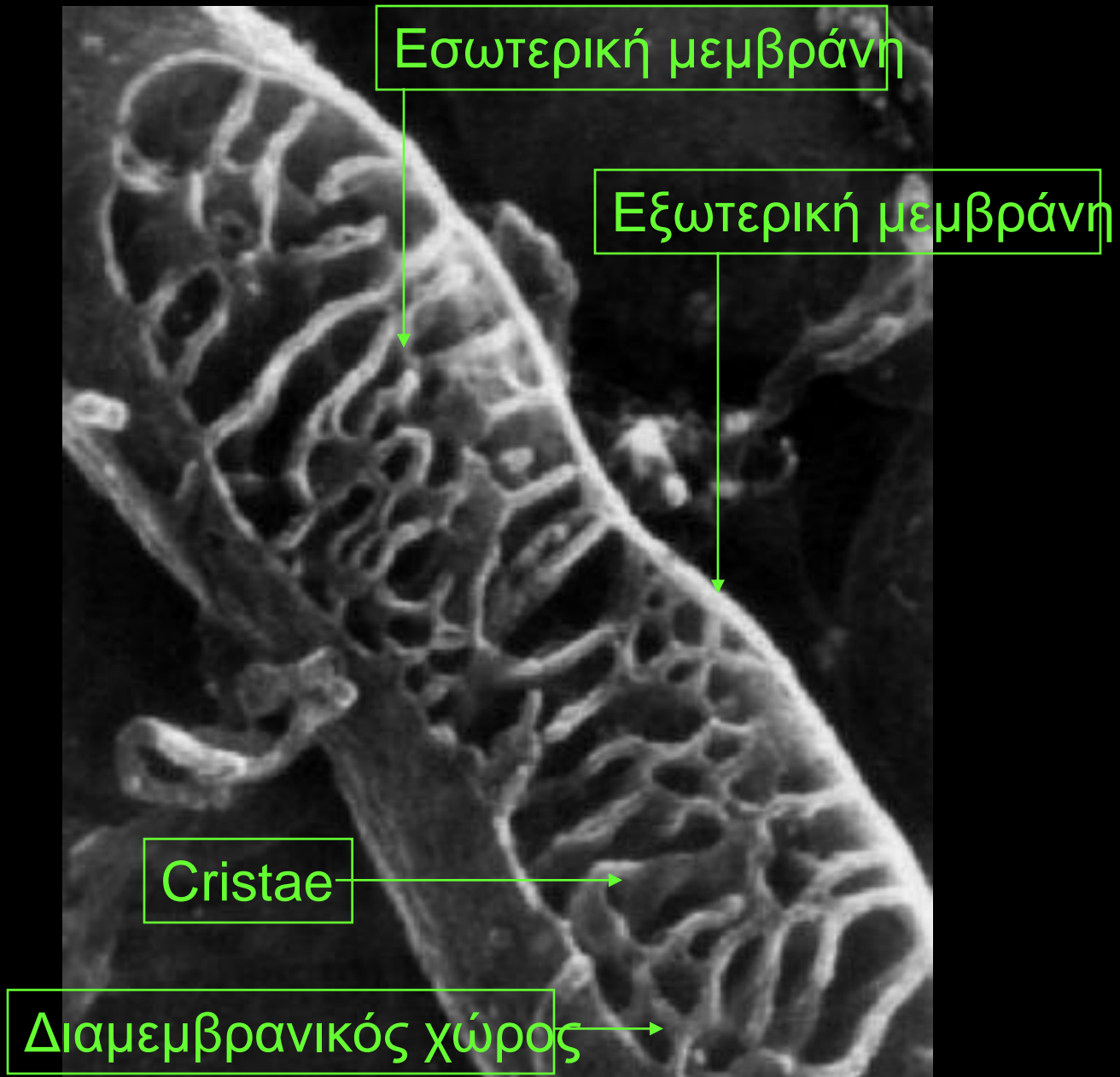


Electron micrograph of mitochondria  
(x 80,000 approx.)



# Endosymbiont hypothesis





Υδατάνθρακες

Αμινοξέα

Λιπαρά οξέα

Γλυκόλυση

Πυροσταφυλικό

Πυροσταφυλικό

αμινοξέα

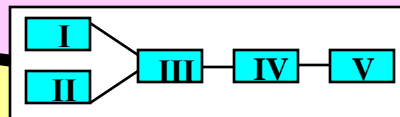
Acetyl-CoA

Λιπαρά οξέα

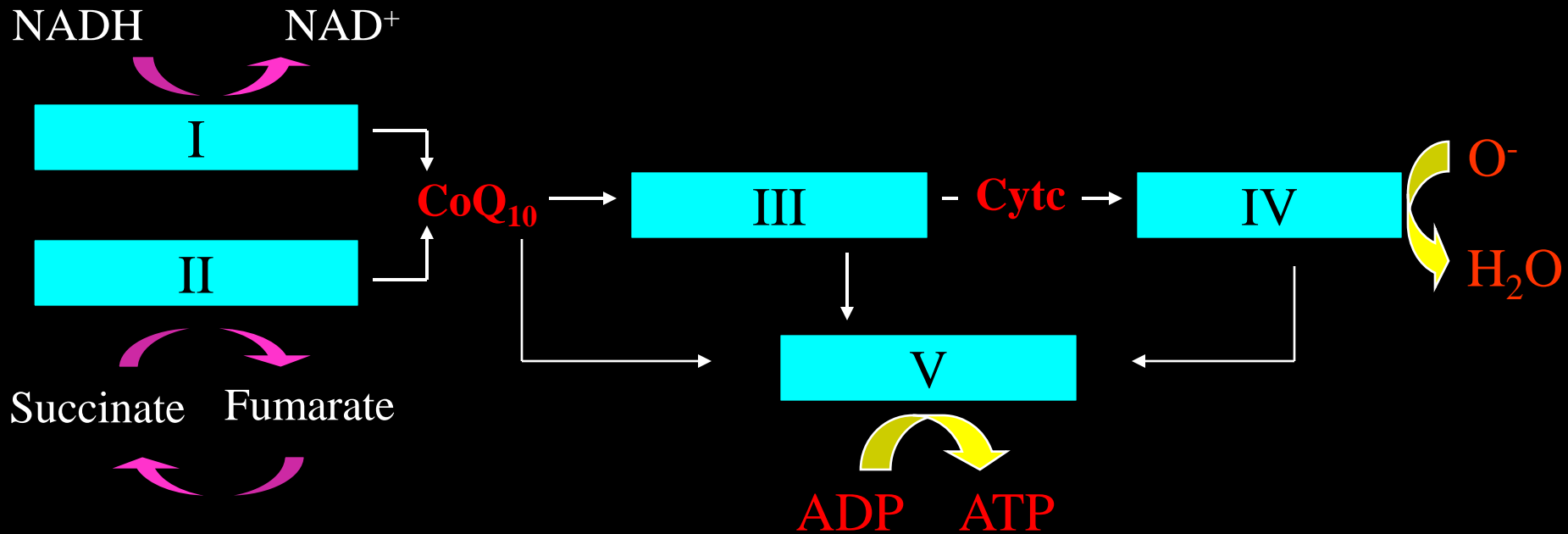


H

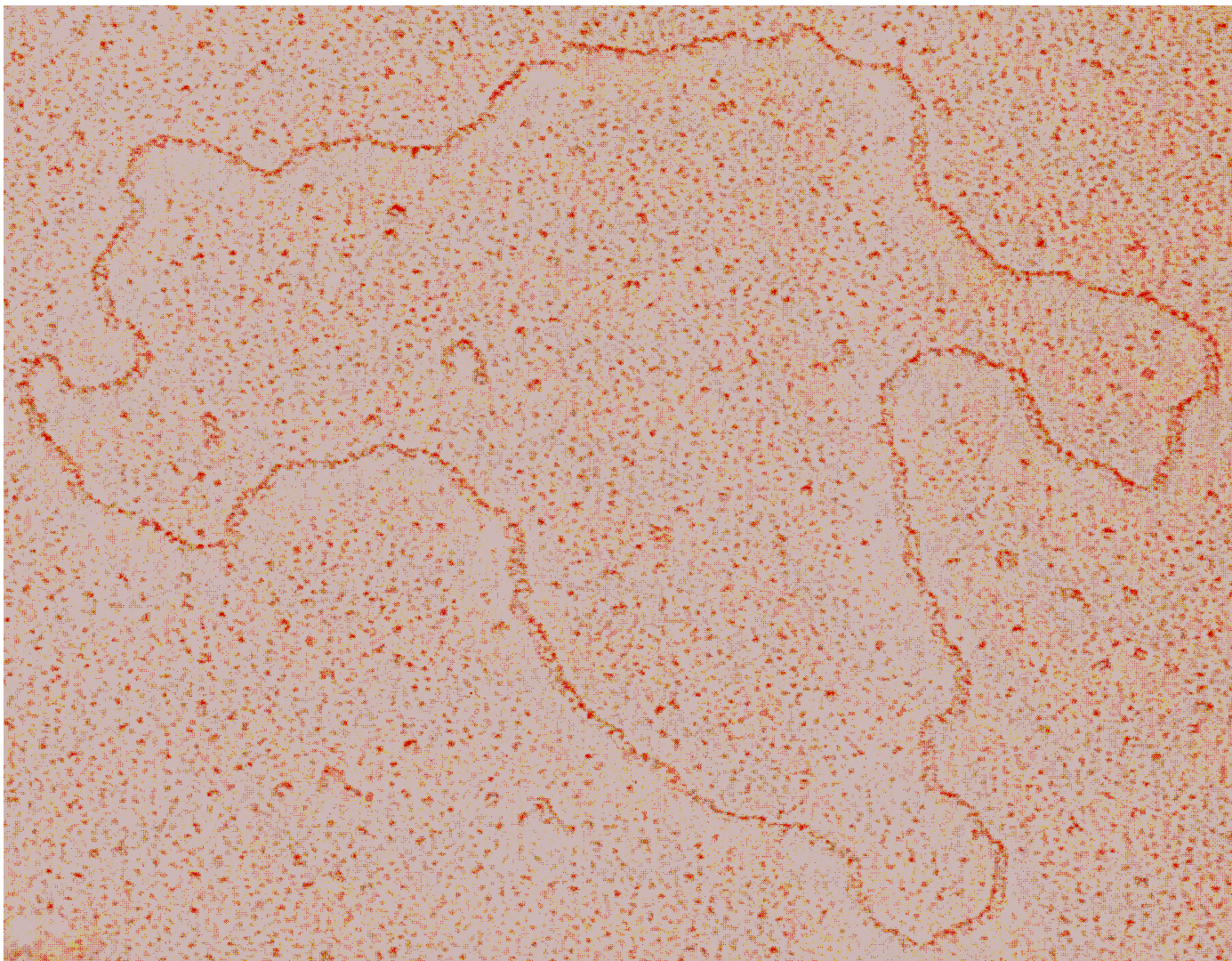
Αναπνευστική αλυσος

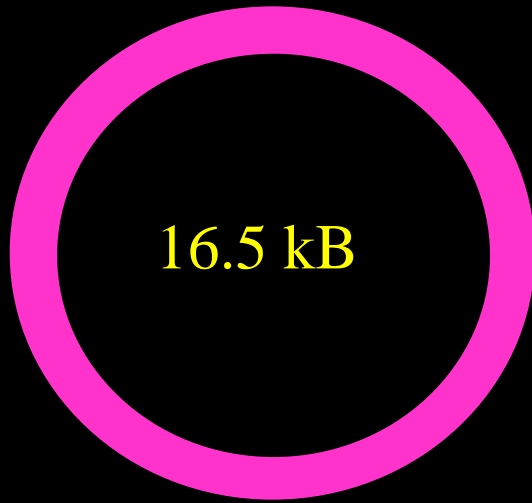


# Αναπνευστική αλυσος

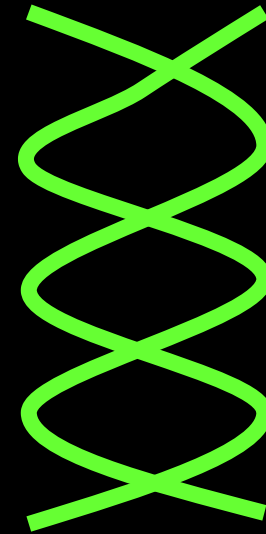


# Μιτοχονδριακό DNA

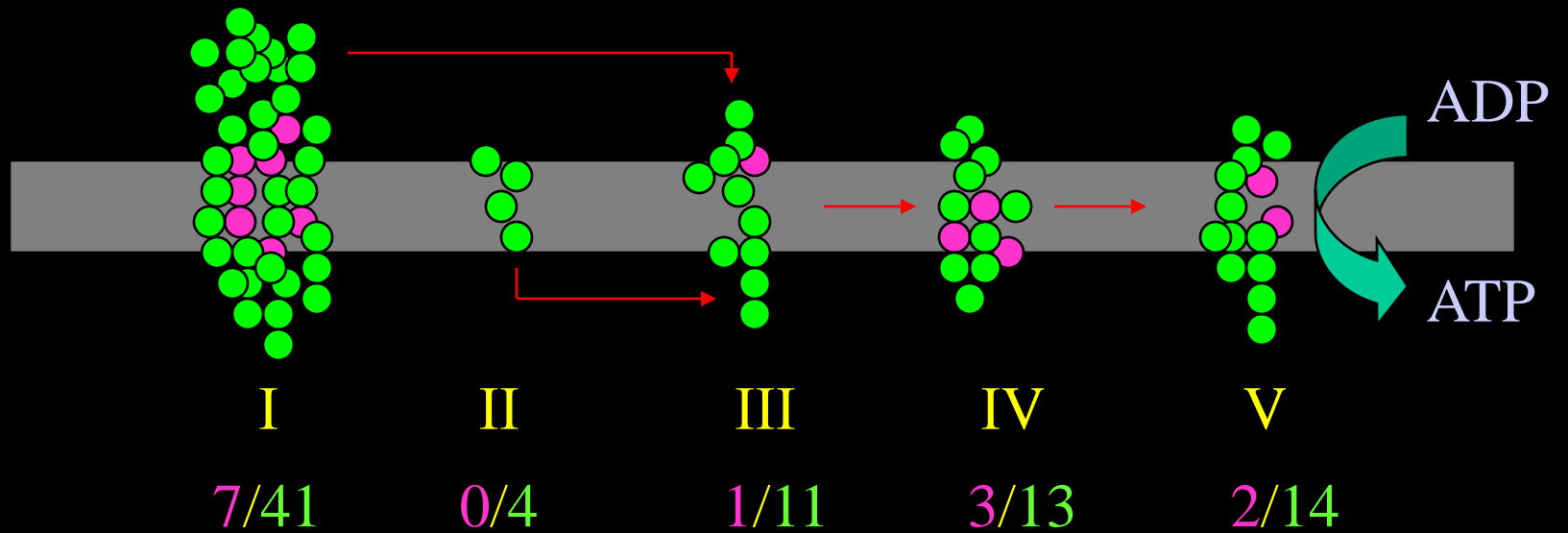


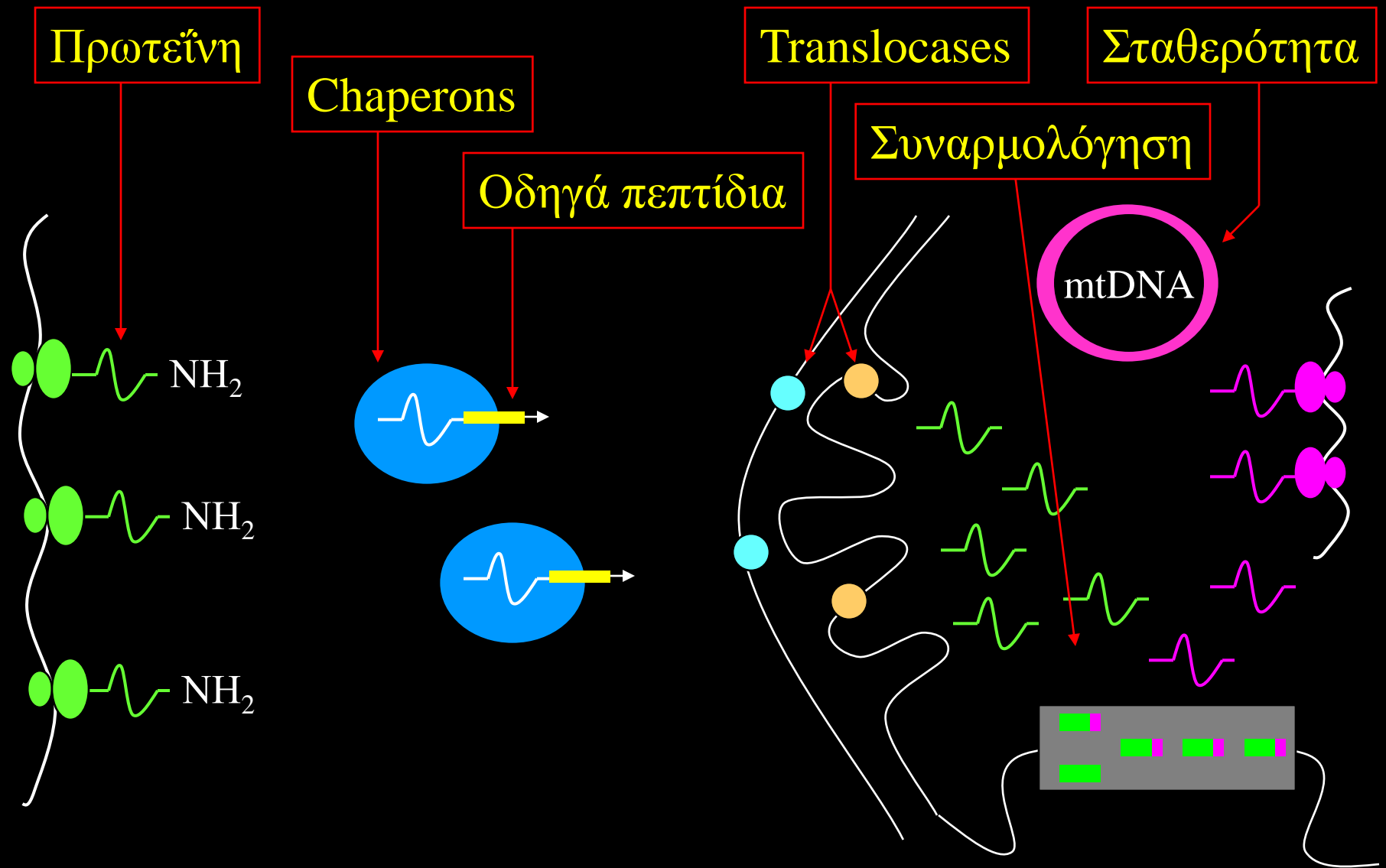


Μιτοχονδριακό DNA



Πυρηνικό DNA

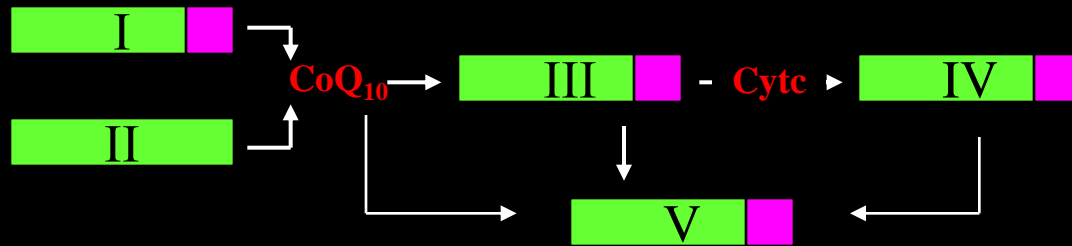




**Κυτταρόπλασμα**

**Μιτοχόνδριο**





Μιτοχονδριακό  
DNA

Πυρηνικό  
DNA

# Κλινικές εκδηλώσεις

## ΚΝΣ

Επιληψία, αταξία, μυοκλονίες, διαταραχές ανάπτυξης, ισχαιμικά ΑΕΕ, ημικρανικού τύπου κεφαλαλγία, δυστονία

## ΠΝΣ

πολυνευροπάθεια

## Μύες

Αδυναμία, δυσανεξία στην κόπωση, εξωτερική οφθαλμοπληγία, βλεφαρόπτωση

## Οφθαλμοί

Μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια, οπτική ατροφία, καταρράκτη

## Αίμα

Σιδηροβλαστική αναιμία

## Ενδοκρινείς

Σακχαρώδης διαβήτης, χαμηλό ύψος, υποπαραθυρεοειδισμός

**Καρδιά** Διαταραχές αγωγιμότητας, μυοκαρδιοπάθεια

**Γαστρεντερικό** Χρόνιες διάρροιες, πάγκρεας, ήπαρ

## Νεφρά

Σύνδρομο Fanconi

## ΩΡΛ

Νευροαισθητήριοι βαρηκοΐα

# KSS MELAS MERRF MNGIE

ΚΝΣ	Επιληψία		+	+	±
	Αταξία	+	+	+	
	Μυοκλονίες		±	+	
	Διαταραχές ανάπτυξης	+			±
	Φλοιϊκή τύφλωση		+		
	Ημιπάρεση/ημιανοψία		+		
	Ημικρανικού τύπου κεφαλαλγία		+		
ΠΝΣ	Πολυνευροπάθεια	±	±	±	±
Μύες	Αδυναμία / δυσαανεξία	+	+	+	+
	Βλεφαρόπτωση	+			+
	ΠΕΟ	+			±
Οφθαλμοί	Μελαγχρωστική αμφιβλ/θεια	+			
	Οπτική ατροφία				±
Αίμα	Σιδηροβλαστική αναιμία	±			
Ενδοκρινείς	Σακχαρώδης διαβήτης	±	±		
	Υποπαραθυρεοειδισμός	±			
	Χαμηλό ύψος	±	+	+	+
	Καρδιά	Διαταραχές αγωγιμότητας	+	±	
	Μυοκαρδιοπάθεια	±	±		
Γαστρεντερικό	Χρόνιες διάρροιες				+
	Παγρεατική δυσλειτουργία	±			
ΩΡΛ	Νευροαισθητήριοις βαρηκοΐα		+	+	+
Νεφρά	Σύνδρομο Fanconi	±	±		
Γαλακτική οξέωση		+	+	+	+

# Βλεφαρόπτωση



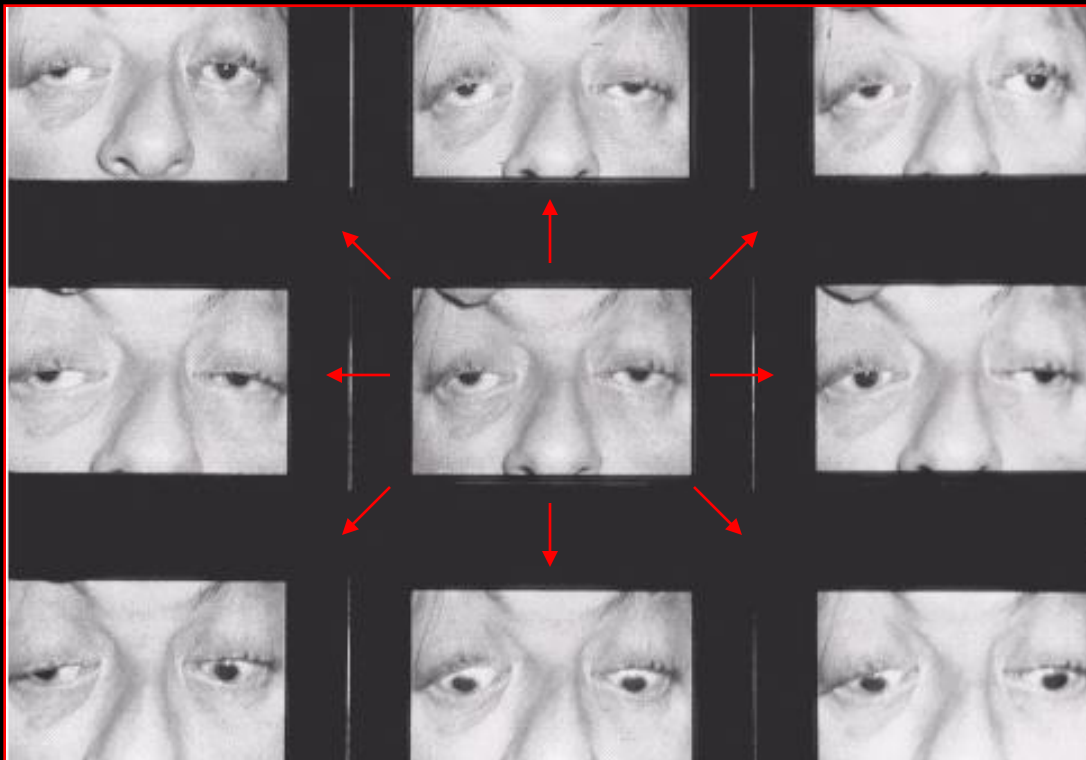
# Υποτονία



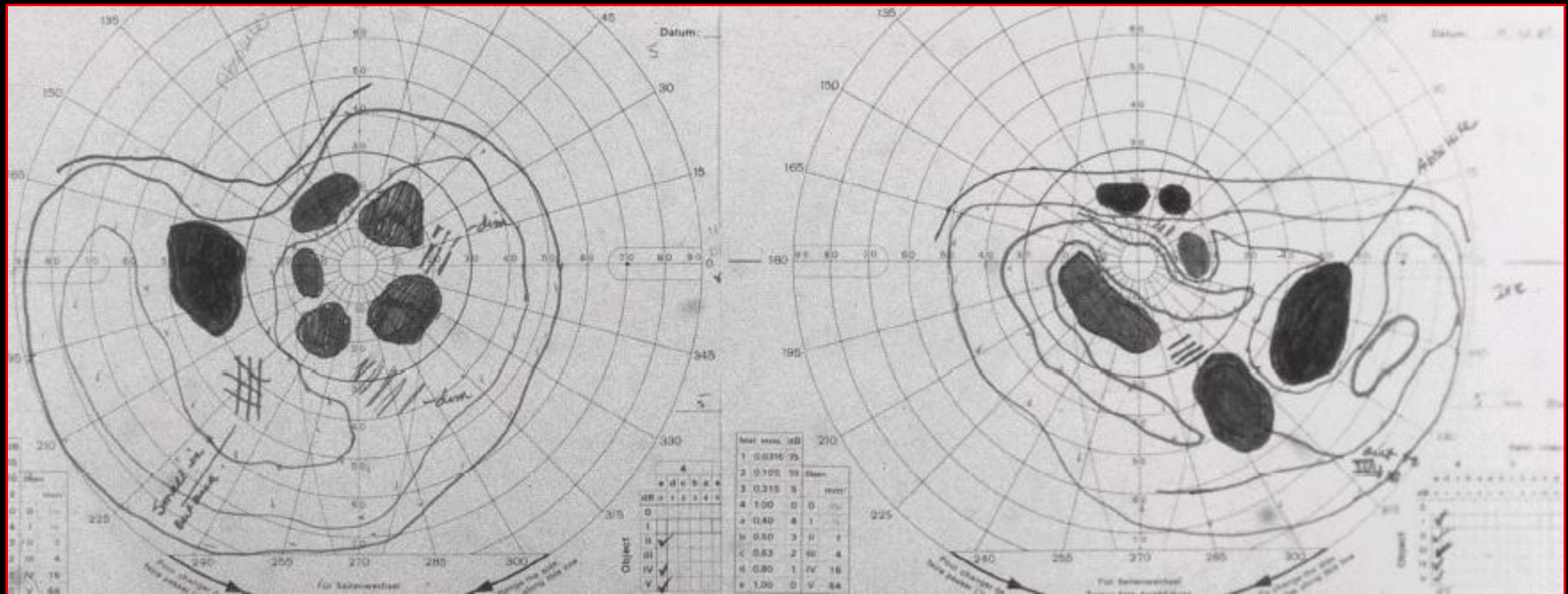
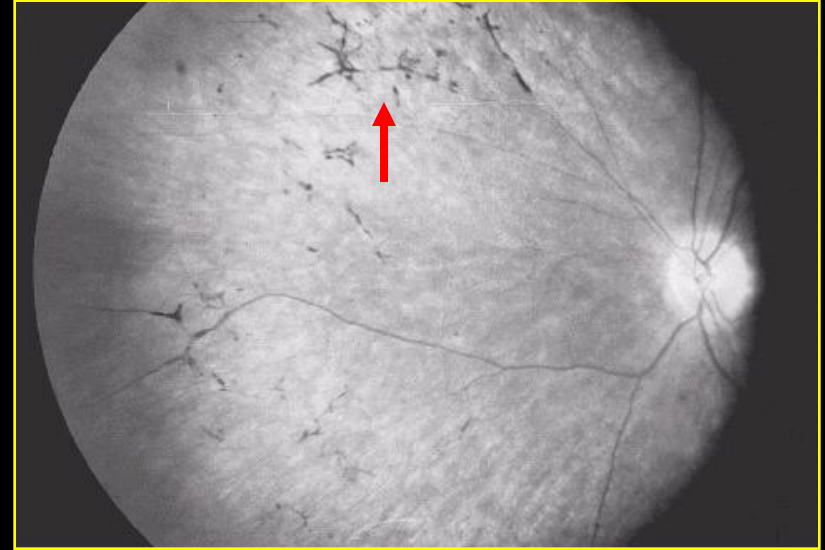
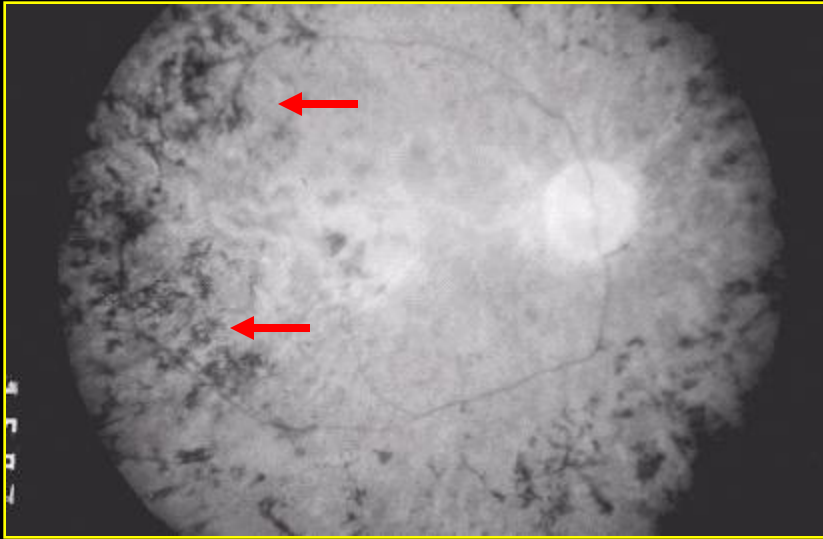


# Σύνδρομο Kearns-Sayre

Βλεφαρόπτωση  
ΠΕΟ  
Λεύκωμα ΕΝΥ >100  
Καρδιακό block  
Έναρξη < 20 έτη  
Μελαγχρωστική  
αμφιβληστρ/πάθεια

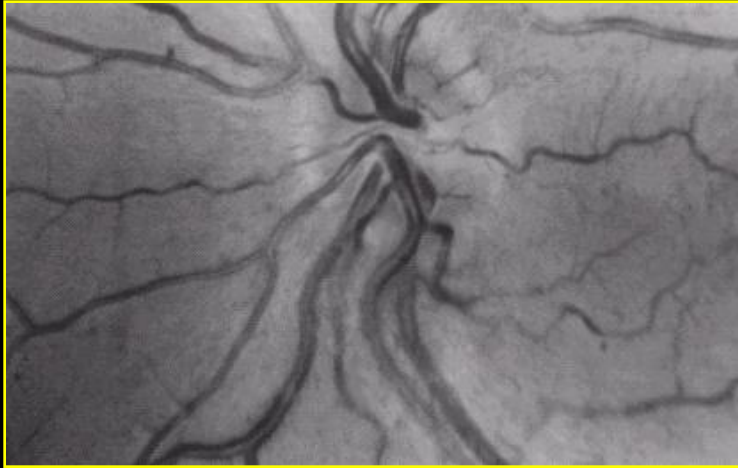


# Μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια



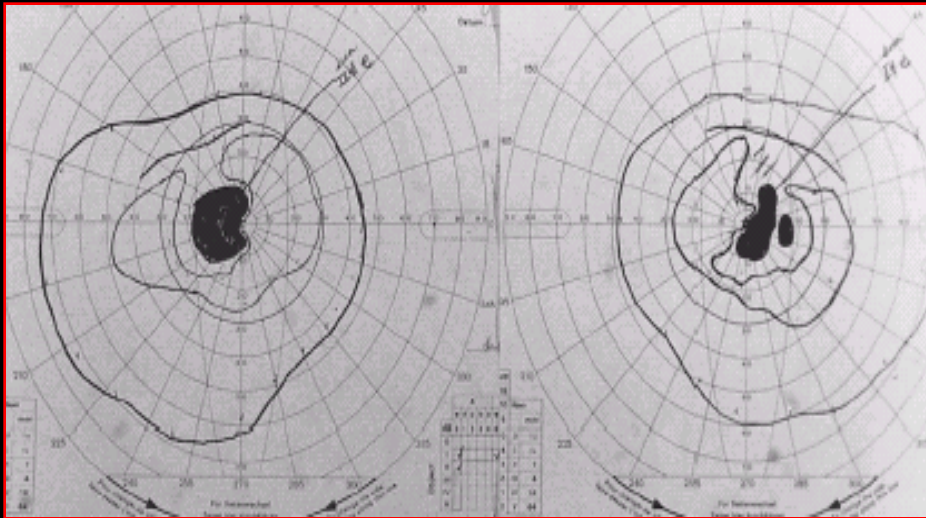
Σε 3 μήνες

Σε 6 μήνες



Υπεραιμία

Οπτική ατροφία



**LHON**

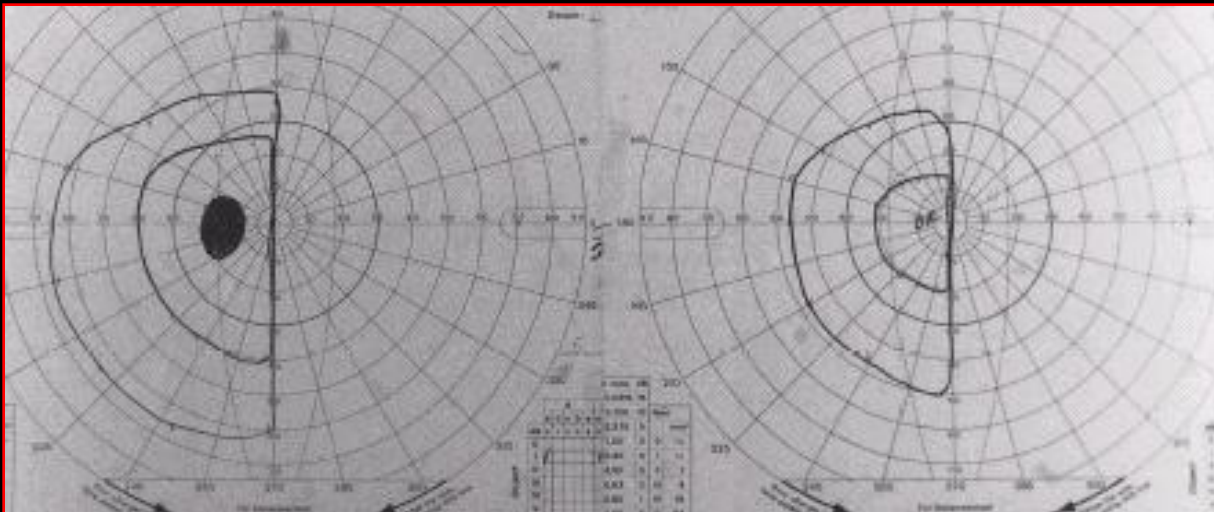
*(Leber Hereditary Optic Neuropathy)*



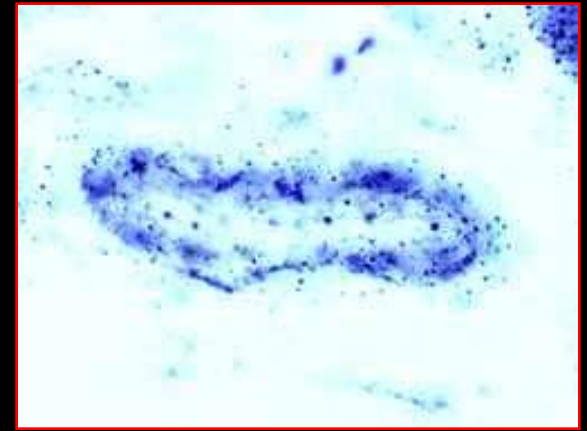
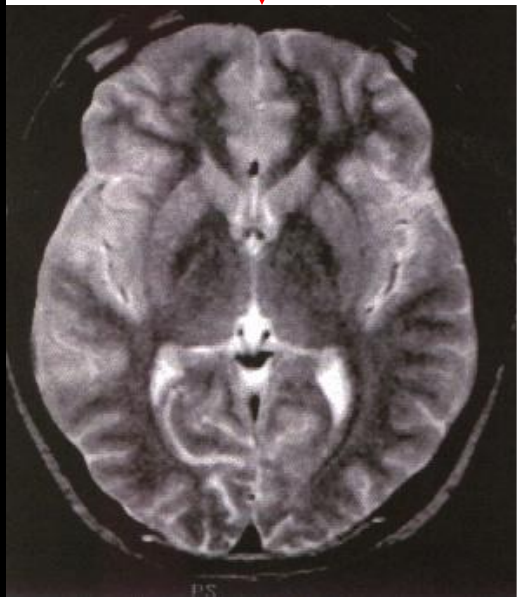
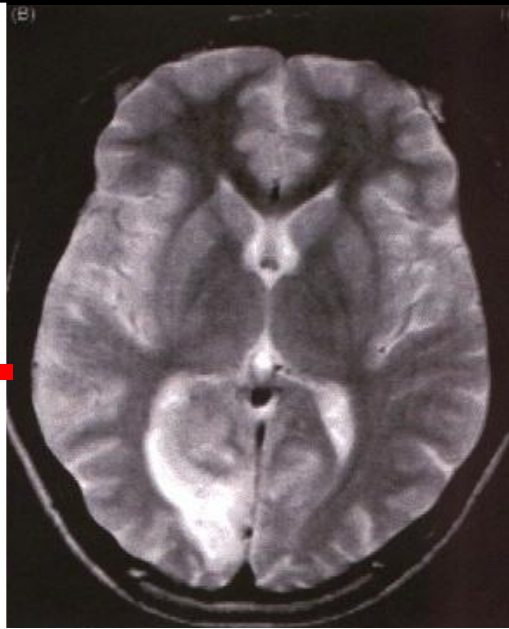
# Σύνδρομο MELAS

(Mitochondrial Encephalomyopathy with Lactic Acidosis and Stroke-like episodes)

- 1984 Pavlakis SG et al. *Ann Neurol*;16:481-8



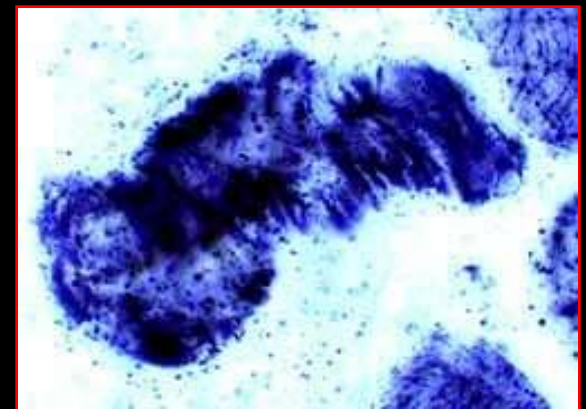


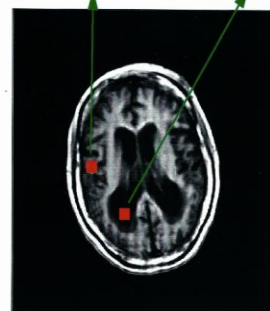
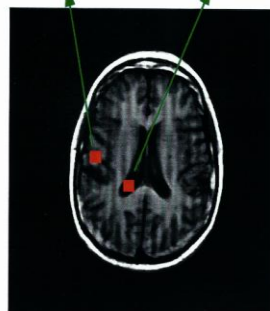
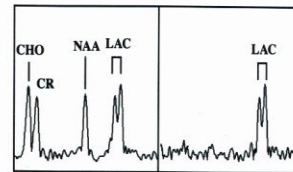
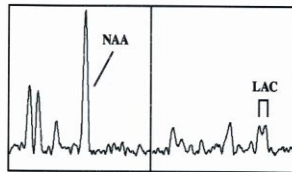
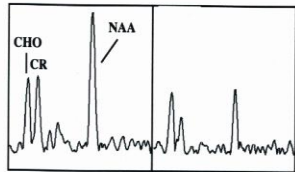


Φυσιολογικό αγγείο



Παθολογικό αγγείο





Control

Oligosymptomatic

MELAS Proband

Asymptomatic

Symptomatic

Διάγνωση

?

?

*Κλινική εικόνα  
Παρακλινικός έλεγχος*

Ετερογένεια

Διάγνωση

?

Βιοψία μύος

Κλινική εικόνα  
Παρακλινικός έλεγχος

Ετερογένεια

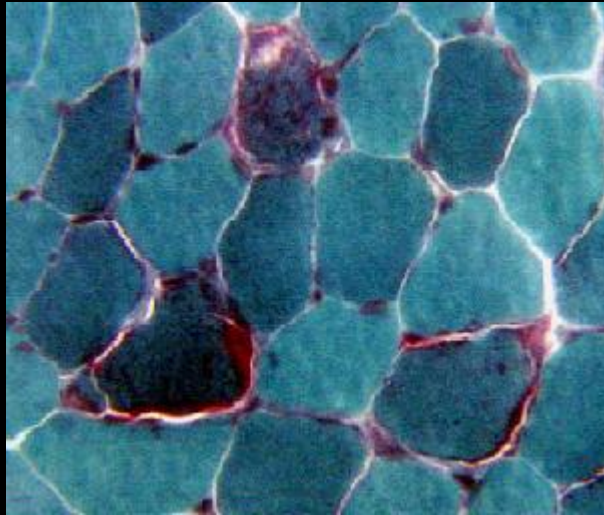
# Βιοψία Μυός

```
graph TD; A[Βιοψία Μυός] --- B[Ιστολογία]; A --- C[Βιοχημεία]; A --- D[Γενετική];
```

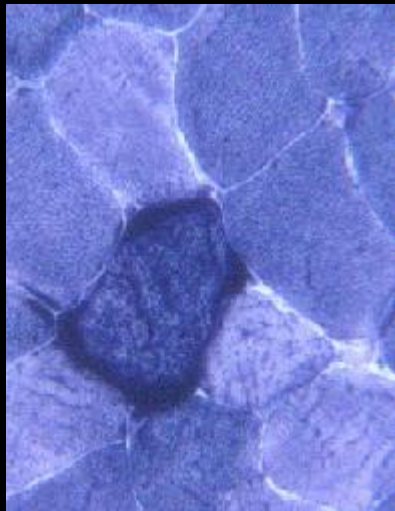
Ιστολογία

Βιοχημεία

Γενετική



Gomori Trichrome



SDH



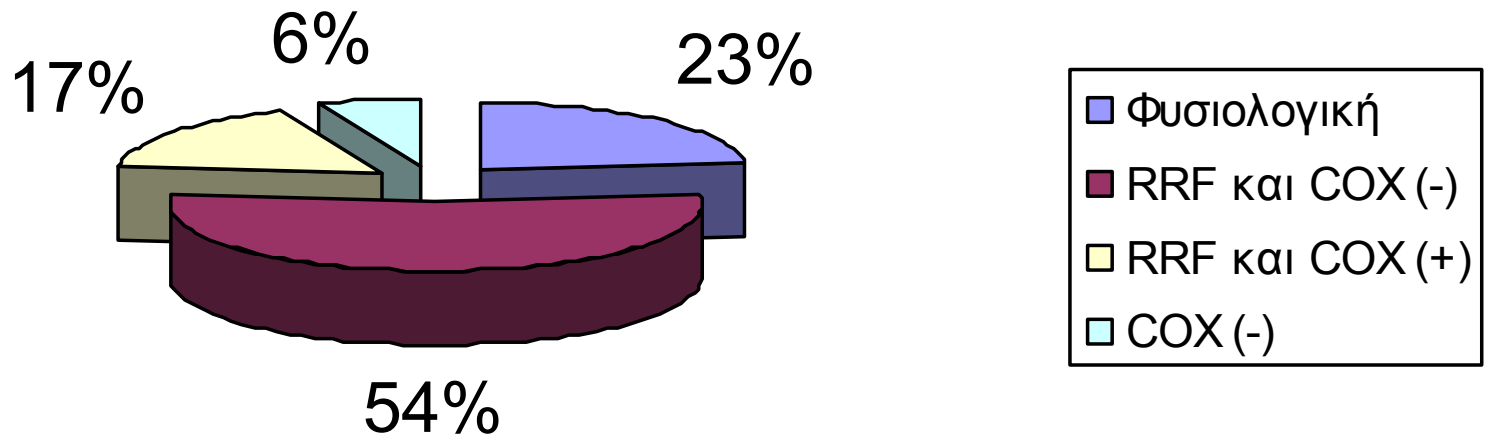
COX

Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο → παθολογικές συσσωρεύσεις



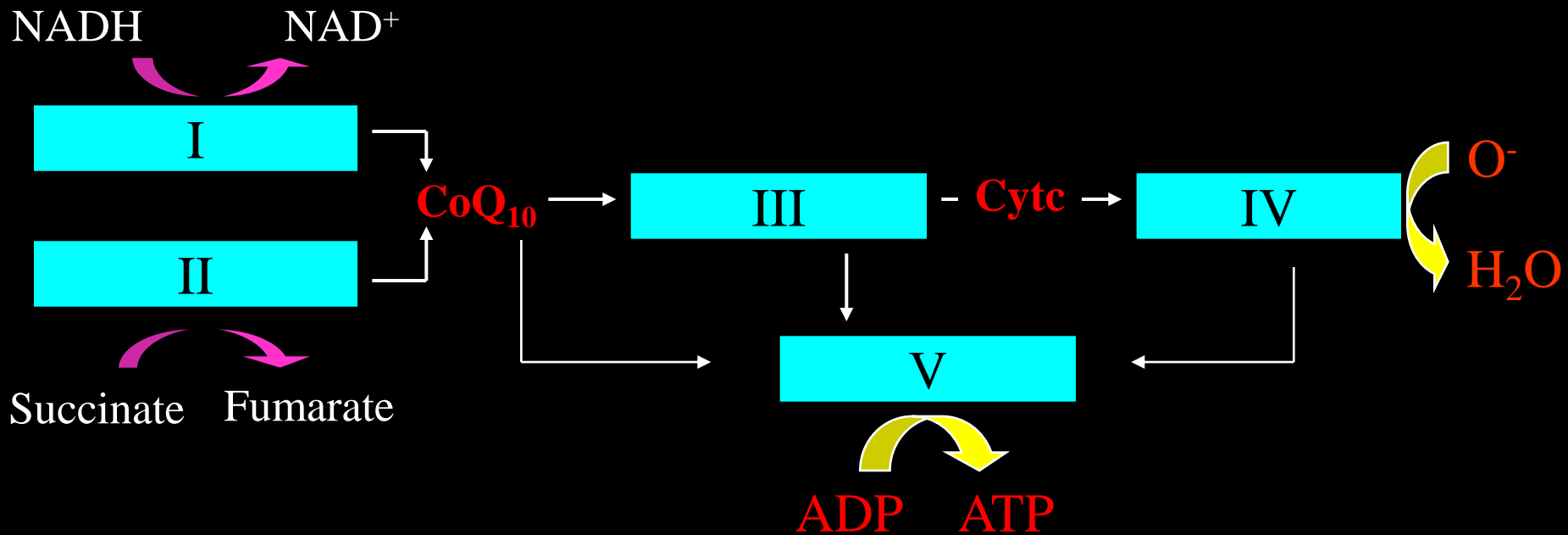
# Ιστολογικός έλεγχος

n = 47



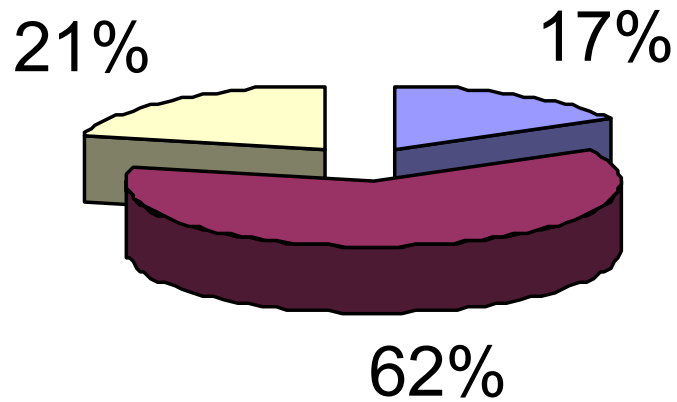


# Βιοχημεία



# Βιοχημεία

n = 47



- Φυσιολογικά
- Πολλαπλή ενζυμική ανεπάρκεια
- Μονοενζυμική ανεπάρκεια

		Ιστολογική εξέταση		Βιοχημική εξέταση		Ιστ. και Βιοχ. εξέταση		Σύνολο
		+	-	+	-	+	-	
Νόσος	ΝΑΙ	33	5	37	1	38	0	38
	ΟΧΙ	3	6	2	7	4	5	9
Σύνολο		36	11	39	8	42	5	47

Ιστολογική εξέταση Ευαισθησία: 91.7%, Ειδικότητα: 54.3%

Βιοχημική εξέταση Ευαισθησία: 94.9%, Ειδικότητα: 87.5%

Συνδυασμός Ευαισθησία: 90.5%, Ειδικότητα: 100%

Διάγνωση

?

Ιστολογία  
Βιοχημεία

Ετερογένεια

Κλινική εικόνα

Ετερογένεια

Διάγνωση

Γενετική

Ιστολογία  
Βιοχημεία

Ετερογένεια

Κλινική εικόνα

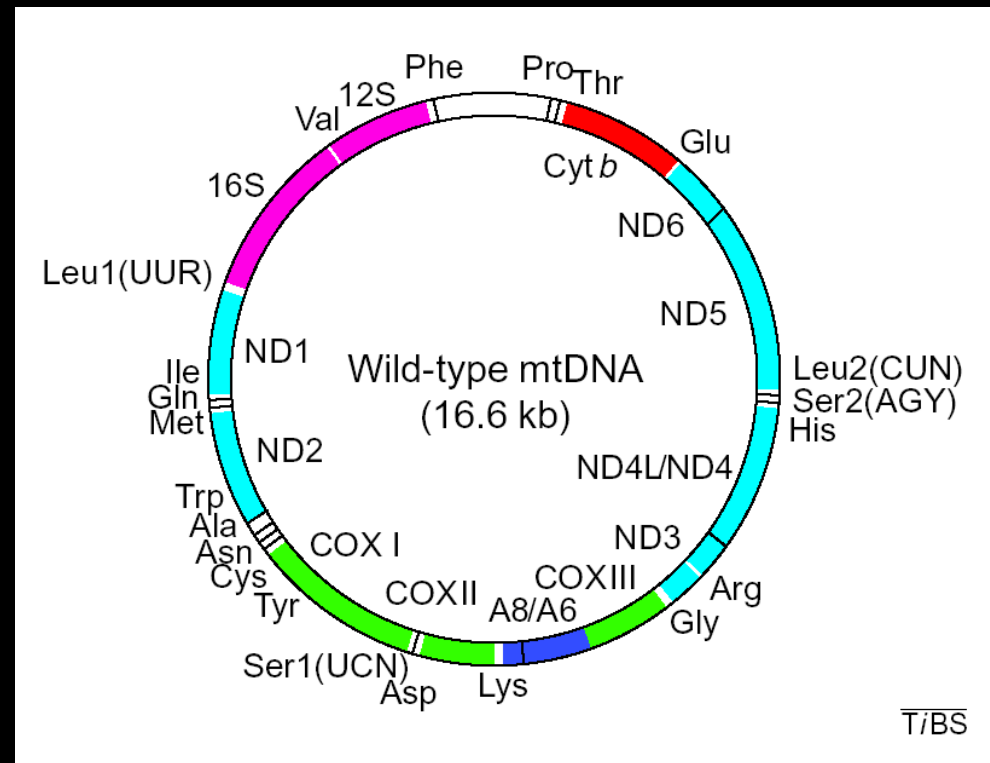
Ετερογένεια



# Γενετική των μιτοχονδριακών εγκεφαλομυοπαθειών

## Γενικά χαρακτηριστικά

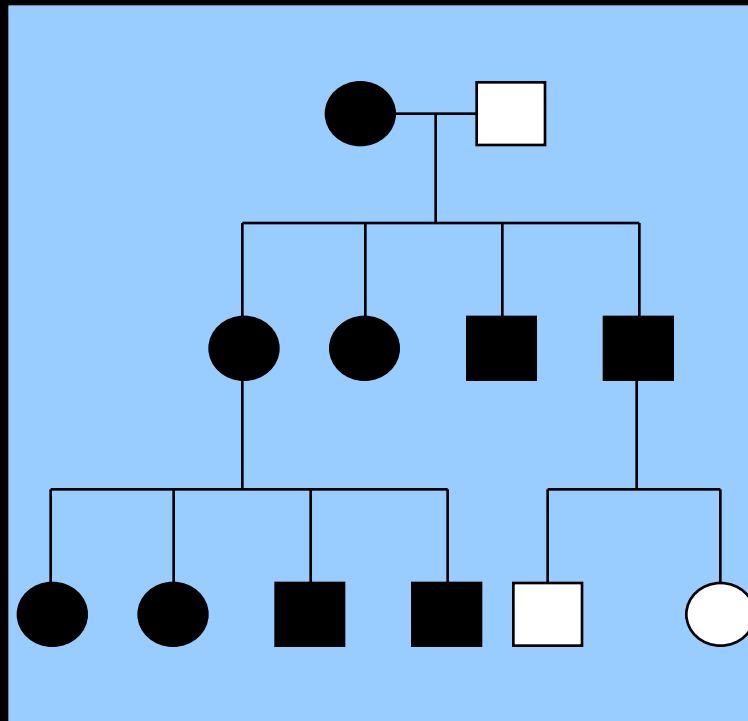
- ✓ Μητρική κληρονομικότητα
- ✓ Ετεροπλασμία
- ✓ Μιτωτική συσσώρευση και φαινόμενο “ουδού”



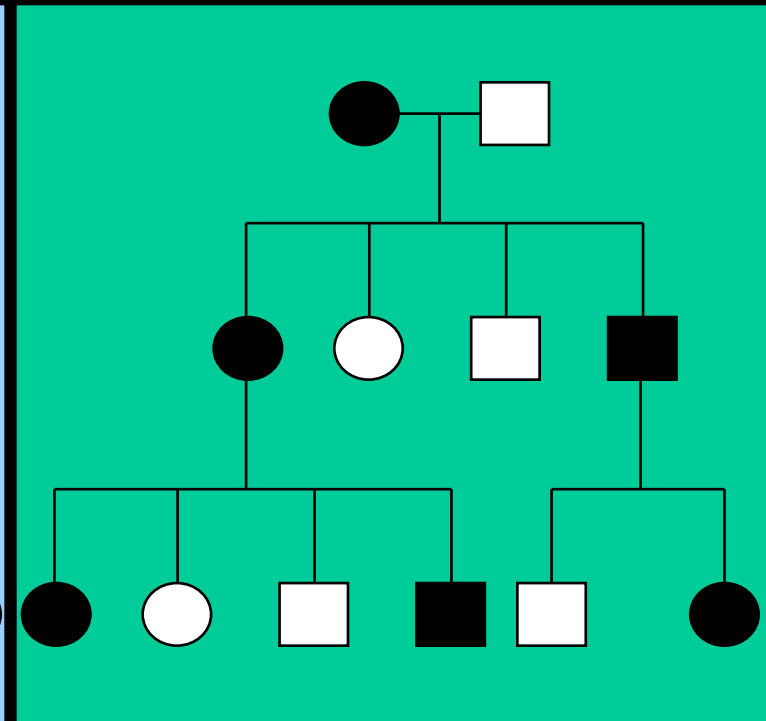
# Γενετική των μιτοχονδριακών εγκεφαλομυοπαθειών

## Γενικά χαρακτηριστικά

- ✓ Μητρική κληρονομικότητα
- ✓ Ετεροπλασμία
- ✓ Μιτωτική συσσώρευση και φαινόμενο “ουδού”



Μητρική



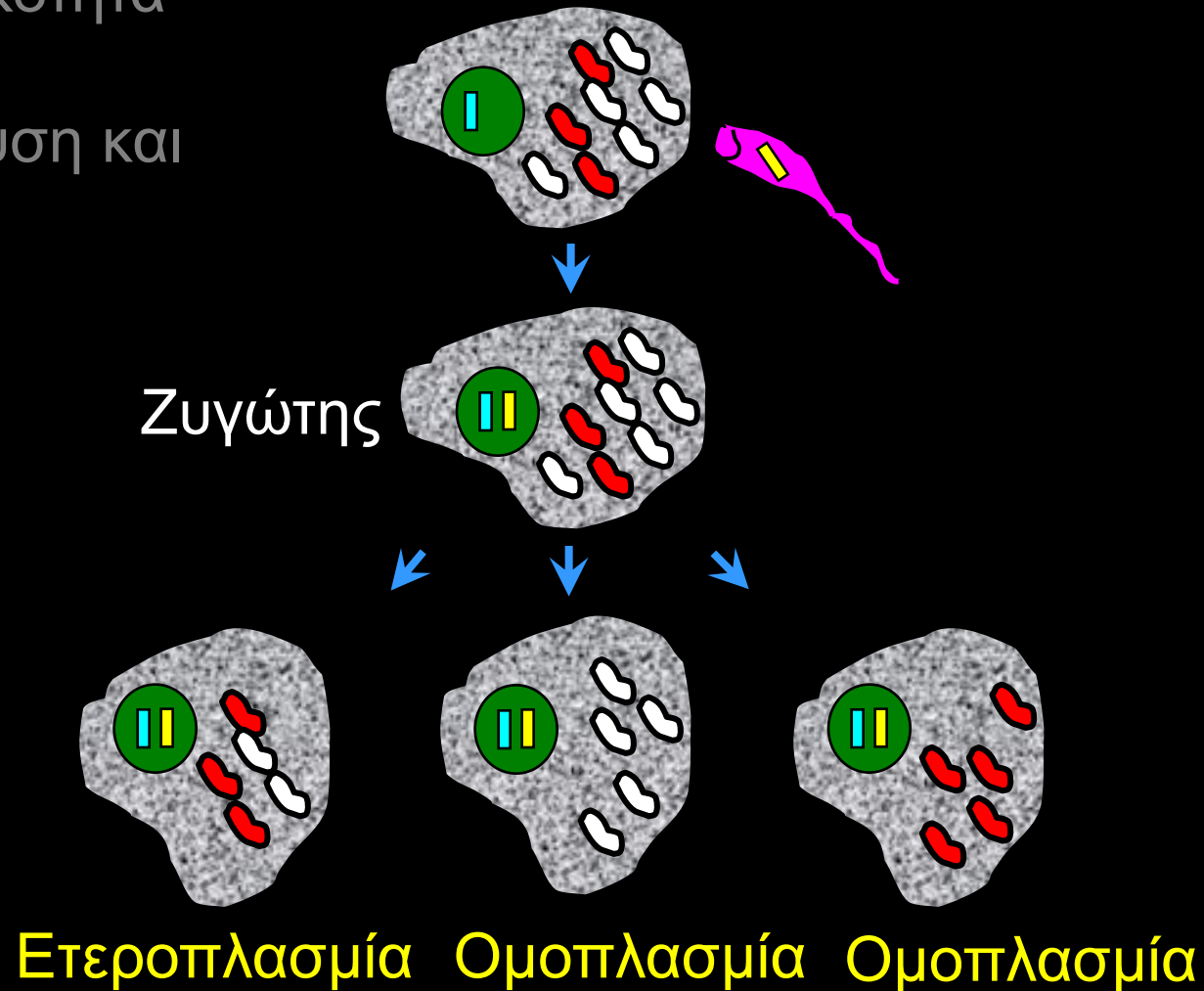
Φυλοσύνδετη επικρατητική

# Γενετική των μιτοχονδριακών εγκεφαλομυοπαθειών

## Γενικά χαρακτηριστικά

- ✓ Μητρική κληρονομικότητα
- ✓ Ετεροπλασμία
- ✓ Μιτωτική συσσώρευση και φαινόμενο “ουδού”

Η μεταβίβαση μιτοχονδρίων γίνεται **τυχαία**

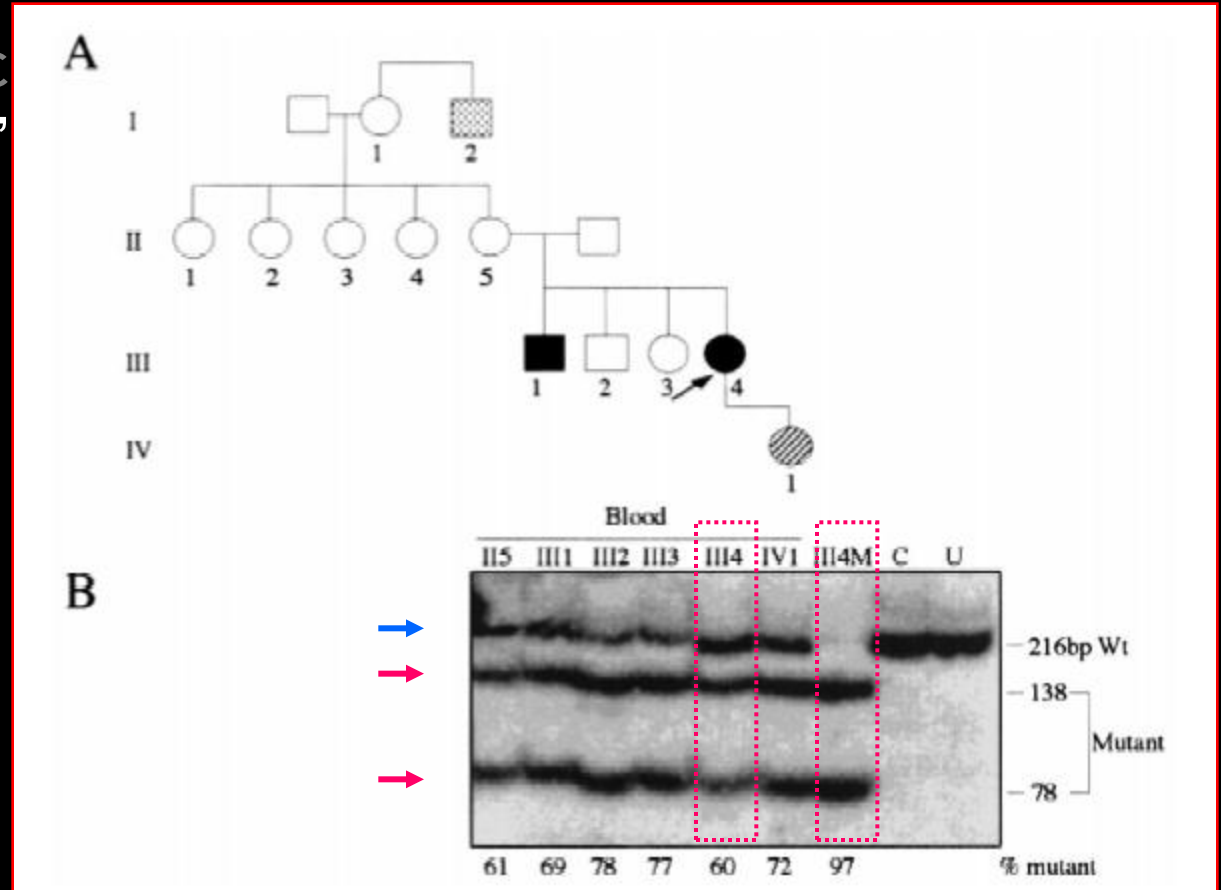




# Γενετική των μιτοχονδριακών εγκεφαλομυοπαθειών

## Γενικά χαρακτηριστικά

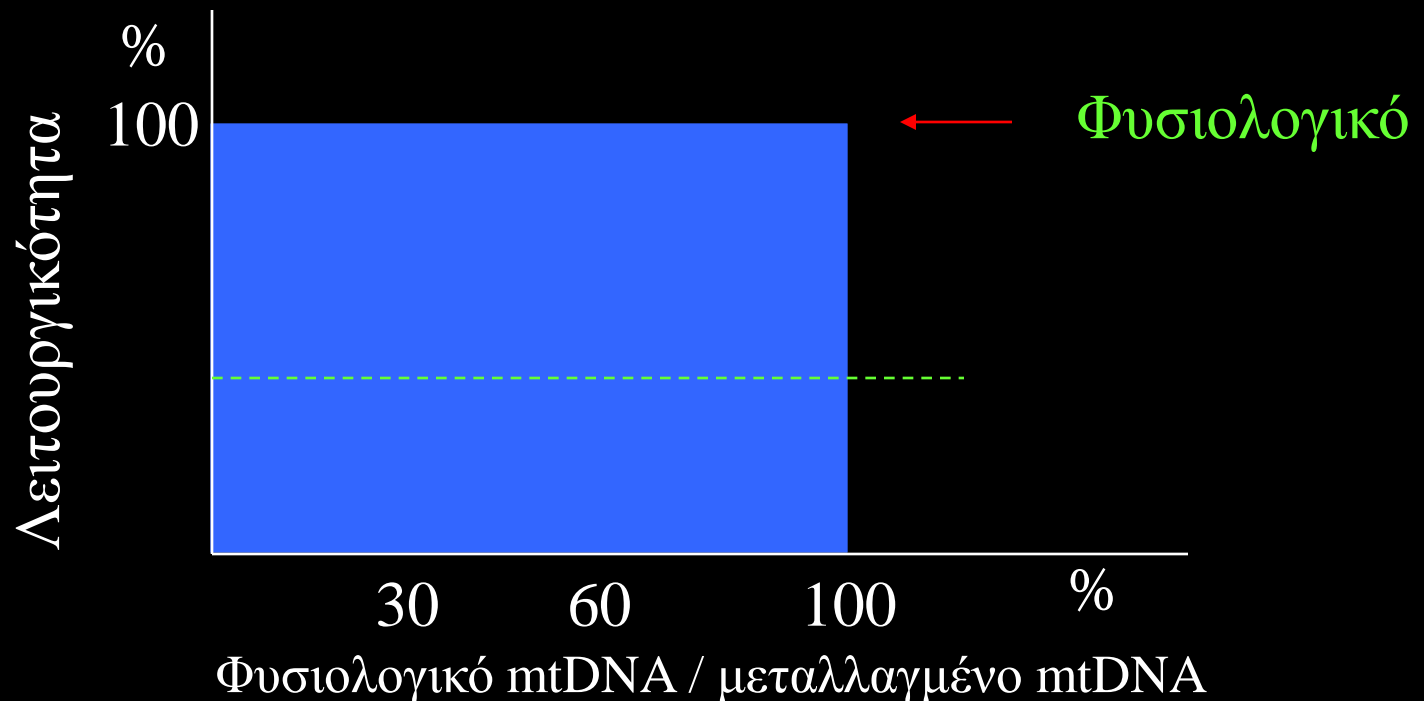
- ✓ Μητρική κληρονομικότητα
- ✓ Ετεροπλασμία
- ✓ Μιτωτική συσσώρευση  
φαινόμενο “ουδού”



# Γενετική των μιτοχονδριακών εγκεφαλομυοπαθειών

## Γενικά χαρακτηριστικά

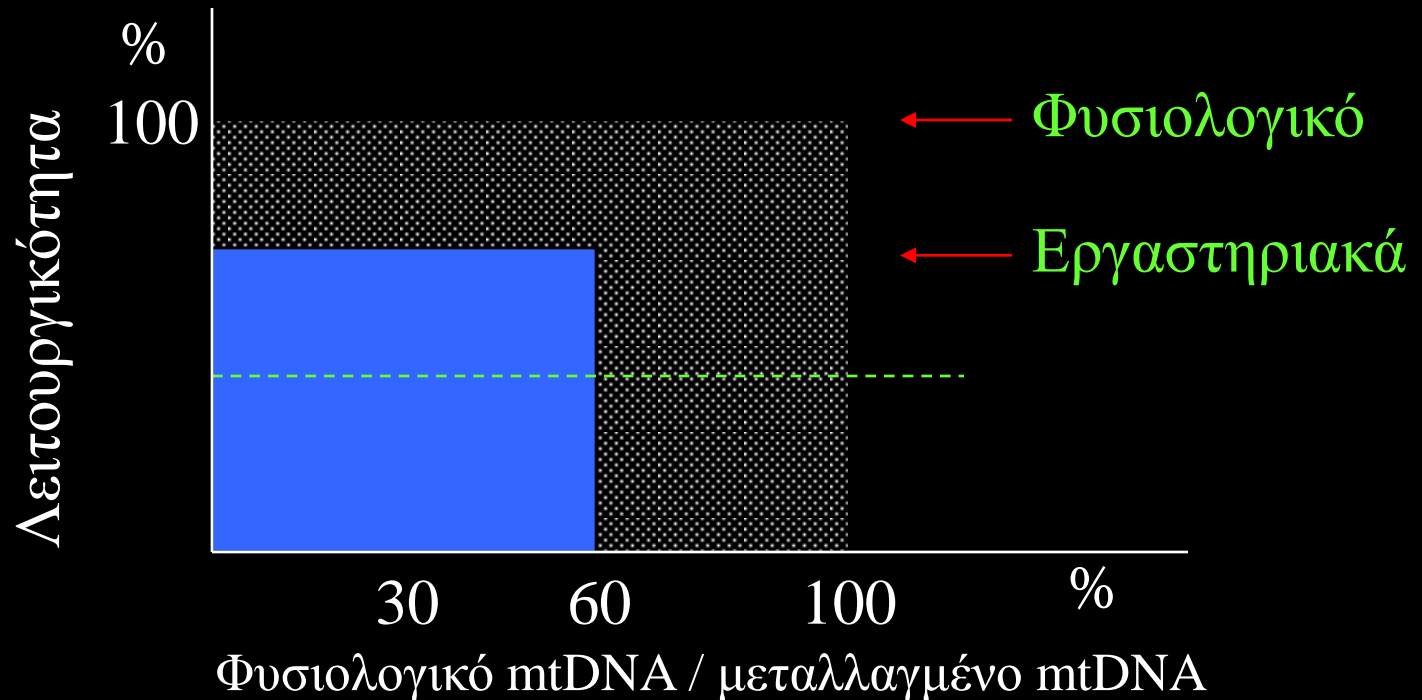
- ✓ Μητρική κληρονομικότητα
- ✓ Ετεροπλασμία
- ✓ Μιτωτική συσσώρευση και φαινόμενο “ουδού”



# Γενετική των μιτοχονδριακών εγκεφαλομυοπαθειών

## Γενικά χαρακτηριστικά

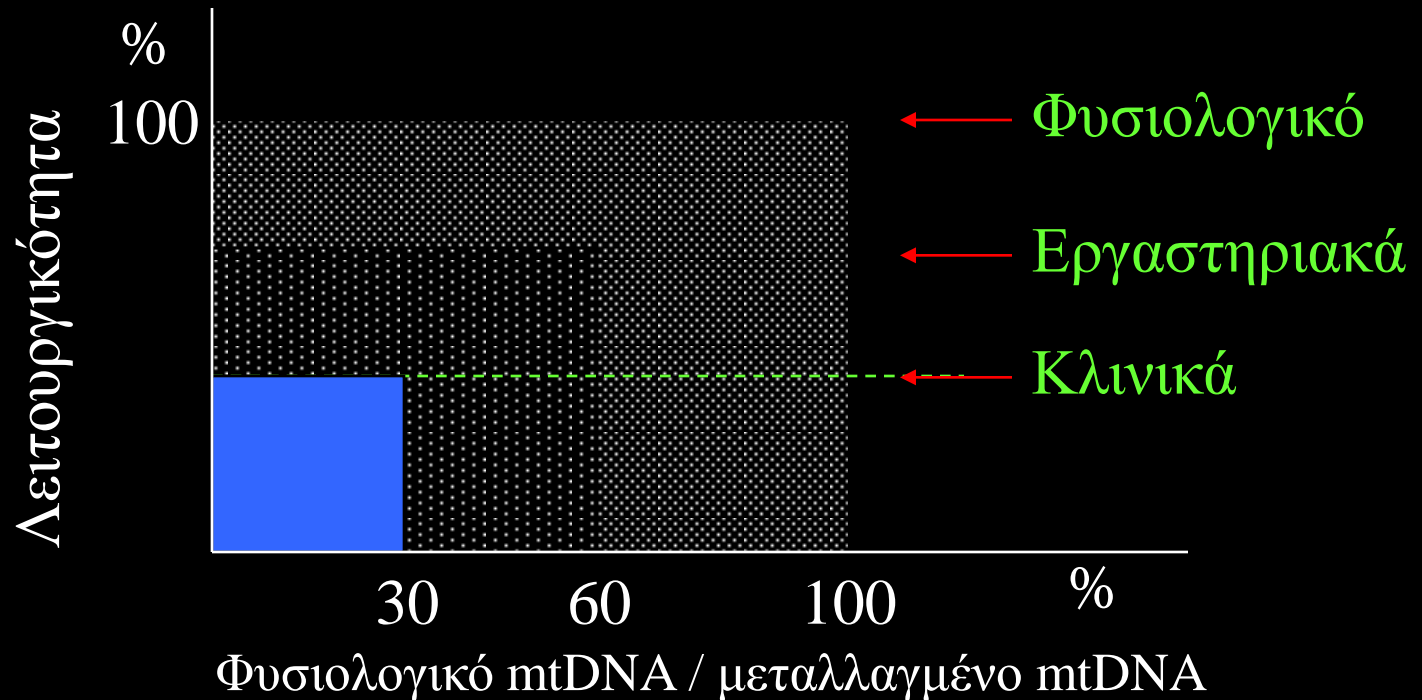
- ✓ Μητρική κληρονομικότητα
- ✓ Ετεροπλασμία
- ✓ Μιτωτική συσσώρευση και φαινόμενο “ουδού”



# Γενετική των μιτοχονδριακών εγκεφαλομυοπαθειών

## Γενικά χαρακτηριστικά

- ✓ Μητρική κληρονομικότητα
- ✓ Ετεροπλασμία
- ✓ Μιτωτική συσσώρευση και φαινόμενο “ουδού”



# Γενετική κατάταξη ΜΕ

## Μιτοχονδριακό DNA

- ✓ Πρωτεϊνοσύνθεση
  - Ελλείμματα, διπλασιασμοί
  - *tRNAs, rRNAs,*
- ✓ Δομικές πρωτεΐνες AC
  - Πολυσυστηματικά
    - (*LHON, NARP, MILS*)
  - Μυϊκού ιστού

## Πυρηνικό DNA

- ✓ Δομικές πρωτεΐνες AC
  - Σύμπλεγμα I, II
- ✓ Βοηθητικές πρωτεΐνες
  - Σύμπλεγμα I, III, IV, V
- ✓ Διαγονιδιακή επικοινωνία
  - AD-PEO
  - Depletion
- ✓ Μεταφορά πρωτεϊνών
- ✓ Διαταραχές λιπιδίων

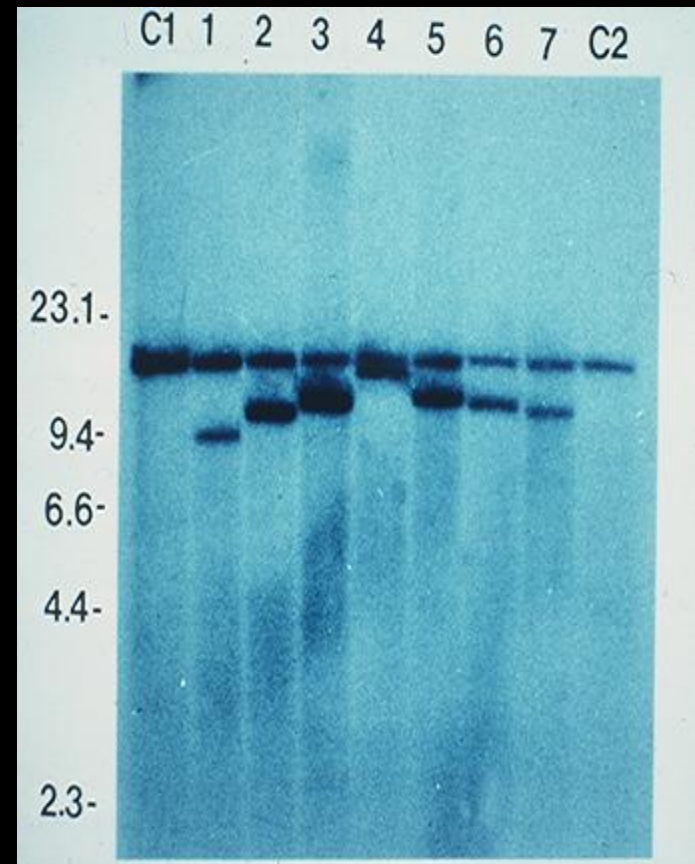
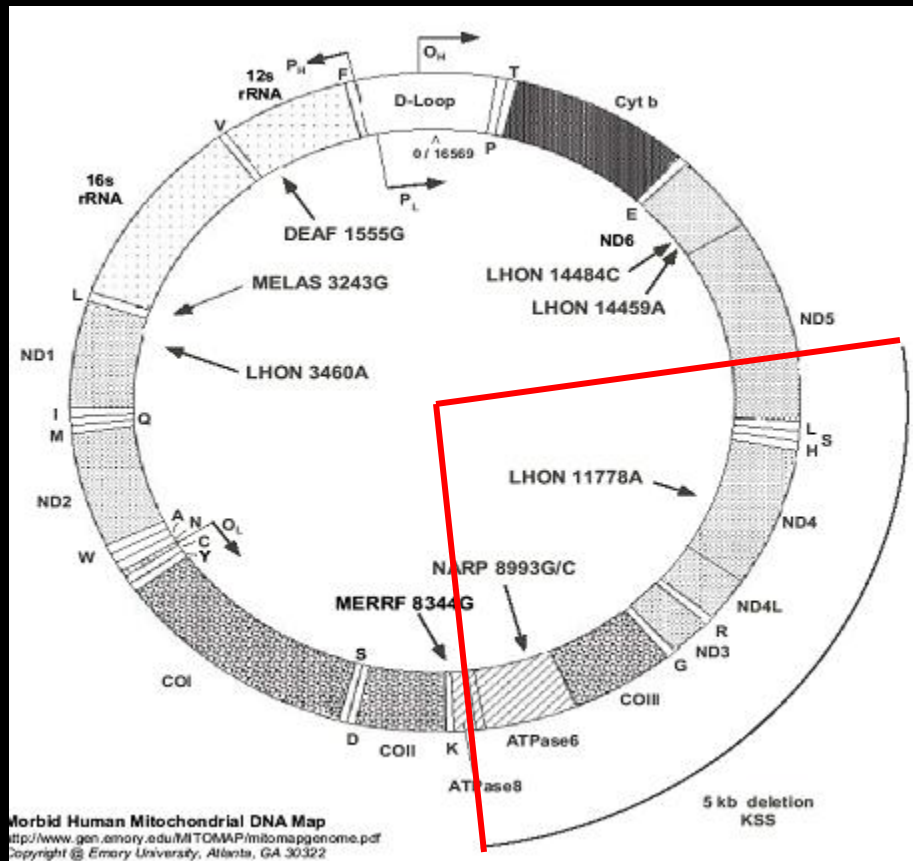
# Γενετική κατάταξη ΜΕ

## Μιτοχονδριακό DNA

- ✓ Πρωτεϊνοσύνθεση
  - Ελλείμματα, διπλασιασμοί
  - *tRNAs, rRNAs,*
- ✓ Δομικές πρωτεΐνες AC
  - Πολυσυστηματικά
    - (*LHON, NARP, MILS*)
  - Μυϊκού ιστού

## Πυρηνικό DNA

- ✓ Δομικές πρωτεΐνες AC
  - Σύμπλεγμα I, II
- ✓ Βοηθητικές πρωτεΐνες
  - Σύμπλεγμα I, III, IV, V
- ✓ Διαγονιδιακή επικοινωνία
  - AD-PEO
  - Depletion
- ✓ Μεταφορά πρωτεϊνών
- ✓ Διαταραχές λιπιδίων



Ελλείμματα

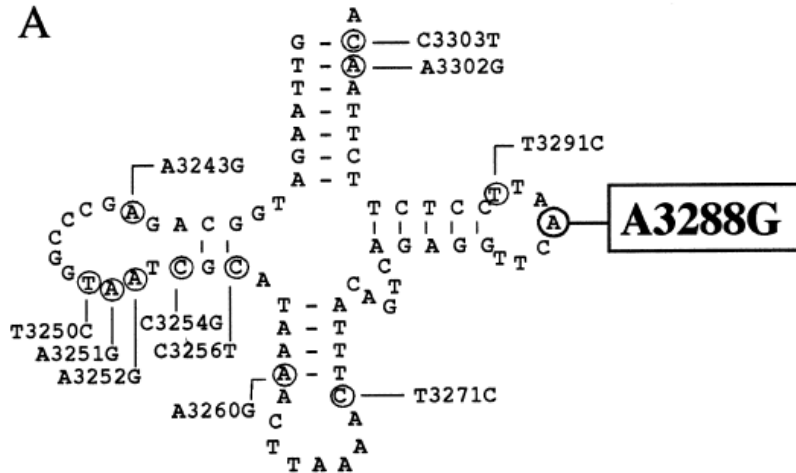
Σποραδικά

KSS

PEO

Pearson syndrome

A



# tRNAs, rRNAs

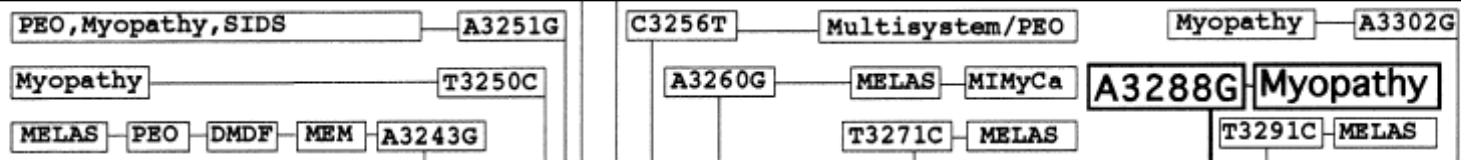
MELAS tRNA<sup>Leu</sup> (A3243G, T3271C) (ND1, ND5)

MERRF tRNA<sup>Lys</sup> (A8344G, T8356C)

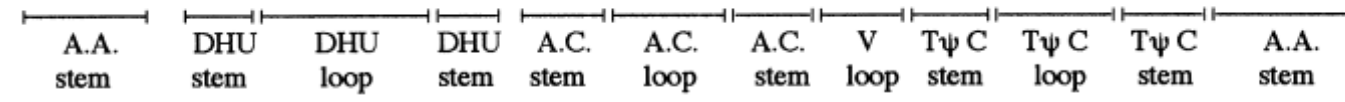
Μυοπάθεια (πολλαπλά tRNAs)

Πολυσυστηματικά (πολλαπλά tRNAs)

Μητρική Κληρονομικότητα



<b>HUMAN</b>	-GTTAAGATGGCAGAGCCCGGTAATCGCATAAAACTTAAAACCTTACAGTCAGAGGTTCAATTCCTCTTCTTAACA---
<b>CHIMP.</b>	-GTTAAGATGGCAGAGCCCGGTAATTGCATAAAACTTAAAACCTTACAATCAGAGGTTCAATTCCTCTTCTTGACA---
<b>GORILLA</b>	-GTTAAGATGGCAGAGCCCGGTAATCGCATAAAACTTAAAACCTTATAGTCAGAGGTTCAATTCCTCTTCTTAACA---
<b>ORANG.</b>	-GTTAAGATGGCAGAGCCCGGTAATTGCATAAAATTTAAAGCTTACAGTCAGAGGTTCAACTCCTCTTCTTAACA---
<b>BOVINE</b>	-GTTAAGGTGGCAGAGCCCGGTAATTGCATAAAACTTAAACTTTTATATCCAGAGATTCAAATCCTCTCCTTAACA---
<b>MOUSE</b>	-ATTAGGGTGGCAGAGCCAGGAAATTGCGTAAGACTTAAAACCTTGTTCCAGAGGTTCAAATCCTCTCCCTAATA---
<b>RAT</b>	-ATTAGGGTGGCAGAGCCAAGTAATTGCGTAAGACTTAAAACCTTGTTCCAGAGGTTCAAATCCTCTCCCTAATA---
<b>CHICKEN</b>	-GCTAGCGTGGCAGAGCTCGGCAAATGCAAAGGCTTAAAGCCCTTTATC-CAGAGGTTCAAATCCTCTCCCTAGCT---
<b>FROG</b>	-GCTAGCGTGGCAGAGCCTGGCTAATGCGAAAGACCTAAGCTCTTTTATCAGGGGTTCAAATCCCTCGCTAACT---
<b>SEA URCHIN (PL)</b>	-GCTAAAATAGCAAAG--TGGTTAATGCAGAAGGCCAAGACTTCTATCAAAGGTTCAAATCCCTTTTATAGCT---





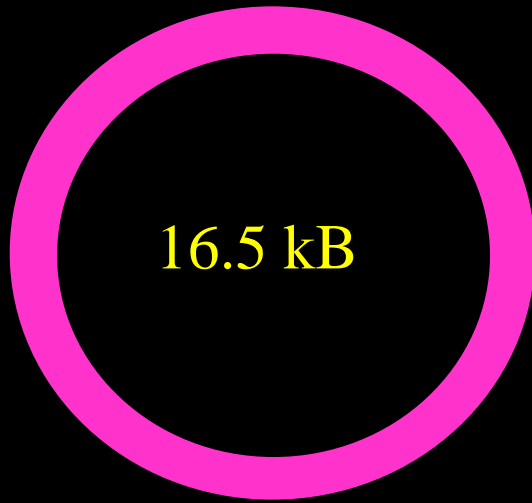
# Γενετική κατάταξη ΜΕ

## Μιτοχονδριακό DNA

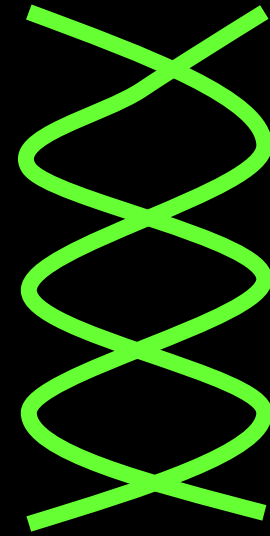
- ✓ Πρωτεϊνοσύνθεση
  - Ελλείμματα, διπλασιασμοί
  - *tRNAs*, *rRNAs*,
- ✓ Δομικές πρωτεΐνες AC
  - Πολυσυστηματικά
    - (*LHON*, *NARP*, *MILS*)
  - Μυϊκού ιστού

## Πυρηνικό DNA

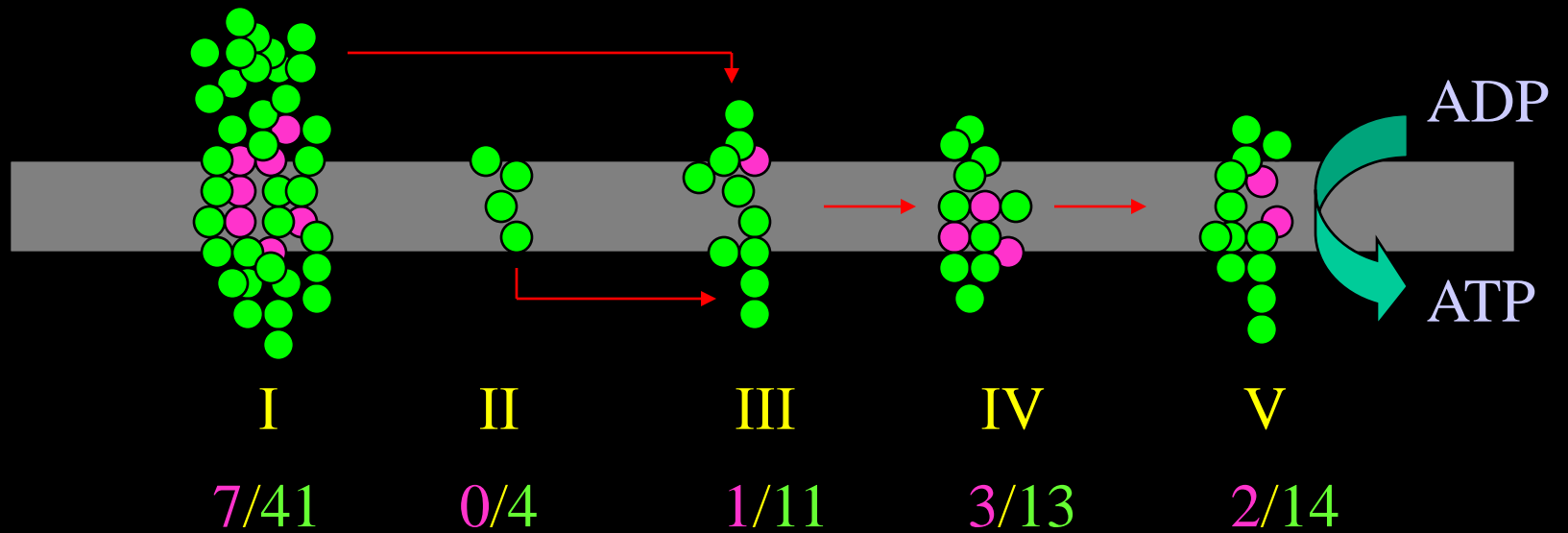
- ✓ Δομικές πρωτεΐνες AC
  - Σύμπλεγμα I, II
- ✓ Βοηθητικές πρωτεΐνες
  - Σύμπλεγμα I, III, IV, V
- ✓ Διαγονιδιακή επικοινωνία
  - AD-PEO
  - Depletion
- ✓ Μεταφορά πρωτεϊνών
- ✓ Διαταραχές λιπιδίων



Μιτοχονδριακό DNA

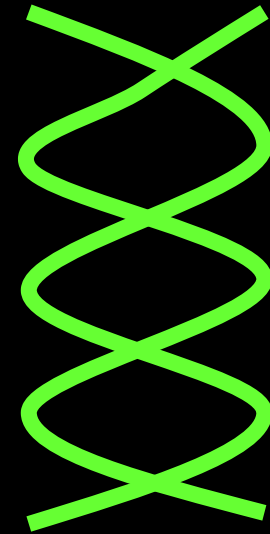


Πυρηνικό DNA

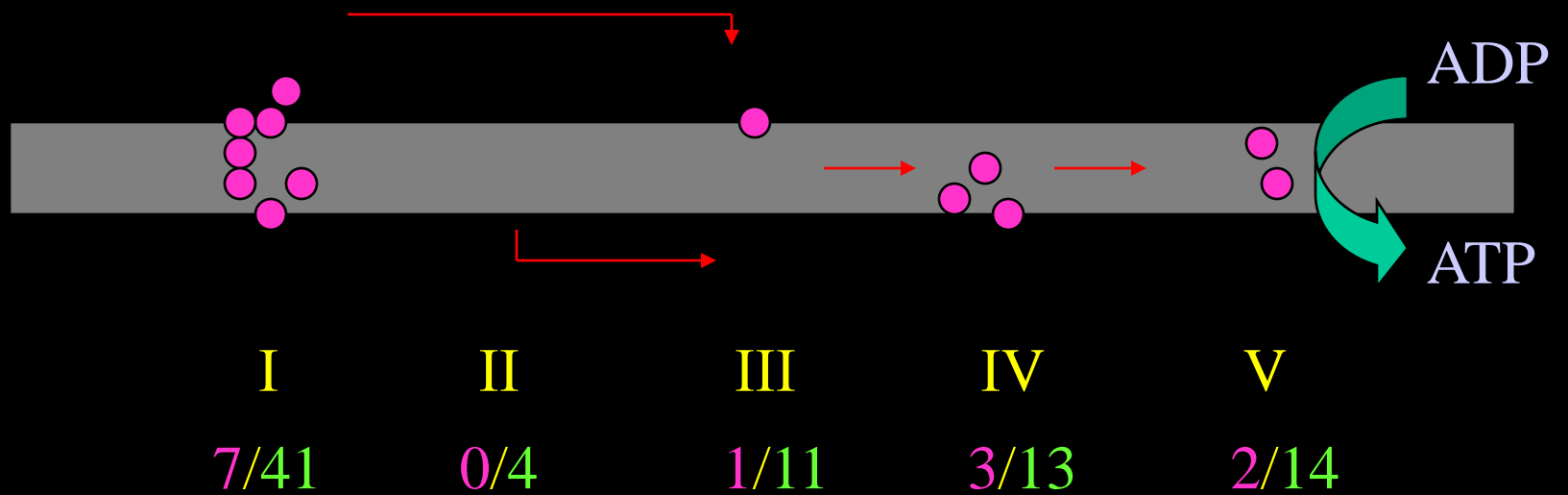




Μιτοχονδριακό DNA

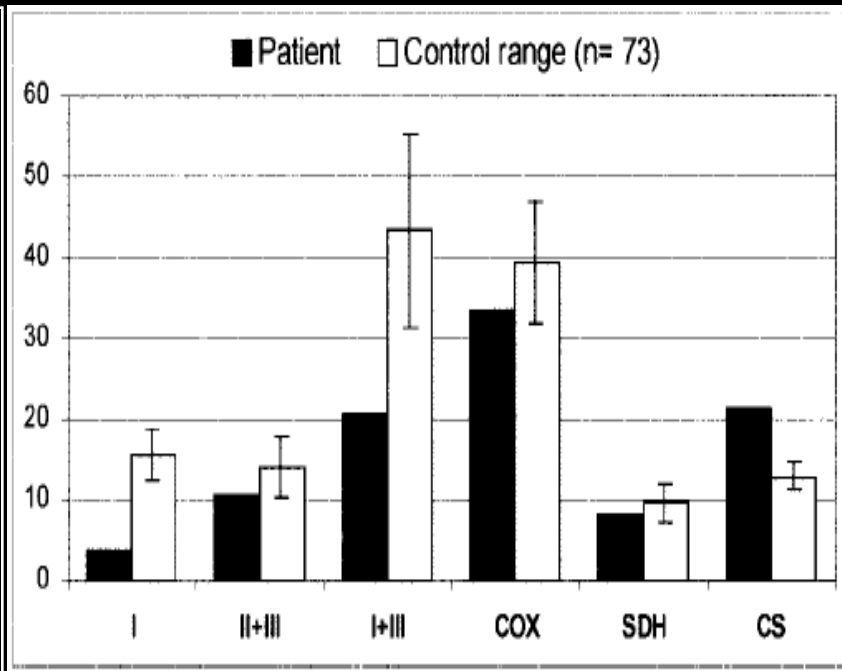
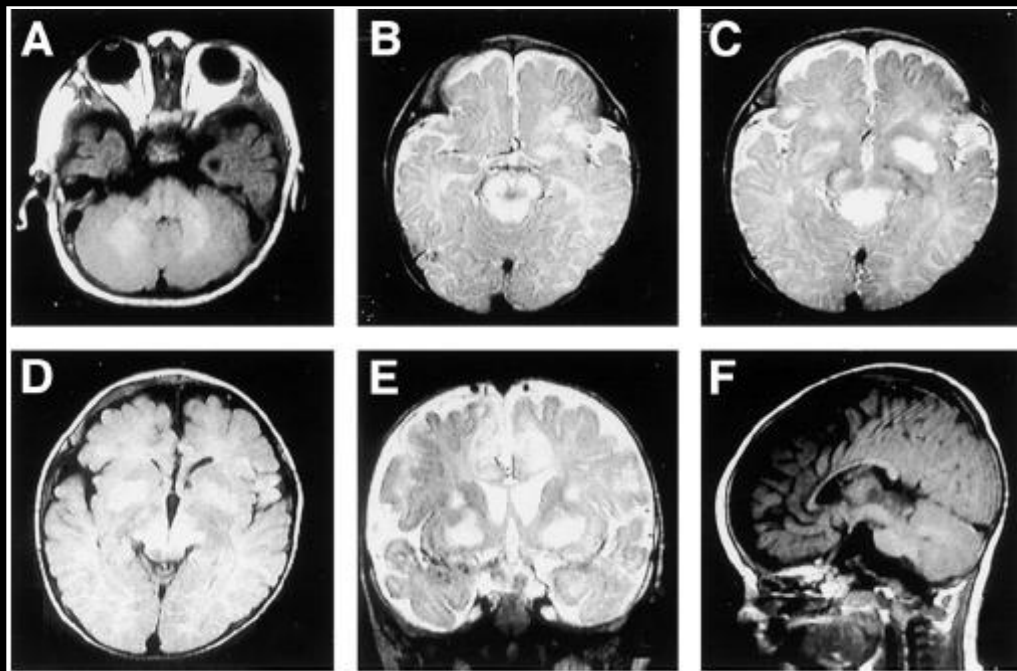


Πυρηνικό DNA

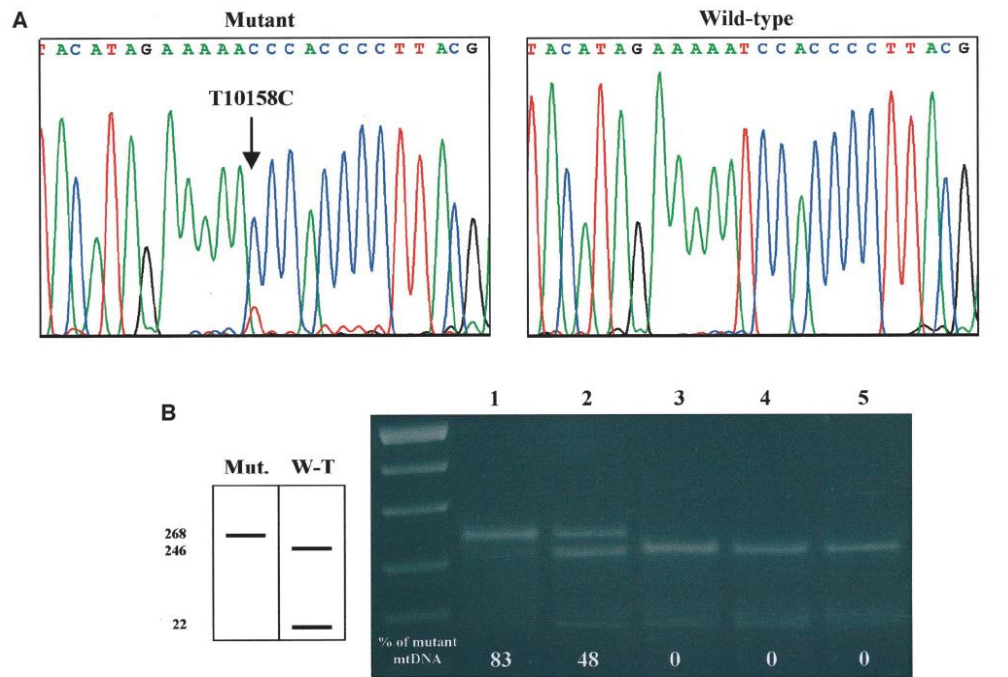


# Μεταλλάξεις σε δομικές πρωτεΐνες mtDNA

- Leber's hereditary optic neuropathy (LHON)
  - 3 “πρωτοπαθείς”, πολλές “δευτεροπαθείς” μεταλλάξεις στα γονίδια ND
  - Μητρική κληρονομικότητα, τύφλωση
  - Δυνατή η πολυσυστηματική προσβολή
  - Όχι RRF στη βιοψία μυός
- Neuropathy, ataxia, retinitis pigmentosa (NARP)
  - Μεταλλάξεις στο γονίδιο ATPase 6 gene, ND3, ND5
  - Μητρική κληρονομικότητα, πολυσυστηματικά
  - Αν μετάλλαξη στο mtDNA >90% = Leigh syndrome (MILS)
  - Όχι RRF στη βιοψία μυός



ND3



# Μεταλλάξεις σε δομικές πρωτεΐνες mtDNA

- Leber's hereditary optic neuropathy (LHON)
  - 3 “πρωτοπαθείς”, πολλές “δευτεροπαθείς” μεταλλάξεις στα γονίδια ND
  - Μητρική κληρονομικότητα, τύφλωση
  - Δυνατή η πολυσυστηματική προσβολή
  - Όχι RRF στη βιοψία μυός
- Neuropathy, ataxia, retinitis pigmentosa (NARP)
  - Μεταλλάξεις στο γονίδιο ATPase 6 gene, ND3, ND5
  - Μητρική κληρονομικότητα, πολυσυστηματικά
  - Αν μετάλλαξη στο mtDNA >90% = Leigh syndrome (MILS)
  - Όχι RRF στη βιοψία μυός
- Μέχρι πρόσφατα επικρατούσε το θεώρημα ότι:
  - 1. Μητρική κληρονομικότητα
  - 2. Πολυσυστηματική προσβολή
  - 3. Όχι RRF στη βιοψία μυός

Δυσανεξία στην άσκηση

+ RRF

+/- μυϊκή αδυναμία

+/- μυοσφαιρινουρία

ND4

ND1

Cytb

COX I, II, III



Σποραδικά

# Γενετική κατάταξη ΜΕ

## Μιτοχονδριακό DNA

- ✓ Πρωτεϊνοσύνθεση
  - Ελλείμματα, διπλασιασμοί
  - *tRNAs, rRNAs,*
- ✓ Δομικές πρωτεΐνες AC
  - Πολυσυστηματικά
    - (*LHON, NARP, MILS*)
  - Μυϊκού ιστού

## Πυρηνικό DNA

- ✓ Δομικές πρωτεΐνες AC
  - Σύμπλεγμα I, II
- ✓ Βοηθητικές πρωτεΐνες
  - Σύμπλεγμα I, III, IV, V
- ✓ Διαγονιδιακή επικοινωνία
  - AD-PEO
  - Depletion
- ✓ Μεταφορά πρωτεϊνών
- ✓ Διαταραχές λιπιδίων



# Μεταλλάξεις σε δομικές πρωτεΐνες

Complex	Gene	Clinical
I	NDUFS1	LS
I	NDUFS2	LS+καρδιομυοπαθ
I	NDUFS3	LS
I	NDUFS4	LS
I	NDUFS6	LS
I	NDUSF7	LS
I	NDUSF8	LS
I	NDUFV1	Λευκοδυστροφία
I	NDUFV2	LS
II	SDHA	LS



# Γενετική κατάταξη ΜΕ

## Μιτοχονδριακό DNA

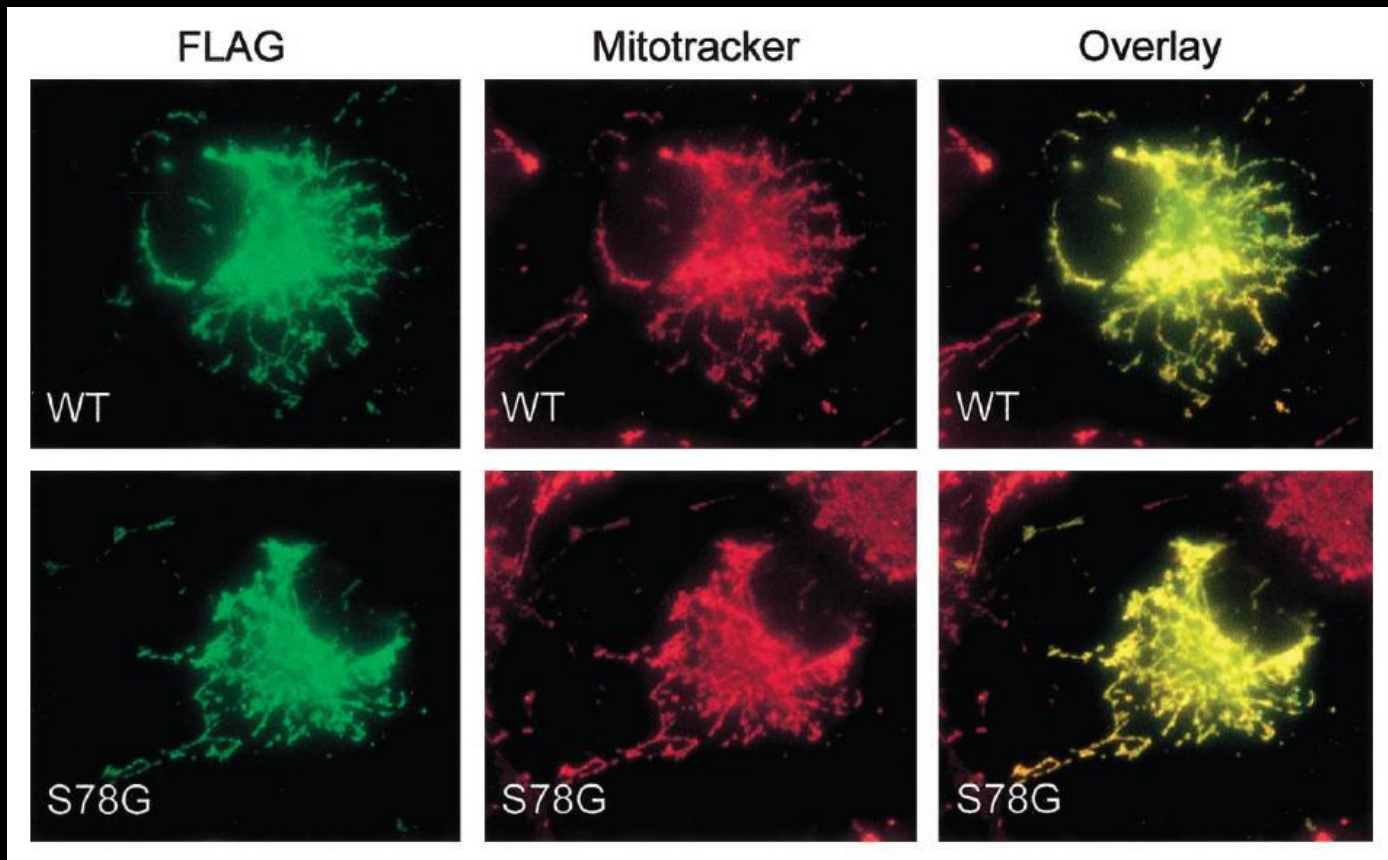
- ✓ Πρωτεϊνοσύνθεση
  - Ελλείμματα, διπλασιασμοί
  - *tRNAs, rRNAs,*
- ✓ Δομικές πρωτεΐνες AC
  - Πολυσυστηματικά
    - (*LHON, NARP, MILS*)
  - Μυϊκού ιστού

## Πυρηνικό DNA

- ✓ Δομικές πρωτεΐνες AC
  - Σύμπλεγμα I, II
- ✓ Βοηθητικές πρωτεΐνες
  - Σύμπλεγμα I, III, IV, V
- ✓ Διαγονιδιακή επικοινωνία
  - AD-PEO
  - Depletion
- ✓ Μεταφορά πρωτεϊνών
- ✓ Διαταραχές λιπιδίων

# Μεταλλάξεις σε βοηθητικές πρωτεΐνες

Complex	Gene	Clinical
I	<i>B17.2L</i>	Λευκοεγκεφαλοπάθεια
III	<i>BCS1L</i>	Νεφρο-εγκεφαλοπάθεια
III	<i>BCS1L</i>	Σύνδρομο GRACILE
IV	<i>SURF1</i>	LS
IV	<i>SCO2</i>	Καρδιο-εγκεφαλομυοπάθεια
IV	<i>COX10</i>	Νεφρο-εγκεφαλοπάθεια
IV	<i>SCO1</i>	Ηπατο-εγκεφαλοπάθεια
IV	<i>COX15</i>	Καρδιο-εγκεφαλομυοπάθεια
IV	<i>LRPPRC</i>	LS
IV	<i>ETHE1</i>	Εγκεφαλοπάθεια
V	<i>ATP 12</i>	Βρεφική εγκεφαλοπάθεια



Σύνδρομο GRACILE (*G*rowth *R*etardation, *A*minoaciduria, *C*holestasis, *I*ron overload, *L*actacidosis, *E*arly death)

↑ Φερριτίνη, ↓ Σίδηρος, ↓ Τρανσφερρίνη

# Γενετική κατάταξη ΜΕ

## Μιτοχονδριακό DNA

- ✓ Πρωτεϊνοσύνθεση
  - Ελλείμματα, διπλασιασμοί
  - *tRNAs, rRNAs,*
- ✓ Δομικές πρωτεΐνες AC
  - Πολυσυστηματικά
    - (*LHON, NARP, MILS*)
  - Μυϊκού ιστού

## Πυρηνικό DNA

- ✓ Δομικές πρωτεΐνες AC
  - Σύμπλεγμα I, II
- ✓ Βοηθητικές πρωτεΐνες
  - Σύμπλεγμα I, III, IV, V
- ✓ Διαγονιδιακή επικοινωνία
  - AD-PEO
  - Depletion
- ✓ Μεταφορά πρωτεϊνών
- ✓ Διαταραχές λιπιδίων

# Ποιοτική διαταραχή



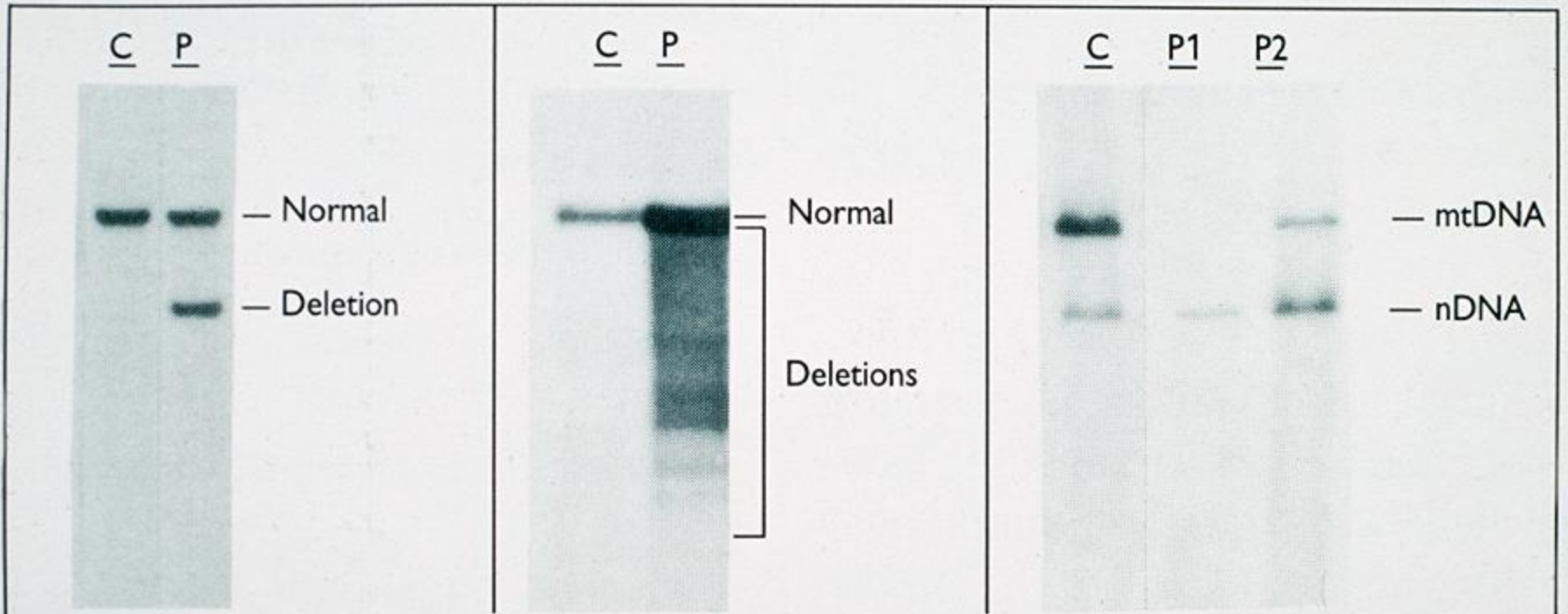
# Ποσοτική διαταραχή



## Single deletion

## Multiple deletions

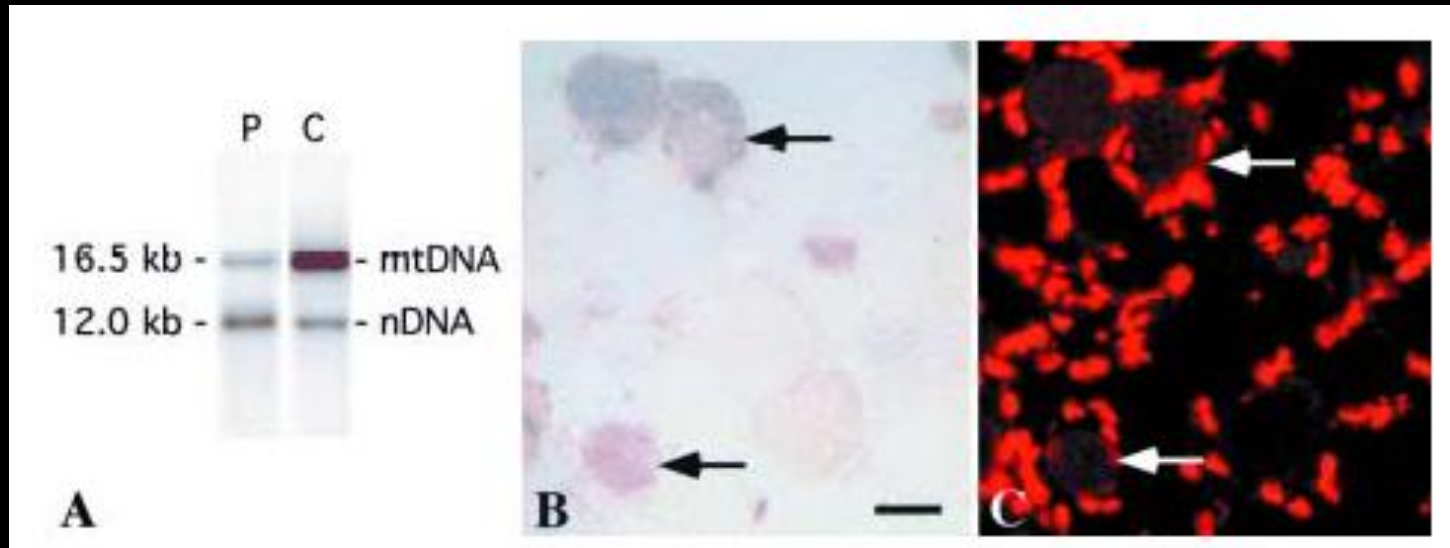
## Depletion



Σύνδρομο	mtDNA	nDNA	Πρωτεΐνη
<b>MNGIE</b>	Multiple Ds/depletion	<i>TP</i>	Thymidine phosphorylase
<b>AD-PEO</b>	Multiple Ds	<i>ANT1</i>	Adenine nucleotide translocator
<b>AD-PEO</b>	Multiple Ds	<i>twinkle</i>	Helicase
<b>AD-PEO/AR-PEO</b>	Multiple Ds	<i>POLG</i>	Polymerase $\gamma$
<b>ARCO</b>	Multiple Ds	?	?



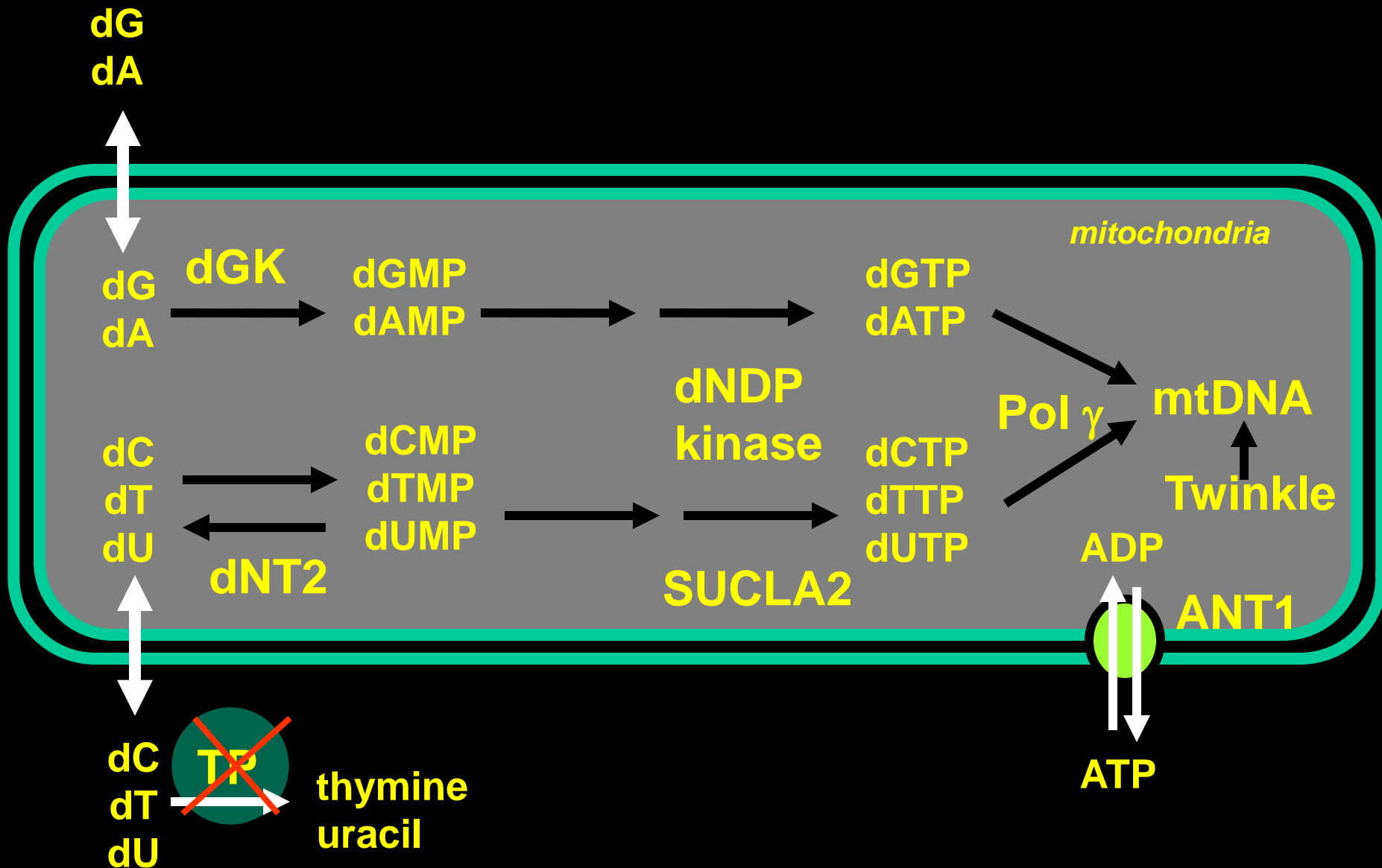
# Σύνδρομο MNGIE



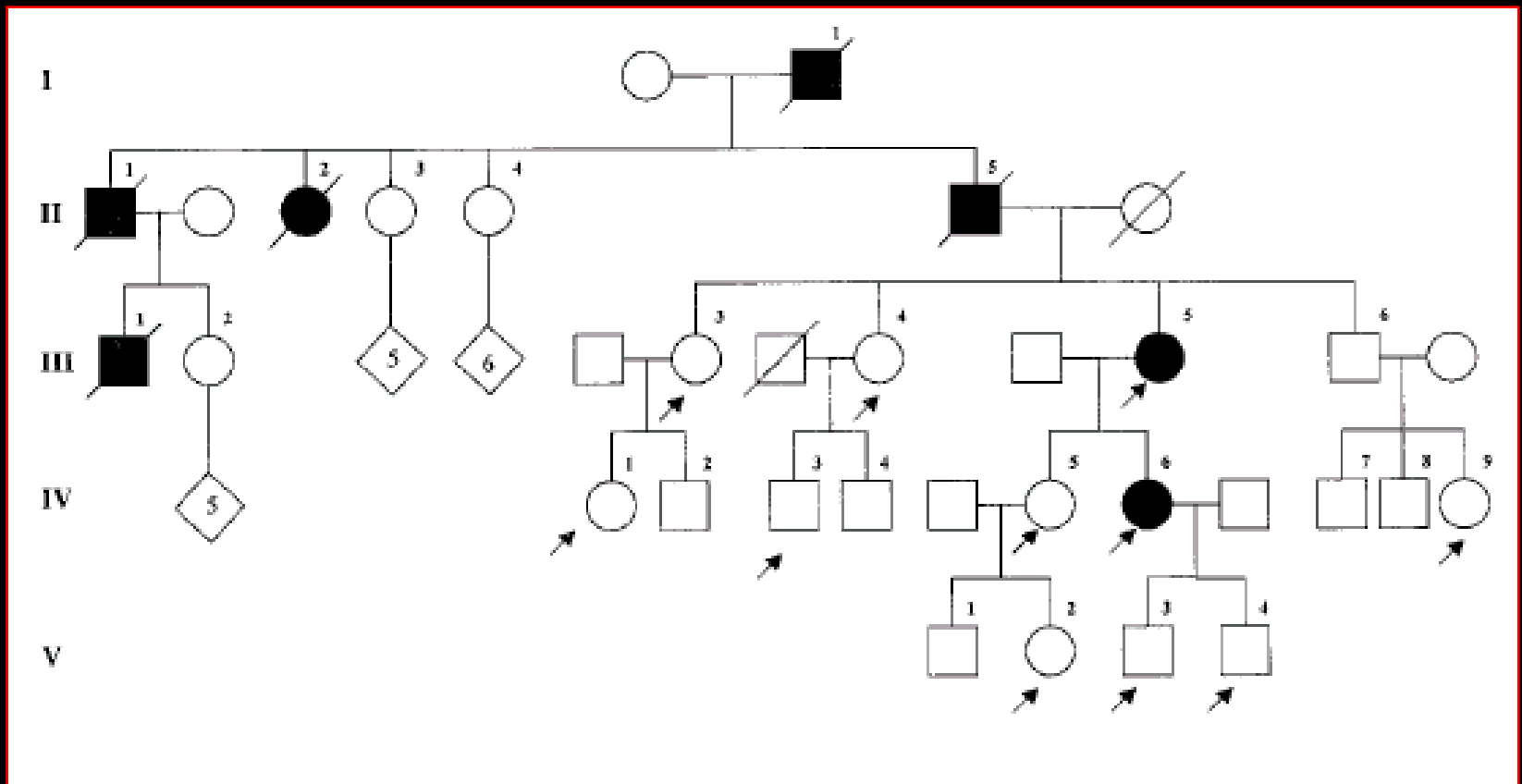
Mitochondrial Neuro-Gastrointestinal Encephalomyopathy

Αυτόσωμο υπολειπόμενο  
Πολλαπλά ελλείμματα mtDNA  
Depletion του mtDNA  
Φωσφορυλάση της θυμιδίνης

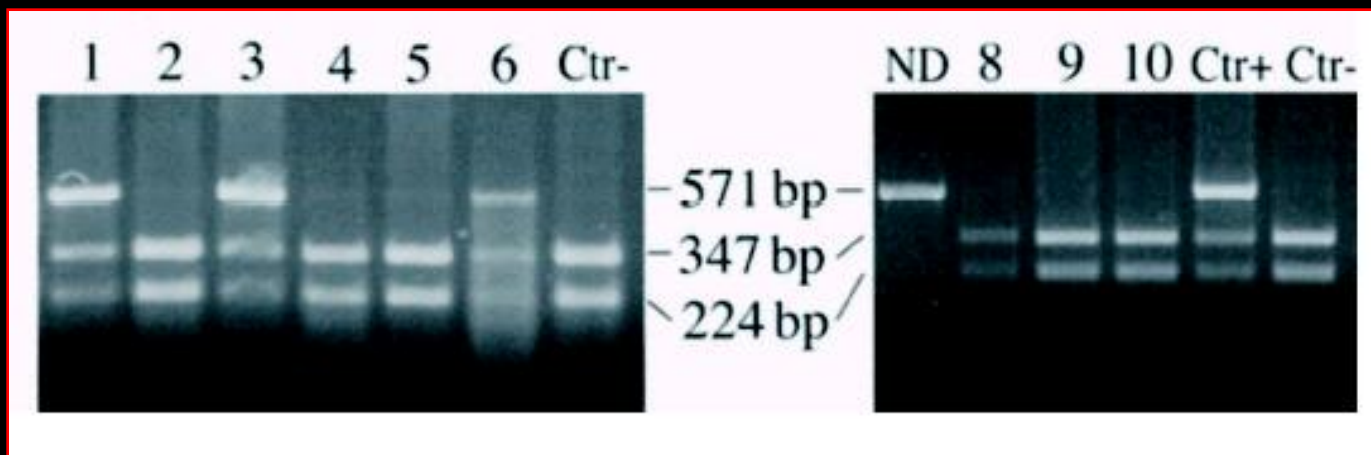
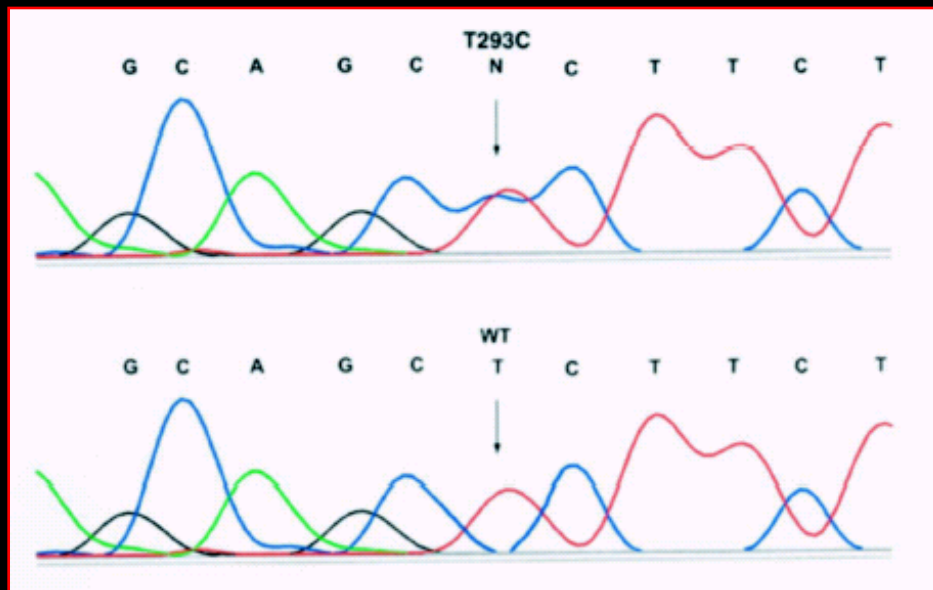
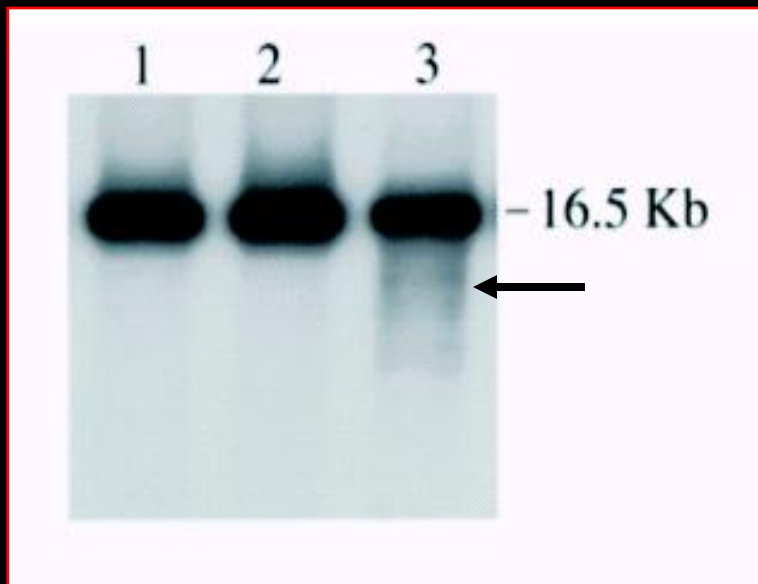
# Μιτοχονδριακός μεταβολισμός των nucleoside/nucleotide



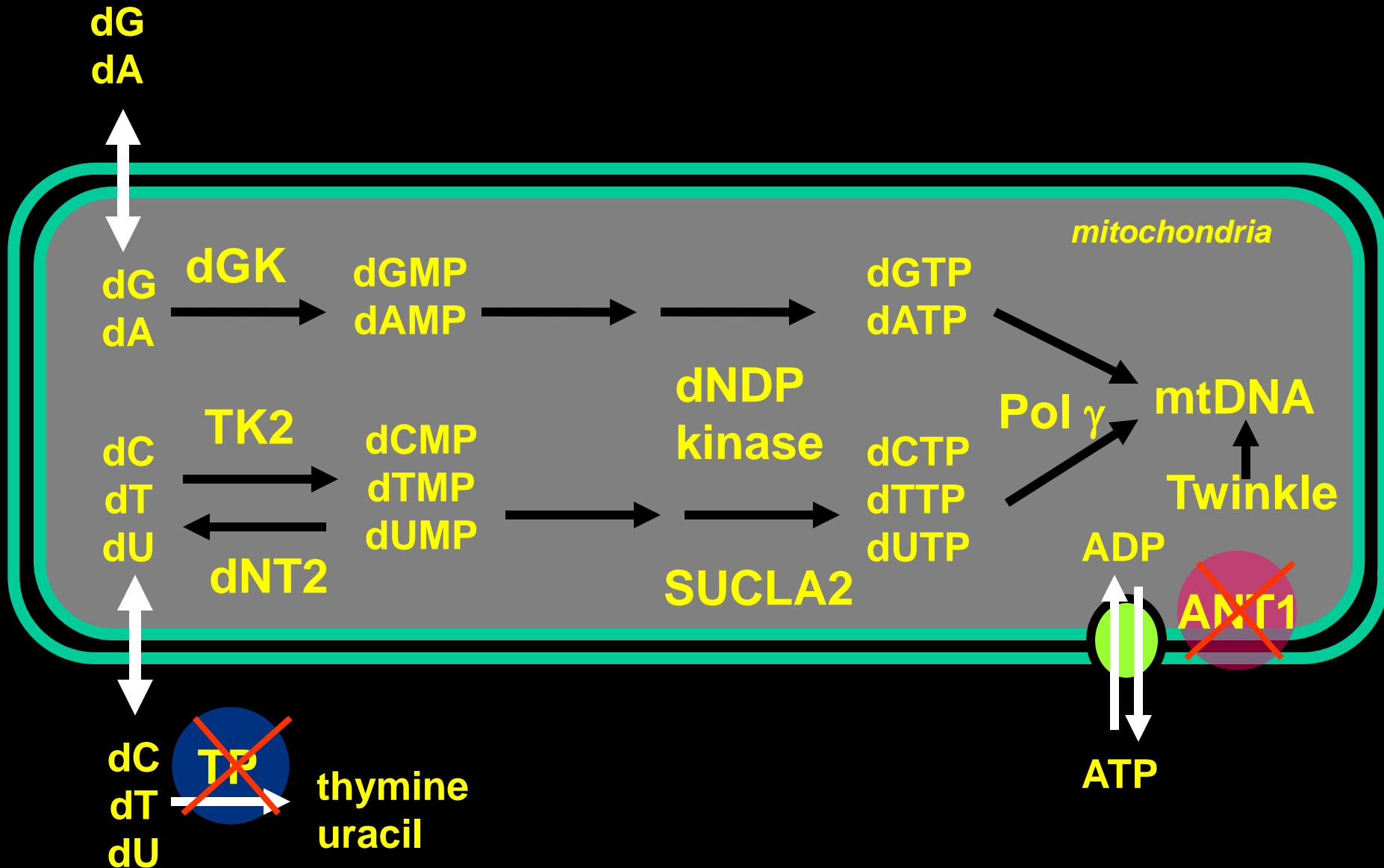
# Ελληνική οικογένεια με αυτόσωμη επικρατητική προοδευτική εξωτερική οφθαλμοπληγία



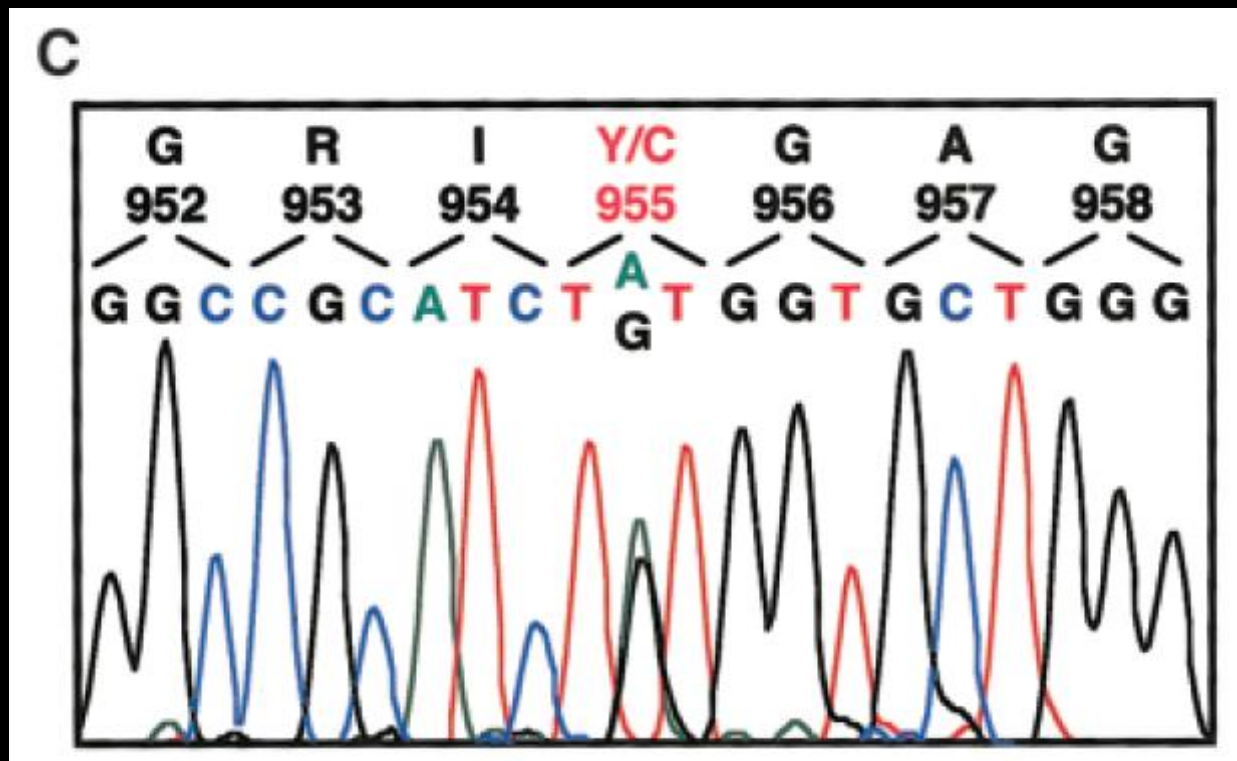
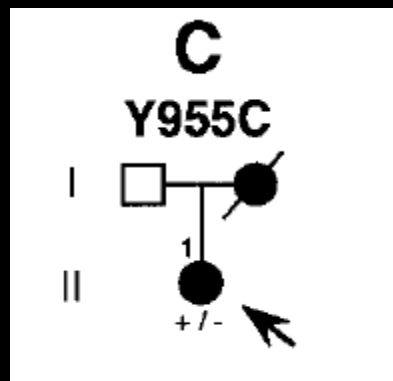
# Νέα μεταλλαγή (T293C → Leu98Pro) στο *ANT1* γονίδιο (4q34-35)



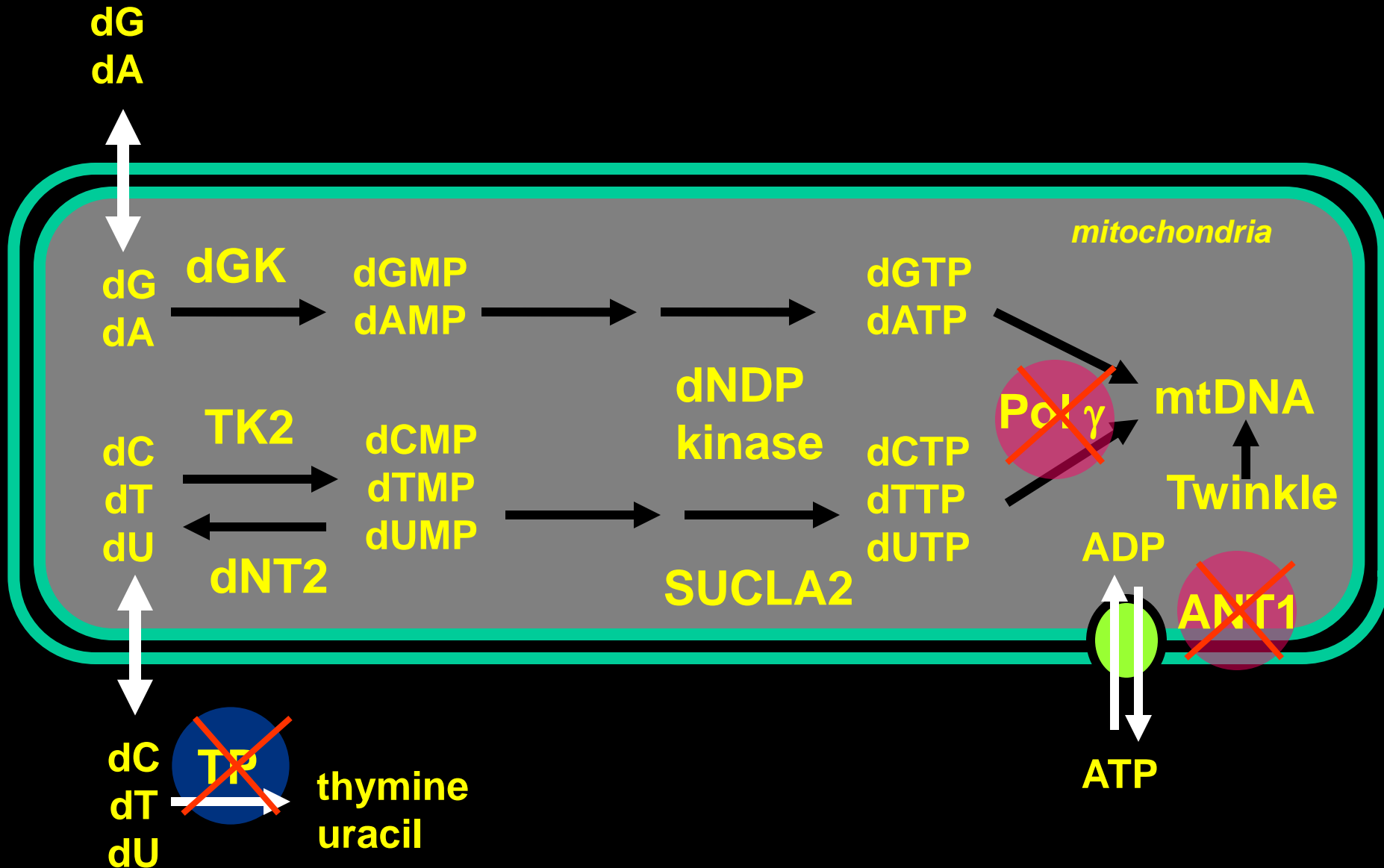
# Μιτοχονδριακός μεταβολισμός των nucleoside/nucleotide



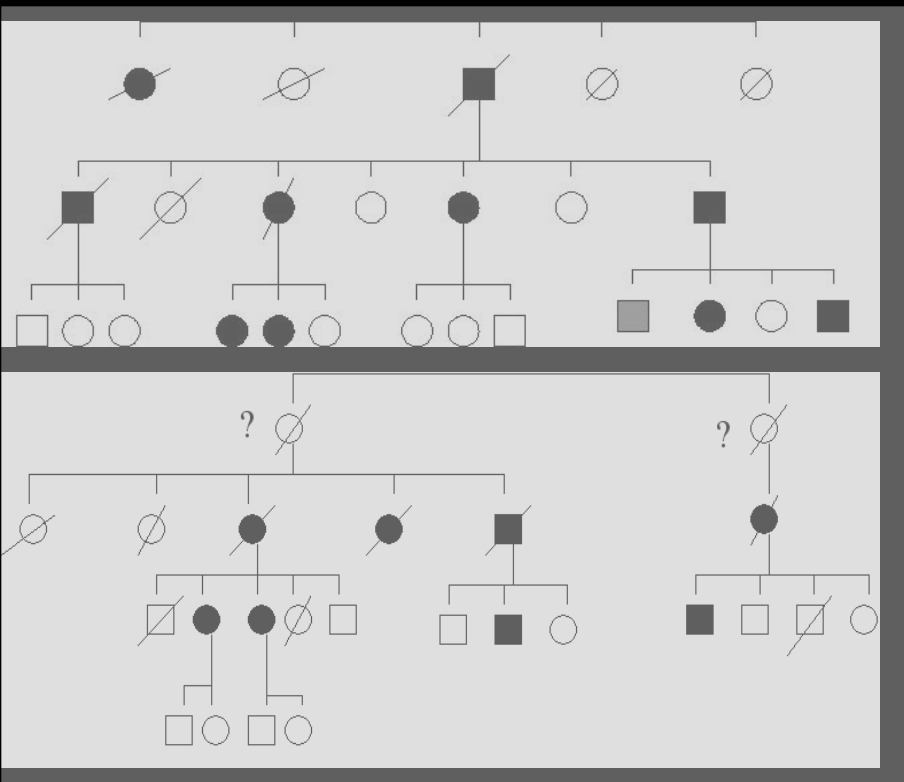
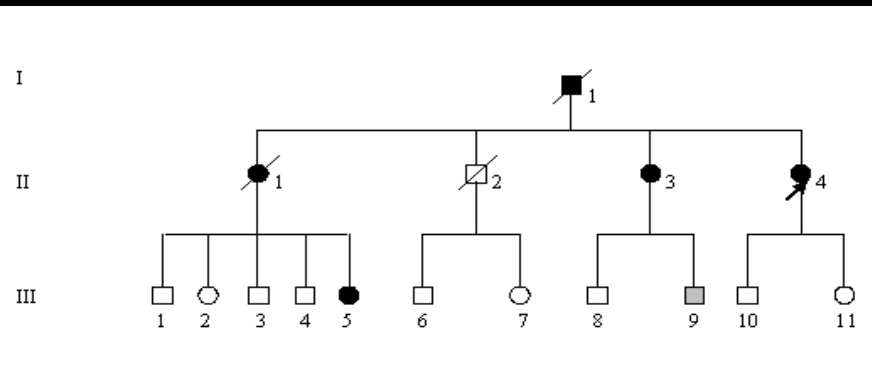
# Γνωστή μετάλλαξη στο *POLG* σε ελληνική οικογένεια με ΡΕΟ



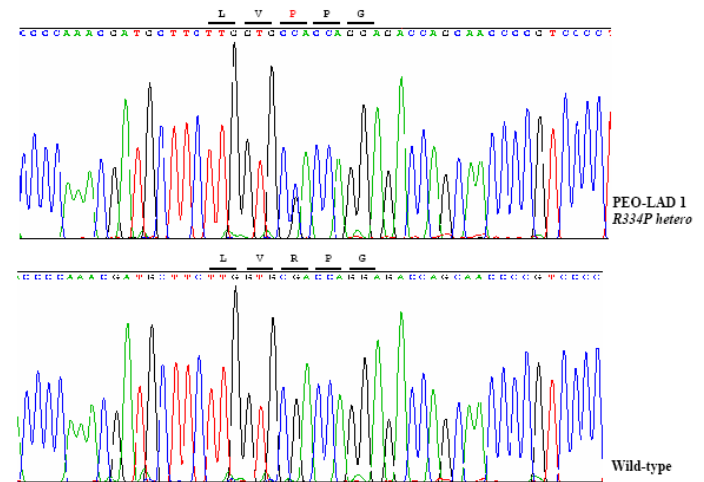
# Μιτοχονδριακός μεταβολισμός των nucleoside/nucleotide



# Εκτεταμένη επιδημιολογική μελέτη για ΡΕΟ στη Θεσσαλία

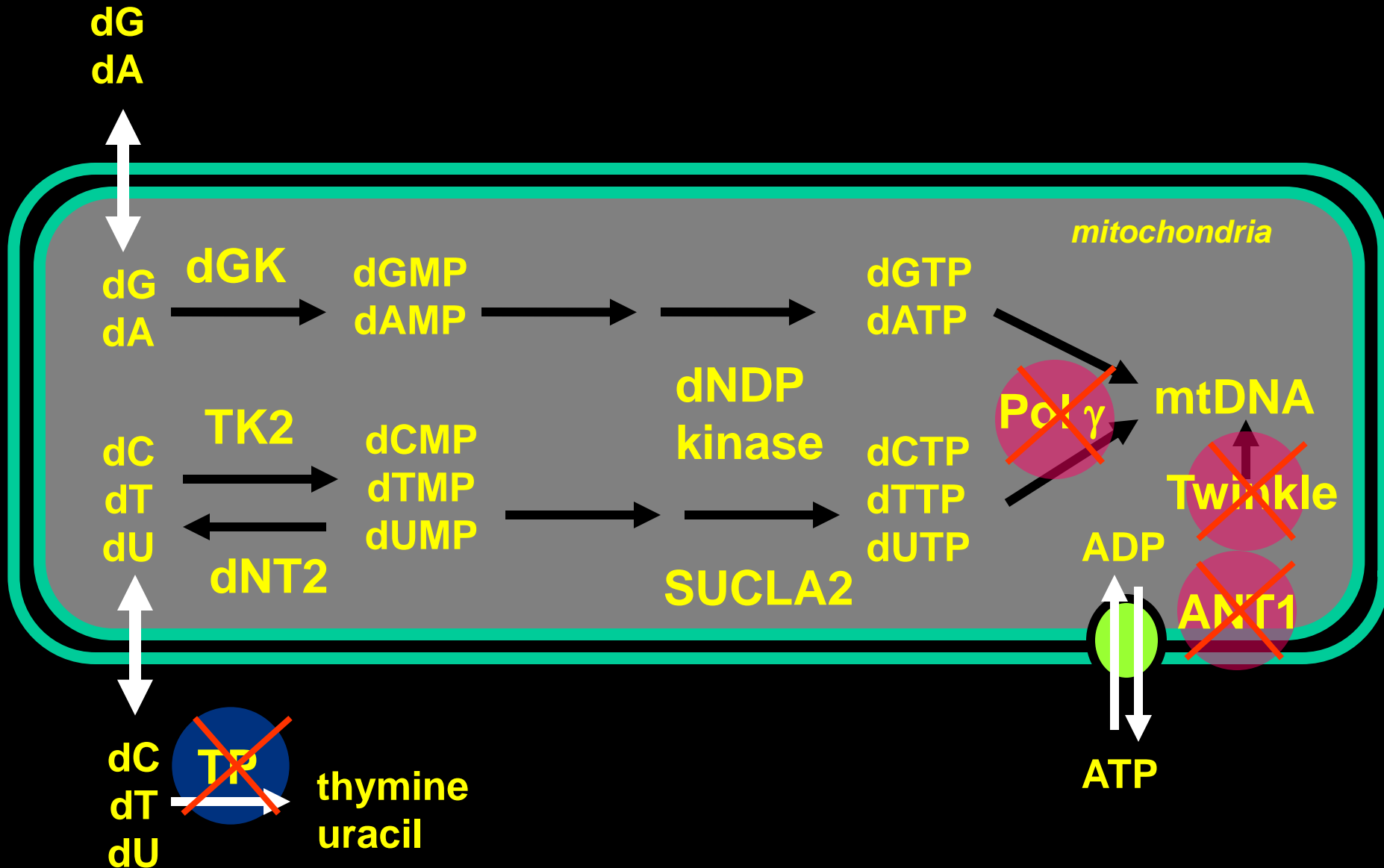


## Νέα (R334P) *TWINKLE* μετάλλαξη





# Μιτοχονδριακός μεταβολισμός των nucleoside/nucleotide



# Γενετική κατάταξη ΜΕ

## Μιτοχονδριακό DNA

- ✓ Πρωτεϊνοσύνθεση
  - Ελλείμματα, διπλασιασμοί
  - *tRNAs, rRNAs,*
- ✓ Δομικές πρωτεΐνες AC
  - Πολυσυστηματικά
    - (*LHON, NARP, MILS*)
  - Μυϊκού ιστού

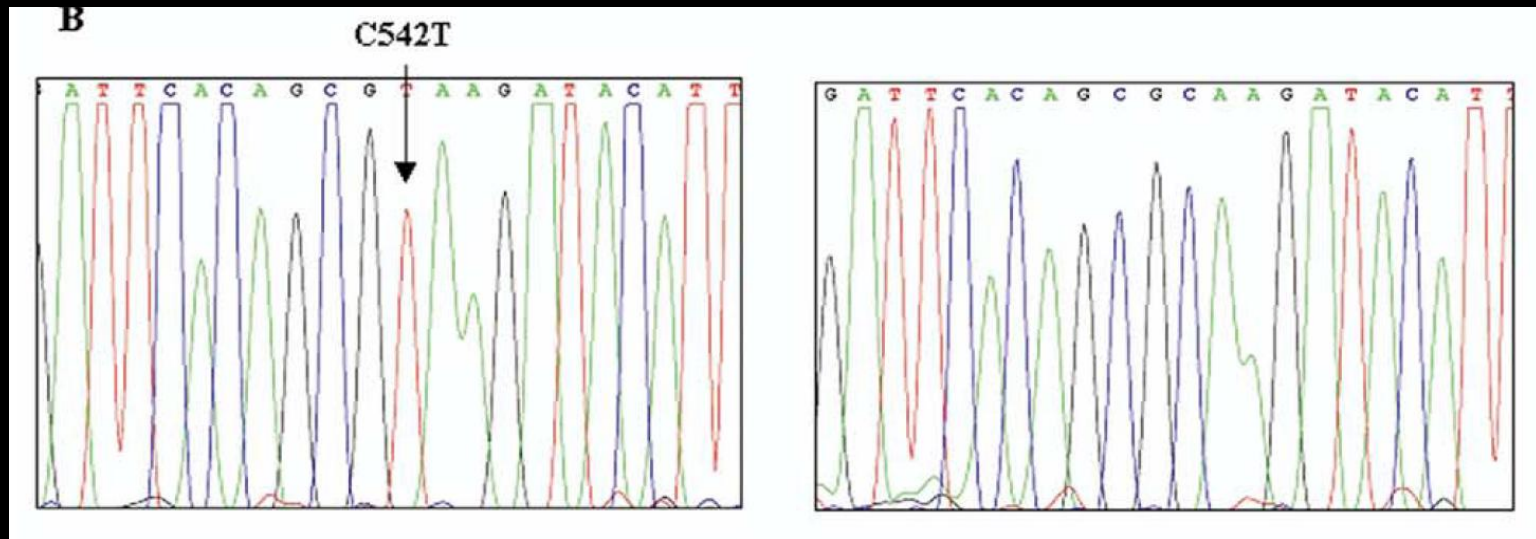
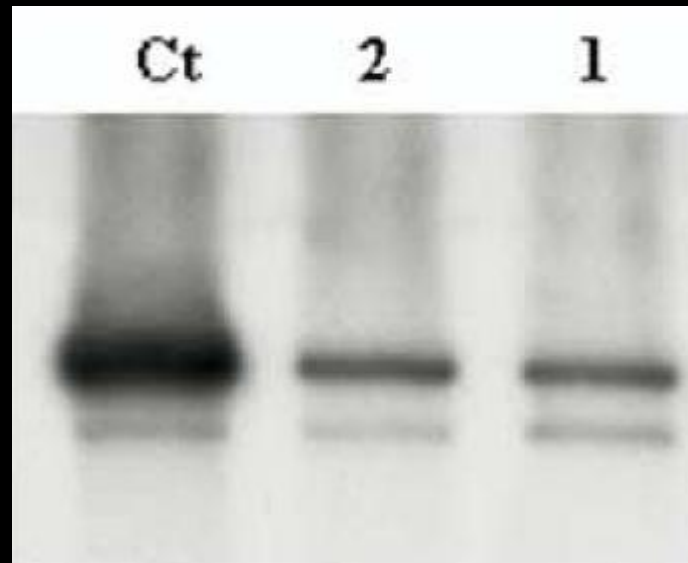
## Πυρηνικό DNA

- ✓ Δομικές πρωτεΐνες AC
  - Σύμπλεγμα I, II
- ✓ Βοηθητικές πρωτεΐνες
  - Σύμπλεγμα I, III, IV, V
- ✓ Διαγονιδιακή επικοινωνία
  - AD-PEO
  - Depletion
- ✓ Μεταφορά πρωτεϊνών
- ✓ Διαταραχές λιπιδίων

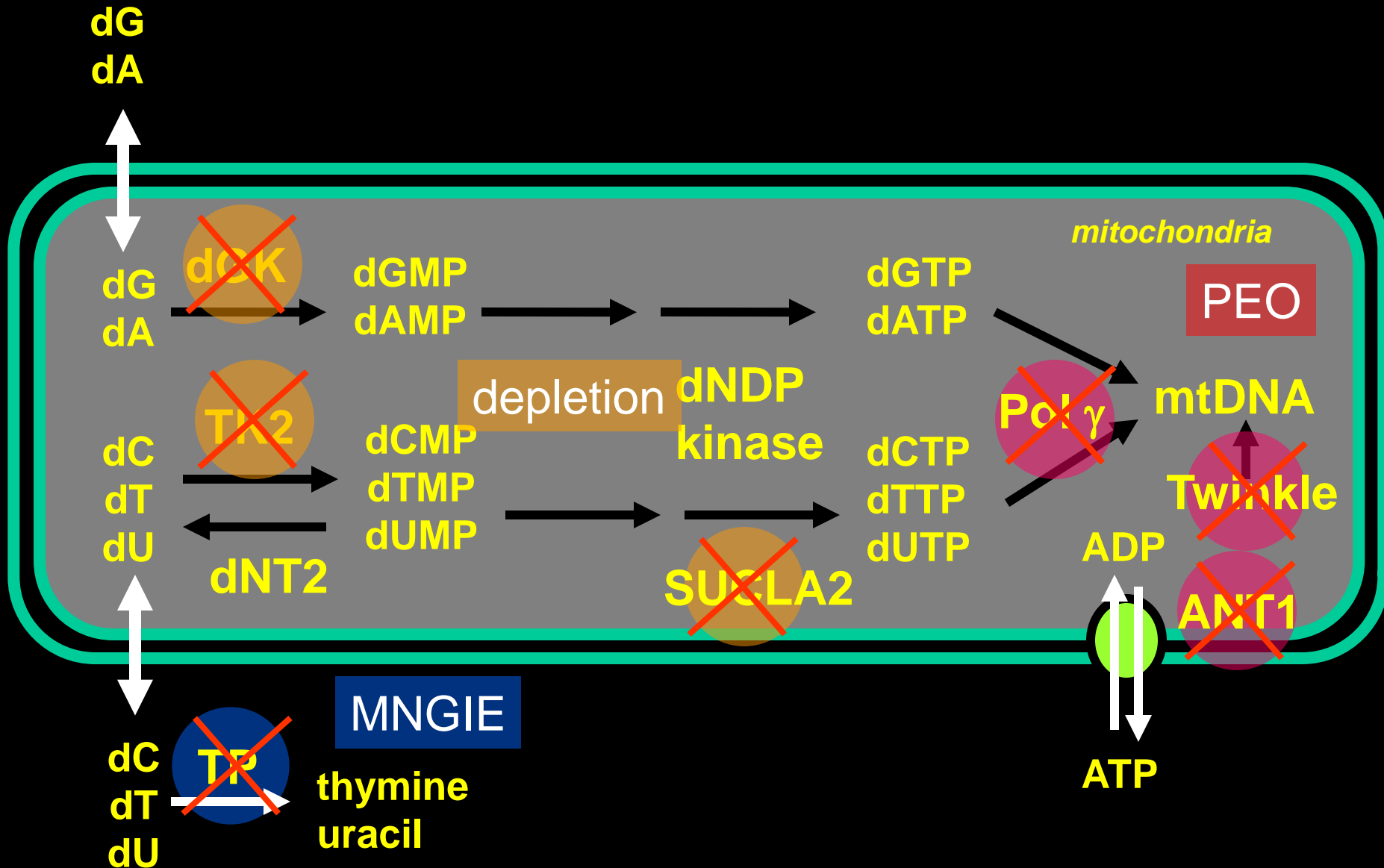
# Σύνδρομα από depletion του mtDNA

- **HEPATOCEREBRAL SYNDROME**
  - Deoxyguanosine kinase (*dGK*) (*Mandel et al, 2001*)
  - Polymerase  $\gamma$  (*POLG1*) (**Alpers syndrome**) (*Naviaux et al, 2004*)
- **MYOPATHIC SYNDROME**
  - Thymidine kinase (*TK2*) (*Saada et al, 2001*)
  - Succinyl-CoA synthetase (*SUCLA2*) (*Elpeleg et al, 2005*)

# Μετάλλαξη TK2 σε έλληνες ασθενείς



# Μιτοχονδριακός μεταβολισμός των nucleoside/nucleotide



Πληροφορίες που θα πρέπει να συγκρατήσετε

# Γενετική κατάταξη ΜΕ

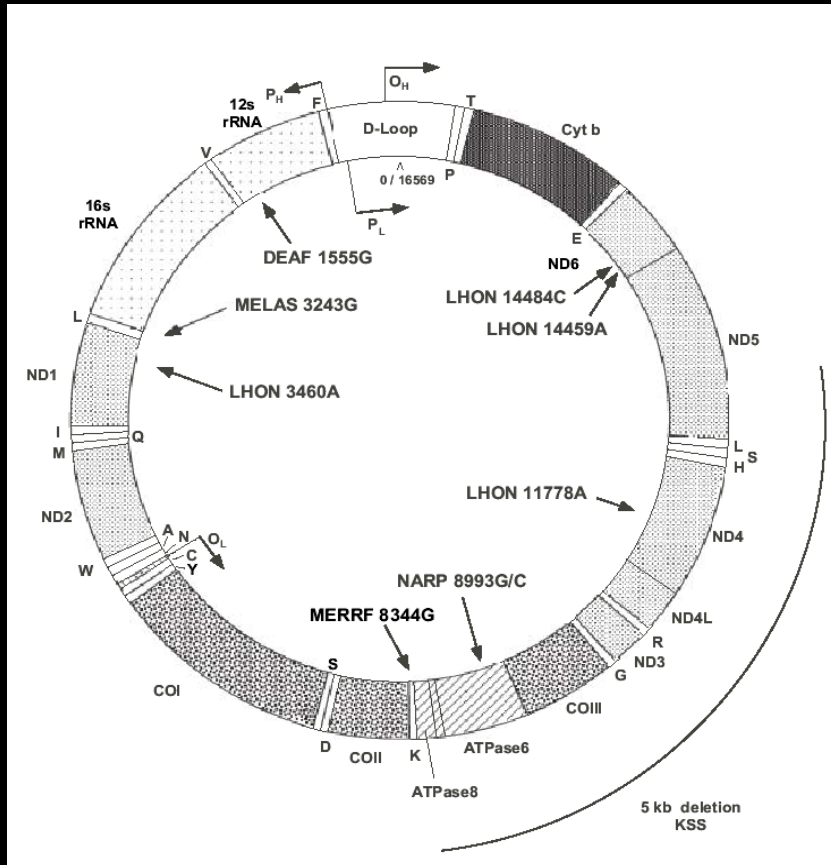
## Μιτοχονδριακό DNA

- ✓ Πρωτεϊνοσύνθεση
  - Ελλείμματα, διπλασιασμοί
  - *tRNAs, rRNAs,*
- ✓ Δομικές πρωτεΐνες AC
  - Πολυσυστηματικά
    - (*LHON, NARP, MILS*)
  - Μυϊκού ιστού

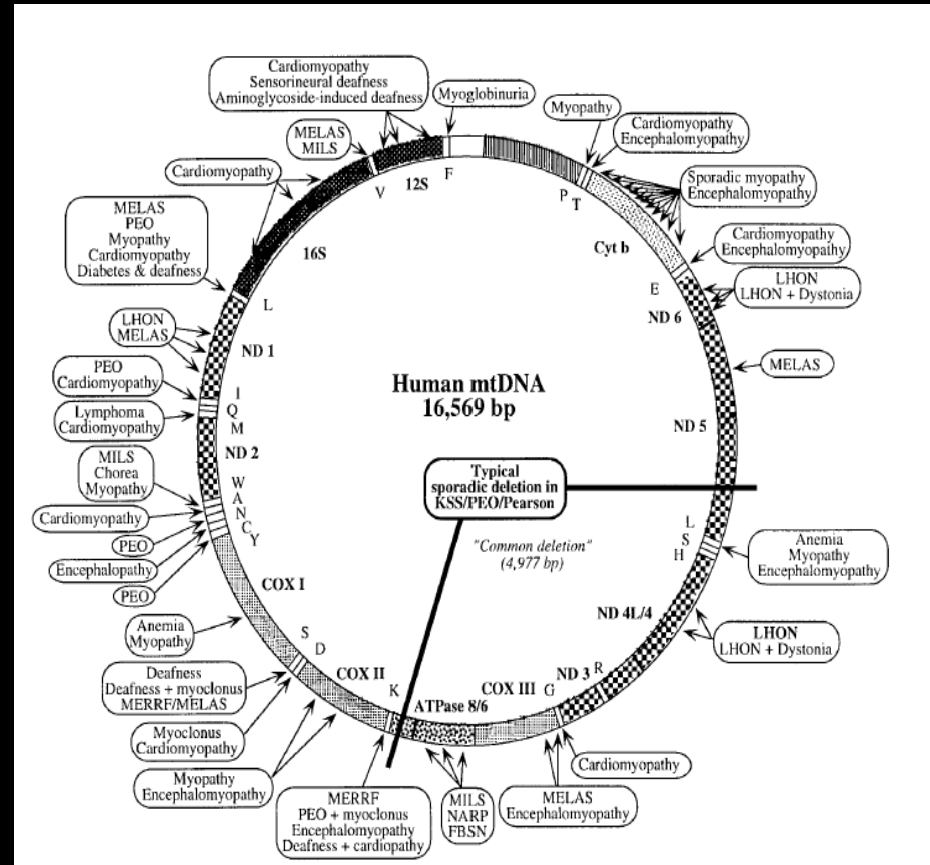
## Πυρηνικό DNA

- ✓ Δομικές πρωτεΐνες AC
  - Σύμπλεγμα I, II
- ✓ Βοηθητικές πρωτεΐνες
  - Σύμπλεγμα I, III, IV, V
- ✓ Διαγονιδιακή επικοινωνία
  - AD-PEO
  - Depletion
- ✓ Μεταφορά πρωτεϊνών
- ✓ Διαταραχές λιπιδίων

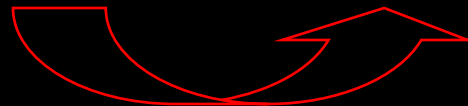
# Γενετικές βλάβες του mtDNA



1995

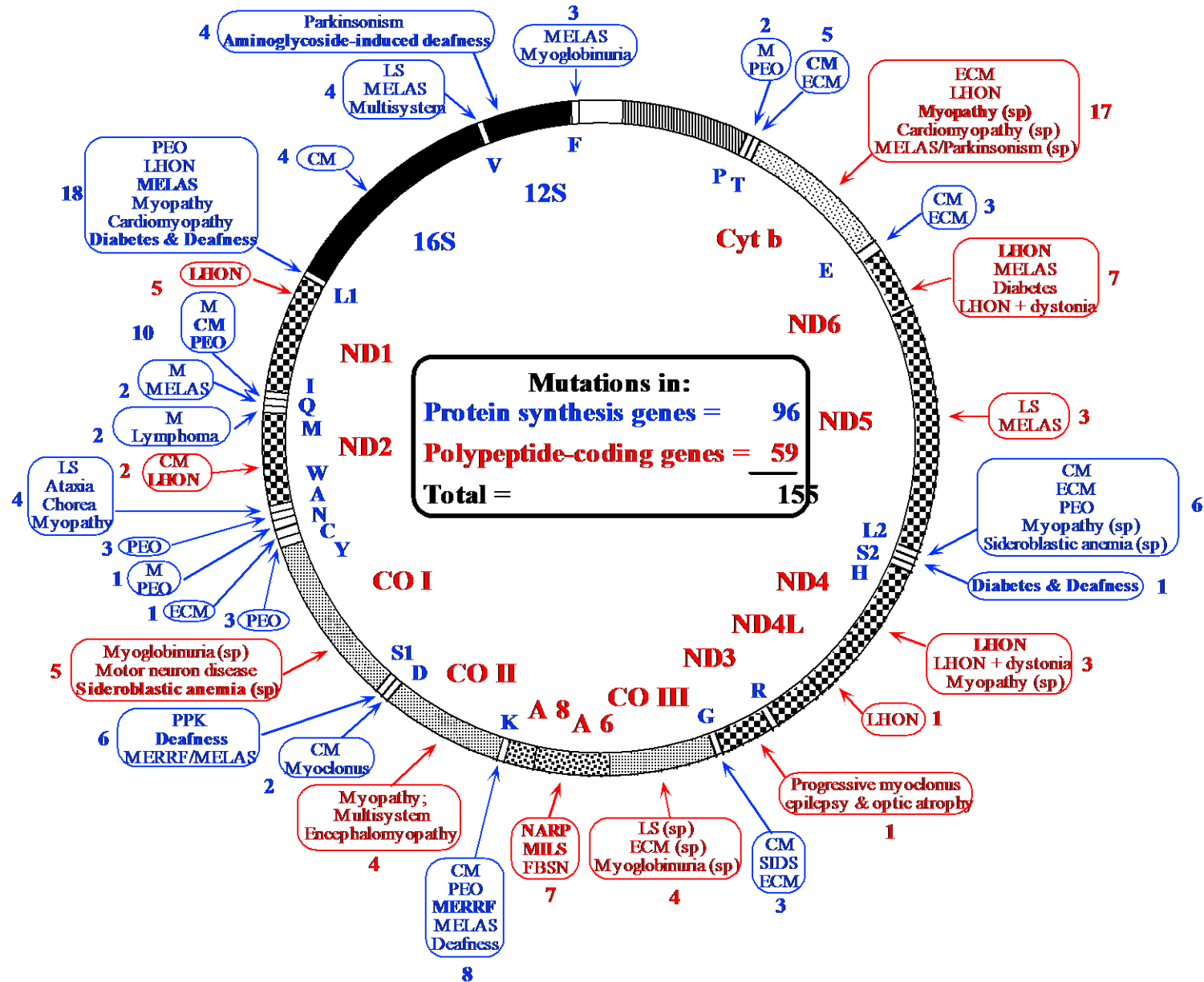


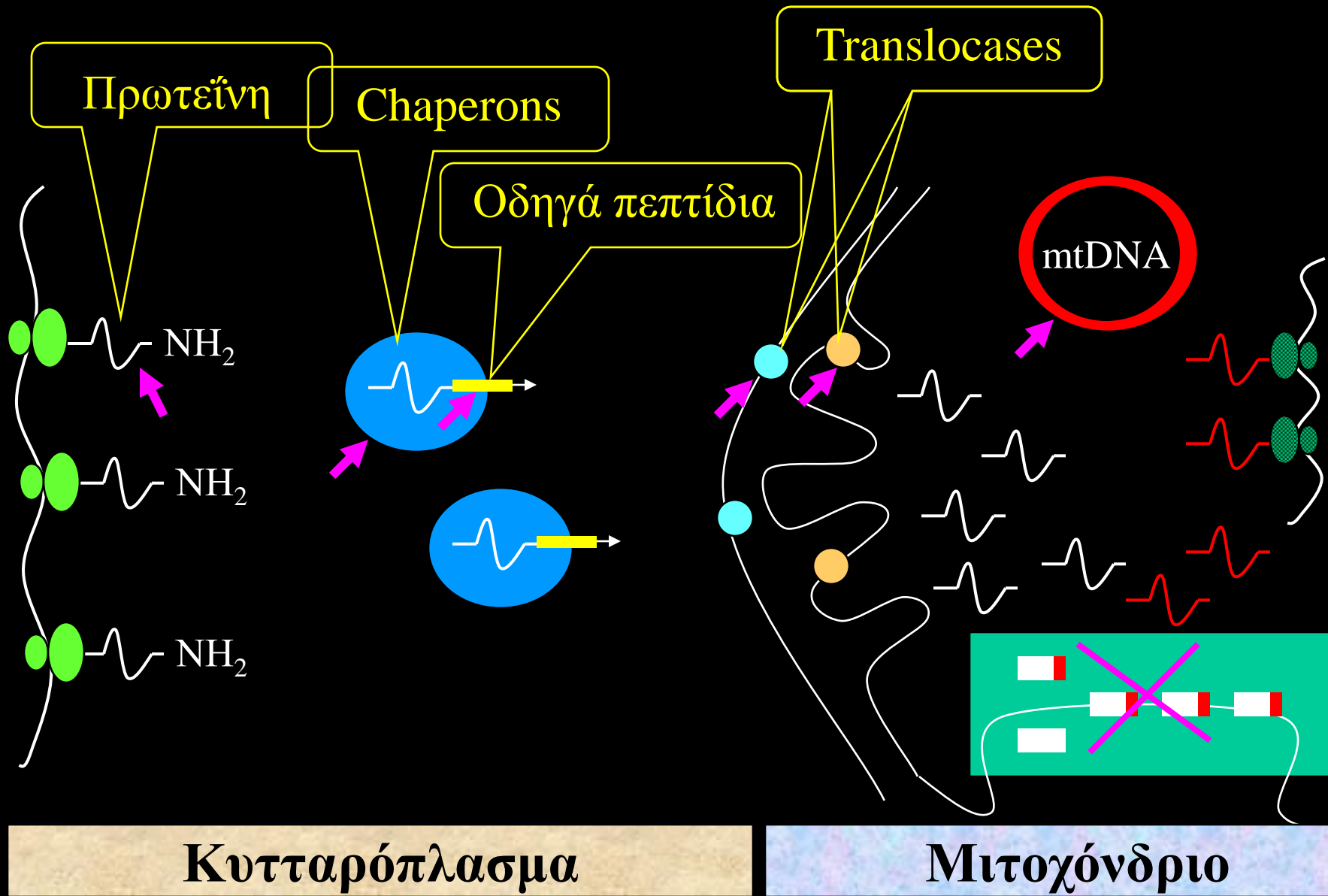
2000





# 2005





Διάγνωση

Γενετική

Ετερογένεια

Ιστολογία  
Βιοχημεία

Ετερογένεια

Κλινική εικόνα

Ετερογένεια



Πως θα υποψιαστούμε και πως θα  
διαγνώσουμε μία μιτοχονδριακή  
εγκεφαλομυοπάθεια ;

Κλινική εικόνα

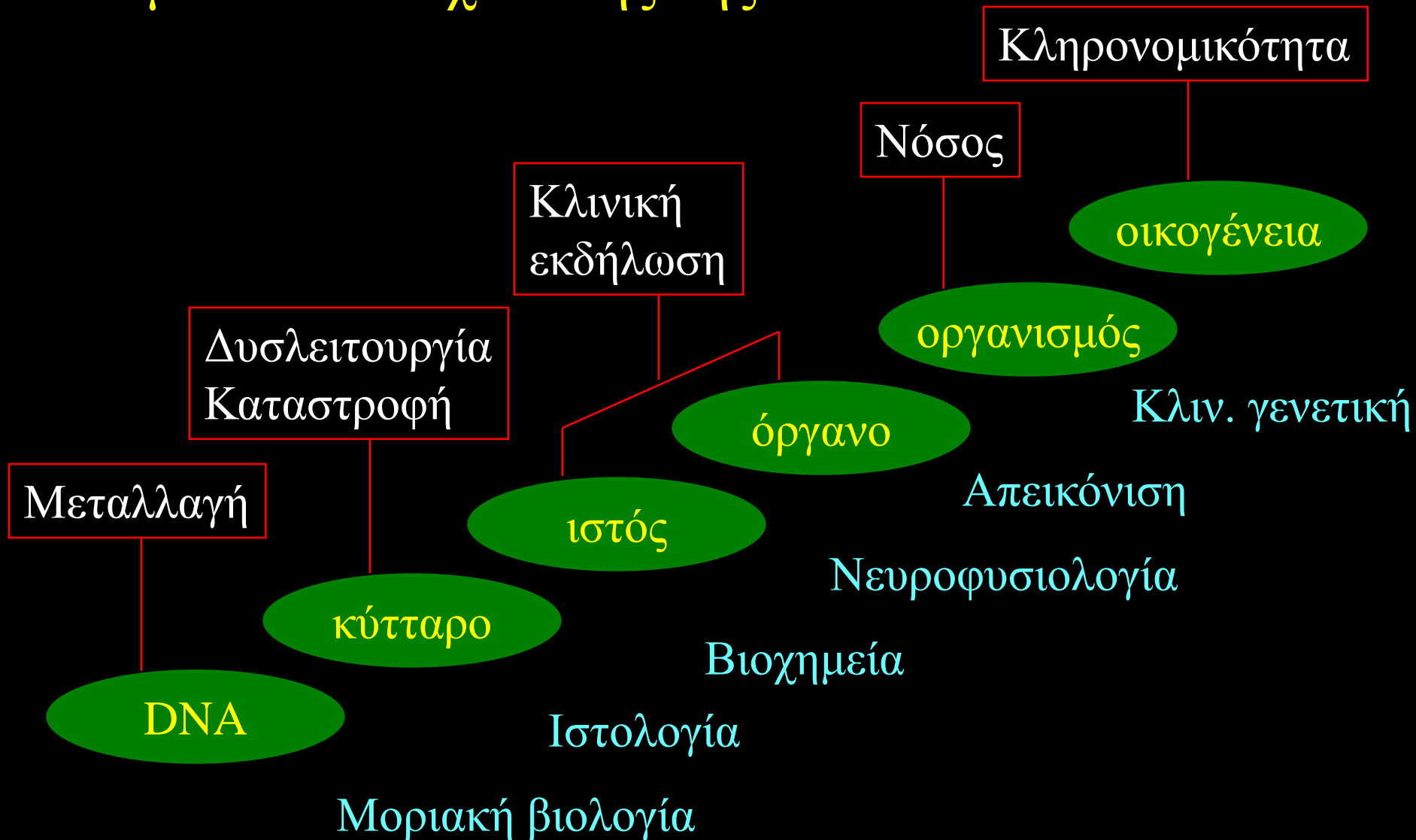
↑CPK, ↑ γαλακτικό οξύ

Κληρονομικότητα

Βιοψία μύος

Γενετικός έλεγχος

# Επίπεδα μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας και μέθοδοι ανίχνευσης της



# Προγεννητικός έλεγχος

**ΟΧΙ** με ακρίβεια σε μεταλλάξεις mtDNA

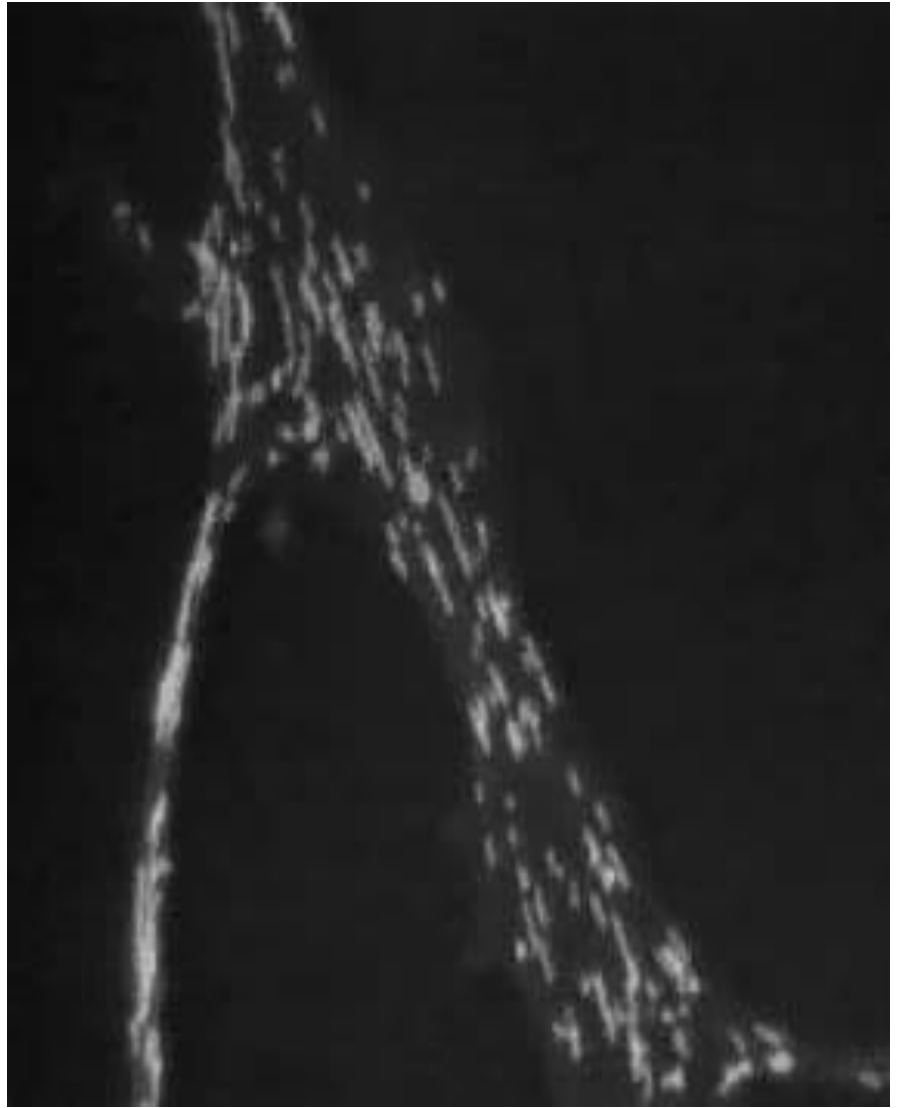
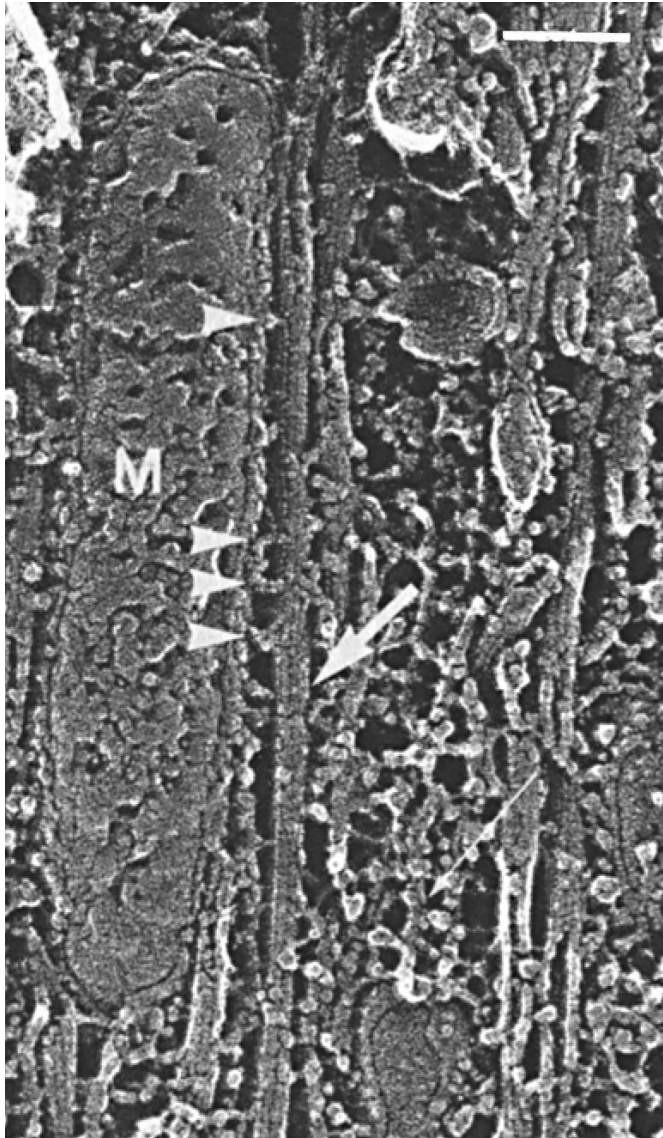
Υπάρχει όμως δυνατότητα γενετικής συμβουλής

- γενετικά και κλινικά χαρακτηριστικά σποραδικού νοσήματος

**ΝΑΙ** σε μεταλλάξεις πυρηνικού DNA



Ένα αιώνα μετά την ανακάλυψη των  
μιτοχονδρίων φαίνεται ότι παραμένουν  
μιτο - χόνδρια





Ευχαριστώ για την υπομονή σας

