

A mitochondrialis betegségek diagnosztikai és kezelési lehetőségei 2021-ben

DR. JIMOH IDRIS JÁNOS, DR. MOLNÁR MÁRIA JUDIT

A primer mitochondrialis betegségek talán a leggyakoribb metabolikus kórképek. A klinikailag igazolt primer mitochondrialis betegségek minimális prevalenciája földrajzi régiótól függően 1:4300 és 1:8000 közötti értékre tehető. A betegség gyakorisága vélhetően jóval több, és a fejlődő diagnosztika miatt várhatóan a felismert esetek száma nőni fog. A primer mitochondrialis betegeknek multisztémás és sokszor nehezen értelmezhető tüneteik miatt sok esetben hosszú diagnosztikus út végén születik meg a kórisme. A betegség felismeréséhez elengedhetetlen a holisztikus szemlélet.

KLINIKAI TÜNETEK

A mitochondrialis betegségek általánosan több szervrendszert érintő kórképek. A mitochondrialis diszfunkció miatt kialakuló aerob anyagcserezavar először a posztmitotikus magas energiaigényű sejtek, vagyis leggyakrabban a neuronok, miociták és endokrin mirigyek funkciózavarát és károsodását okozza. Így a tünettant többnyire mylagia, myopathia, terhelési intolerancia, fokális neurológiai és pszichiátriai tünetek (ataxia, epilepszia, szenzomotoros halláscsökkenés, kognitív diszfunkció, depresszió, szorongás, pszichotikus epizódok), kardiológiai tünetek, valamint szemészeti és endokrin panaszok dominálják. Nem ritkák a vérképzőszervrendszeri, gasztrointesztinális, nefrológiai és hepatológiai eltérések sem.

A mitochondrialis betegségek molekuláris hátterén alapuló specifikus tünettant, diagnosztikai eljárásokat és terápiás lehetőségeket az alább következő fejezetekben fogjuk részletezni.

MOLEKULÁRIS HÁTTÉR ÉS KLINIKAI TÜNETEK

A primer mitochondrialis betegségek csoportjába klinikai szempontból diverz kórképek, szindrómák tartoznak, melyek hátterében a mitochondriumok diszfunkciója áll. Ezt okozhatja bármely olyan génnek a hibája, mely a mitochondrium működéséért felelős. A közös ezekben a kórképekben, hogy aerob anyagcserezavarra vezethetők vissza.

A primer mitochondrialis betegséget vagy a mitochondrialis DNS (mtDNS) mutációja/depléciója, vagy a mitochondrium működéséért felelős kb. 1500 gén mutációja okozhatja. Klasszikus értelemben véve a mitochondrialis kórképek körébe az mtDNS mutációi által okozott, maternálisan öröklődő kórképek tartoztak. Az NGS technológiák terjedése, a javuló hozzáférés, valamint a gének funkciójáról alkotott kép szélesedése révén egyre több nukleárisan kódolt génről bizonyosodik be, hogy szerepet játszanak a mitochondrium fiziológiai funkcióinak fenntartásában. Ezek



DR. JIMOH IDRIS JÁNOS

PhD hallgató, Szegei Tudományegyetem Interdiszciplináris Orvos Tudományok Doktori Iskola, klinikai genetikus rezidens, Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete, Budapest

DR. MOLNÁR MÁRIA JUDIT

egyetemi tanár, intézetvezető, Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete, Budapest

mutációi is mitochondriális betegséget okoznak. A feltételezett kb. 1500 génből jelenleg közel 400–500 az, amelynek a humán betegségekkel való asszociációja jól ismert. A változatos genetikai háttér miatt prevalenciáját és társadalomra gyakorolt hatását nehéz megítélni.

A MITOCHONDRIALIS DNS BETEGSÉGEI

A különböző szindrómák ismertetése előtt a betegségcsoport egyediségét okozó molekuláris háttérrel szeretnénk rövid ismereteket adni. A mitochondriumban jelen lévő cirkuláris DNS 37 génjéből 13 fehérjét, 22 transzporter RNS-t és 2 riboszomális RNS-t kódoló gén van. Az mtDNS egyedisége, hogy néhány extrém ritka kivételtől eltekintve maternálisan öröklődik, illetve hogy

egy sejtben számos mitochondriumon van, melyeken belül az mtDNS több kópiában van jelen, így az egyes mutációk kifejeződése igen változatos lehet. Ha sejteken belül a patogén mutációval rendelkező mtDNS elér egy bizonyos küszöböt (threshold), akkor a tünetek különböző mértékben és minőségben, de meg fognak jelenni. A legismertebb mtDNS-betegségeket és a hozzájuk társuló genetikai eltéréseket az 1. táblázatban összegeztük. Az mtDNS-betegségben szenvedők körében jellemző az alacsony növés, epilepszia, stroke-szerű tünetek, terhelési intolerancia, izomfájdalom, myopathia, neuropathia, ataxia, hypacusis, diabetes mellitus, endokrin diszfunkciók, szorongás és pszichotikus tünetek különböző kombinációban való társulása. Azonban gyakran nem tudjuk

a betegeket a szindrómák egyikébe sorolni, emiatt érdemes a diagnózis során számításba venni a felmerülő kórképek mindegyikét a diagnosztikus stratégia tervezése során. A fentiek mellett az is előfordulhat, ha elég alacsony a heteroplazmia, akkor klinikai tünetek csak jelentősebb külső trigger hatására alakulnak ki. De az, hogy a betegek milyen súlyos tünettel keresik fel az orvosukat, egyénről egyénné változik.

NUKLEÁRISAN KÓDOLT MITOCHONDRIALIS BETEGSÉGEK

A mitochondrium igen összetett működését a mitochondriális genomban kódolt gének mellett számos sejtmagi/nukleárisan kódolt gén szabályozza. A mitochondrium élettani funkcióinak megfelelően e gének az oxidatív foszforilációért felelős komp-

01. TÁBLÁZAT

▶ A leggyakoribb mtDNS-betegségekkel kapcsolatban leírt fenotípusjegyek

BETEGSÉG	JELLEMZŐ TÜNETEK	MTDNS-MUTÁCIÓ	GÉN	JELLEMZŐ ÖRÖKLÉSMENET
▶ LHON	Optikus neuropathia	3460G>A 11778G>A 14484T>C 11778G>A	mtND1 mtND4 mtND6 mtND4	Maternális Maternális Maternális Maternális
▶ NARP	Neuropathia, ataxia, retinitis pigmentosa	m.8993 T>G	mtATP6	Maternális
▶ MELAS	Myopathia, encephalopathia, laktát-acidosis és stroke-szerű epizódok	3243A>G 3271T>C 13513G>A	mtTL1 mtND5	Maternális Maternális
▶ MERRF	Myoclonus epilepszia, myopathia	8344A>G; 8356T>C	mtTRNK	Maternális
▶ MILS	Csecsemőkori hányás, epilepszia és súlyos pszichomotoros regressio	8993T>C	mtATP6	Maternális
▶ Sporadikus Leigh-szerű szindróma	Encephalopathia, laktát-acidosis	10158T>C 10191T>C	mtND3	Sporadikus
▶ PEO	Progressive ophthalmoplegia externa	Egyes deléció	Számos deletálódott gén	Sporadikus
▶ Kearns–Sayre-szindróma	PEO, ataxia, retinitis pigmentosa, arrhythmia	Egyes deléció	Számos deletálódott gén	Sporadikus
▶ Pearson-szindróma	Pancreas-diszfunkció, súlyos vashiányos anaemia, laktát-acidosis	Egyes deléció	Számos deletálódott gén	Sporadikus

lexeket alkotó fehérjét, mitochondrialis dinamikát, a mitochondriumba történő fehérjetranszportot szabályozzák, és az mtDNS minőség-ellenőrzésében és fenntartásában, valamint a mitochondriumok biogenezisében vesznek részt. Egyre több és több gén fehérjéről bizonyosodik be, hogy e folyamatok egyikében fontos szerepet tölt be, így jelenleg 1500 körülire becsülik a nukleárisan kódolt mitochondrialis gének számát, de e gének csupán töredékéről tudták bebizonyítani egyértelmű kóros szerepét. A klinikai szempontból legrelevánsabb nukleáris génekhez asszociált fenotípusokat az alábbiakban részletezzük:

- A *POLG* gén mutációihoz, vagyis a polimeráz-gamma csökkent aktivitásához mind autoszomális domináns (AD), mind autoszomális recesszív (AR) öröklésmenetet mutató klinikai kórkép társulhat, mint a PEO, recesszív ataxia szindróma (MIRAS), szenzoros ataxia, neuropathia, dysarthria és ophthalmoplegia (SANDO), mitochondrialis neurogastrointesztinális encephalopathia (MNGIE), Alpers- és a Parkinson-kór. A domináns formák főként fiatal felnőttkorban manifesztálódó enyhébb klinikai képpel, míg a recesszív formák súlyos klinikai képpel gyermekkorban manifesztálódnak. A betegség általában AR módon öröklődik, de sok esetben olvashatunk AD öröklődésű formákról is.¹

- A *TWINK/C10orf2* gén mtDNS adenindependens helikáz mutációit autoszomális recesszív mtDNS-depléciós szindrómával, PEO-val, valamint Perrault-szindrómával asszociálták.²

- Az *RRM2B* gén a p53-indukálta ribonukleotid-reduktáz kis alegységét kódolva alapvetően szükséges a DNS-szintézishez. Mutációit AR öröklődésű mitochondrialis depléciós szindrómával, autoszomális domináns PEO-val vagy MNGIE-vel hozták összefüggésbe.³

- A szintén DNS-szintézishez szükséges *TK2* (timidin-kináz 2) a mitochondriumok

ban lokalizálódó deoxiribonukleozid-kínáz kódolja. Az alternatív splicing során keletkező izoformáiból hiányozhat egy tranzitpeptid, melynek következtében a kész fehérje nem szállítódik a mitochondriumba.⁴ Mutációit mtDNS-depléciós szindróma myopathiás formájával vagy deléciós szindrómákkal asszociálták.⁴

- A mitochondrialis membránt alkotó mitofuzin (MFN2) gén által kódolt fehérje a mitochondriumok dinamikus változását okozó fúzióban, valamint a mitochondriumok axonális transzportjában játszik szerepet. A gén funkcióvesztéses mutációi által károsodott axonális transzportot feltételezik egyes örökletes neuropathiák (Chacrot-Marie-Tooth 2A és hereditár motoros és axonális neuropathia 4-es típusának) kialakulásának hátterében. A mitofuzin-asszociált kórképek autoszomális domináns, mind recesszív módon öröklődhetnek.

- Szintén a mitochondrialis fúziót szabályzó OPA1 egy dinamin-asszociált GTPáz, mellyel szintén több változatos öröklésmenetű betegséget asszociáltak. A gén mutációit leggyakrabban az autoszomális domináns öröklésmenetű, általában gyermekkorban opticus atrophia-val asszociálták, melyben az opticus neuropathia/atrophia és PEO mellett komplikált formájában, szenzoros hallásvesztés, extraocularis ataxia, myopathia és perifériás neuropathia is előfordulhat. Azonban az utóbbi években több neurodegeneratív kórképet (spasztikus paraparesist, sclerosis multiplexet, Behr-szindrómát, Parkinson-kórt és demenciát) utánzó klinikai tüneteket okozhatnak mutációi.

- Neurodegeneratív kórképpel asszociált az SPG7 fehérje diszfunkciója is. Ez is egy nukleárisan kódolt mitochondrialis fehérje. Funkcióját tekintve az ATP-asszociált metalloproteáz a légzési lánc összeállításában, mitochondrialis minőségellenőrzésben játszik szerepet. Mutációit a spasztikus paraplegia 7-es típusával (HSP7), valamint ataxiával hozták összefüggésbe.

Számos esetben az MR- és a biopsziás kép patognomikus lehet. Az asszociált kórképek legtöbbször recesszív öröklésmenetet mutatnak, azonban egyes mutációit domináns öröklésmenettel asszociálták, így a család nem mindig beszédes, vagy egyes esetekben félrevezető lehet.⁵ A gén jelentősége egyre jobban felértékelődik, mert a leggyakrabban azonosított patogén mitochondrialis mutációkat paraplegin génben lehet felfedezni.⁶

DIAGNOSZTIKA

Diagnosztikai skálák

A betegség komplexitása miatt gyakran használnak klinikai pontrendszereket mind a betegség diagnosztizálása során, mind a betegek utánkövetésére. E pontozási skálák a neurológiai vizsgálat mellett hangsúlyt fektetnek a betegség multiszisztémás manifesztációjára, így endokrin, gasztrointesztinális és kardiovaszkuláris, valamint pszichiátriai komorbiditásokat és funkciókat is figyelembe vesznek. E skálák közül gyermekek számára a Nijmegen Clinical Criteria for Mitochondrial Disease pontrendszer⁷ vagy az International Pediatric Mitochondrial Scale⁸ használható. Felnőttek számára a Newcastle Mitochondrial Disease Adult Scale⁹ használatos. Érdekes módon a klinikai vizsgálatok során e skálák helyett általában a 6 és 12 perces járótavolságnak és a beteg által jelentett változásoknak jut nagyobb szerep mind a beavogatás, mind a hatásosság értékelése során.

Biokémiai vizsgálatok

Az anamnézisével, fizikális vizsgálatot és a pontrendszer szerinti besorolást követően a biokémiai vizsgálatok közül elsősorban a szérumban kreatinínáz (CK) és -laktátszintek, valamint a szerves savak szintjének emelkedése erősítheti a mitochondrialis betegség gyanúját. A szérumban CK gyakran emelkedett, és a jelentős CK-emelkedéssel járó kórképek esetén következetesen a májenzimszintek is mér-

sékelten emelkedettek. Azonban myopathiával nem járó kórképekben a CK normál tartományban is lehet. A nyugalmi szérumlaktát elsősorban metabolikus dekompenzáció során lehet emelkedett. Számos mitochondrialis betegség esetén – abban az esetben, ha a betegnek nincs metabolikus krízise – a nyugalmi laktátszint lehet normális. Egy adott egyén aerob metabolizmusának *in vivo* vizsgálatára a laktátterheléses vizsgálat adhat információt. A tartósabb (min. 20 perces) fizikai terhelést követően kialakuló magas platójú, emelkedett laktátkoncentrációt mutató görbe igazolja a betegséget. E vizsgálatnak elsősorban pozitív prediktív jelentősége van, tehát a negatív eredmény önmagában nem zárja ki a mitochondrialis betegséget. A miocitákban is termelődő fibroblast-növekedési faktor (FGF-21) egy potenciális új biomarker. A molekula a PPAR-delta koaktivátor-1 alfa szintjének emelése révén valószínűleg protektív hatású, és kompenzatorikusan szabadul fel metabolikus stressz esetén. A molekula élettani szerepe még nem teljesen tisztázott, ám e feltételezéseket támogatja, hogy egy primer mitochondrialis myopathia kezelésére fejlesztett, igen hasonló hatásmechanizmusú szer már klinikai fázisban van. Egyes vizsgálatok szerint a legtöbb konvencionális szérumvértésznél jobb a specificitása primer mitochondrialis (azon belül is leginkább mitochondrialis maintenance vagy mtDNS-hibán alapuló) myopathia megállapításában.¹⁰ A vizelet és a szérum aminosavtartalmának emelkedése (alaninszint, a Krebs-ciklus termékeinek szintemelkedése, generalizált aminoaciduria), valamint a szerves savak közül a triglicin, etilmalonsav, 3-metilglutaminsav, 2-metil-szukcinát, butirilglicin és ammónia szintjének emelkedése is jellemző. Továbbá a karnitin-észterek szekréciója következtében a vér, a szöveti szabad és észterifikált karnitin koncentrációja csökkenhet. Kiemelendő, hogy a szerves savak,

aminosavak koncentrációjának vizsgálatához 24 órás gyűjtött vizeletet érdemes használni. A vénás vérben e savak analízise nem megbízható, mert számos technikai műtermék befolyásolhatja az eredményt. Emellett szervi manifesztációtól függően tubuláris diszfunkciót jelző laboreredmények várhatók de Toni–Fanconi-, Pearson-, Kearns–Sayre- és MELAS szindrómában. A konvencionális vizsgálatok gyakran nem specifikusak, de szervi érintettségtől függően:

- számos formában magas a szérumglükóz, alacsony a szérumvas;
- szintén gyakran magasak a szérumlipidszintjei;
- az endokrin mirigyeket érintő diszfunkció kapcsán hormonális eltérések is előfordulhatnak.

Képpalkotó eljárások

Neurológiai tünetek esetén gyakran alkalmazott koponya-MR-vizsgálat során leggyakrabban az encephalopathiákban nem specifikus multiplex apró fehérállományi léziók láthatók, ám emellett cerebrális és cerebellaris atrophia is gyakran észlelhető. MELAS szindrómában jellemző a T2-súlyozott felvételeken fokozott jelintenzitást mutató occipitalis és parietooccipitalis területek jelenléte. Leigh-szindrómában a bazális ganglionok területén és az agytörzsben figyelhetők meg szimmetrikus eltérések. Hasonlóképpen prognosztikus értékű lehet a nucleus dentatusban jelentkező hiperintenzitás SPG7-asszociált ataxia/herediter spasztikus paraparesis esetén. A betegség akut exacerbációja során a proton MR-spektroszkópia is kiemelt jelentőségű, akár diagnosztikus szereppel bírhat, a spektroszkópiával vizualizálható laktát-acidosist mutató területek több esetben is konvencionális MR-felvételen normális jelmenetet mutatnak az akut fázisban. A kevésbé elérhető 31P MR-spektroszkópiával emellett lehetőség van az energiagazdag foszfor hiányának

igazolása révén a csökkent ATP-szintézis és mitochondrialis OXPHOS rendszer diszfunkciójának közvetlenebb igazolására.

Elektrofiziológiai vizsgálatok

Az elektrofiziológiai vizsgálatok közül az EMG, ENG, SEP és MEP vizsgálatok szerepe leginkább elkülönítő diagnosztikai jelentőséggel bír, a mitochondrialis betegségeknek általánosan nincs patognomikus jele e vizsgálatok során, valamint a negatív vizsgálati eredmények nem zárják ki mitochondrialis betegség fennállását. Leggyakrabban EMG-n myogen lézió, myopathia látható, de időnként kevert típusú károsodással találkozunk, ha neuropathia is színezi a képet. Az SFEMG vizsgálat esetén nemritkán megnyúlt jitter észlelhető, ami megtévesztően neuromuscularis junctiozavart sejtet. Az ENG gyakran axonalis neuropathiát talál. A BAEP gyakran perifériás károsodás mellett szól, de centrális lézió igen gyakori egyes mitochondrialis betegségekben. A VEP mind prae-, mind postchiasmális károsodásokra utalhat

Szövettani vizsgálatok

A szövettani vizsgálat invazivitása és az NGS alapú diagnosztika terjedése ellenére sem veszítette el létjogosultságát a mitochondrialis betegségek diagnosztikájában. Myopathiával járó kórképek esetén NGS módszerrel azonosításra kerülő bizonytalan klinikai jelentőségű találatok biokémiai visszaigazolásához, betegség-gén asszociáció felállításában, valamint „negatív” WES vizsgálat esetén is bizonyító erejű lehet. Emellett egyéb hasonló fenotípust okozó szerzett kórkép kizárásában is segítséget nyújthat. Szövettani vizsgálat során – amennyiben myopathiával járó mitochondrialis betegség áll fenn – az izomban a Gömöri-féle trikróm festéssel „ragged red” vagy módosított SDH festéssel „ragged blue” rostok és citokróm c oxidáz (COX) festéssel COX-negatív rostok jelenléte

a jellemző. Az oxidatív enzimek reakciói esetenként az izomrostokban egyenetlen subsarcolemmalis enzimaktivitás-fokozódást igazolnak. A mitochondrialis betegek izmaiban az elektronmikroszkópos vizsgálat felszaporodott, patológiás szerkezetű mitochondrionokat detektál, melyekben gyakran intramitochondriális parakriztallin inklúziók vannak.^{11,12} Amennyiben a mitochondrialis dinamika (fisszióban és fúzióban) szerepet játszó gének okozzák a kórképet, akkor mutációnak megfelelően abnormálisan elongált vagy granulált jelleget mutató mitochondrionok dominálnak. Myopathiával nem járó kórképek (többek között LHON és MILS) esetén az izombiopszia akár normális is lehet. Idősebb korban egészséges egyének izmaiban is találhatóak COX-negatív rostok. Ezek aránya az életkorral nő, de nem haladja meg az 5%-ot.

Molekuláris biológiai vizsgálatok

Nukleárisan kódolt mitochondrialis betegségek esetében, ha a klinikai kép és a vizsgálati eredmények egyértelművé teszik, mely irányban kell keresnünk, vérből izolált DNS célzott gén vizsgálata, míg kevésbé markáns klinikum esetén NGS panel vagy akár teljes exom szekvenálás (WES) vizsgálat jön szóba.

Az mtDNS vizsgálata során nagyobb az esély, hogy a mutációt megtaláljuk, ha vér helyett posztmitotikus szövetben (pl. izomszövet) keressük a mutációt, mivel a mutációt hordozó mtDNS aránya jelentősen alacsonyabb a vér alakos elemeiben. Így a vérből történő mtDNS-vizsgálat kizárni nem, csak megerősíteni tudja a diagnózist. Ha nem áll izomminta rendelkezésre, akkor javasolt vizeletből izolálni a DNS-t, mivel a laphámsejtekben is magasabb a heteroplazmia-arány, mint a vérben. Az alacsony koncentrációjú mutáns DNS technikailag nehezebben detektálható, azonban klinikai jelentősége is kérdéses.

MtDNS-betegség esetén nincsenek egyértelmű genotípus-fenotípus korrelációk. Egyes szerzők szerint az mtDNS bizonyos mutációi specifikus klinikai tünetekkel kapcsolhatók össze, míg mások úgy vélik, nincs szoros összefüggés a genotípus és fenotípus között, azonban a mutáns és normális mtDNS aránya, vagyis a heteroplazmia feltehetően kulcsfontosságú a fenotípus kialakításában. A klinikai tünetek megjelenésére csak bizonyos heteroplazmia-szint felett valószínű, és azok súlyossága gyakran korrelál a heteroplazmia mértékével.¹²

Az mtDNS-deléció kimutatási módszerre jelenleg a long range PCR. A gyakoribb mutációs hotspotok kimutatása leggyakrabban RFLP (restriction fragment length polymorphism) módszerrel vagy Sanger-típusú szekvenálással történik. Az újgenerációs szekvenálás is alkalmas az mtDNS vizsgálatára. Amennyiben a klinikai kép és a miopatológiai eredmény alapján felvetődik mtDNS-betegség gyanúja, kivizsgálása során az alábbi vizsgálati protokollt javasoljuk: szűrésre lehetőleg izomszövetből izolált DNS-en a hot spot mutációk és az mtDNS deléció meglétét vizsgáljuk, ezt követően a teljes mitochondrialis genom szekvenálása javasolt. Multiplex deléciók esetében felvetődik a szekunder mitochondrialis betegség lehetősége, illetve az, hogy nukleáris mitochondrialis gének hibája okozza a kórképet. Csecsemőkori esetekben az mtDNS depléciójának vizsgálata is indokolt lehet, amennyiben a fenotípus és a szövettani vizsgálat felveti annak gyanúját.

Napjainkban a klasszikus módszerek felől egyre inkább az NGS alapú módszerekre helyeződik a hangsúly, azok gyorsasága és egyre növekvő elérhetősége miatt. Választhatunk NGS panel vizsgálatot, mely a nukleáris mitochondrialis géneket vizsgálja csak, de választhatjuk a teljes exom vizsgálatot is, mely az összes gén kódoló régióját vizsgálja. Mivel azonban – aho-

gyan korábban említettük – a nukleáris mitochondrialis gének többségét még nem asszociálták humán betegséggel, a genetikai diagnosztikus sikerráta 30% körül mozog ebben a kórképben WES alkalmazása esetén is.

TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEK ÉS MANAGEMENT

A mitochondrialis betegek kezelése multidiszciplináris teamet igényel a gyakran többszervi érintettség és komplex tünettan miatt. Számos országban a mitochondrialis betegséggel diagnosztizált betegeket erre specializálódott centrumokban kezelik, melynek számos előnye van. Ezek közül az adott ritka betegségben jártas szakemberek, a széles és rapid diagnosztikus paletta, a betegség klinikai lefolyásának követésére optimalizált infrastruktúra, valamint a homogén betegcsoportok miatt a klinikai vizsgálatokba történő bevonás is igen fontos szempont.

A betegség lefolyását befolyásoló terápiák

Jelenleg a mitochondrialis betegségek döntő többségében nem áll rendelkezésre a betegség lefolyását módosító vagy kuratív terápia. Továbbá a gyógyszerfejlesztés még az árva gyógyszereket promotáló környezetben is nehéz, mivel a viszonylag alacsony populációs prevalencia és a változatos genetikai háttér miatt a mitochondrialis betegségek további alcsoportokra oszlása bonyolítja a megfelelő beválasztási kritériumok megállapítását. A különböző multimorbiditású betegek eltérő gyógyszereléséből fakadó farmakológiai interakciók is nehezítik a homogén kohorszok kialakítását. A nehézségek ellenére több gyógyszer tart preklinikai és klinikai fázisban.¹³ E téren a mitochondrialis biogenezist fokozó, az autofágiát moduláló, az apoptózist gátló, a heteroplazmiaarányt módosító, nukleotidpótlást biztosító terápiás fejlesztések vannak folyamatban. Ezek

közül az idebenon, elamipretid és PPAR-agonisták vonatkozásában van viszonylag több tapasztalat.

- Az idebenon antioxidáns tulajdonsága mellett LHON-asszociált visus-romlás esetén az OXPHOS rendszer 1. komplexének elektrontranszportját segítve képes az életképes retinalis ganglionsejtek ATP-termelésének helyreállításával – ideális esetben – a további látásromlást megakadályozni.¹⁴

- Az elamipretid a mitochondrium belső membránjában kardiolopinhez kapcsolódva képes stabilizálni az OXPHOS rendszert. Klinikai vizsgálatok 1. fázisában subcutan alkalmazva jelentősen javította a betegek izomerejét és terhelhetőségét.¹⁵

- A RENO01 egy primer mitochondrialis myopathiák kezelésére fejlesztett, klinikai fázisban lévő szelektív PPAR-delta-agonista. Egy 12 hetes klinikai vizsgálat alapján genetikailag igazolt primer mitochondrialis betegségekben a szer jól tolerálható és biztonságos. A kezdeti vizsgálatok eredményei alapján 200 pácienssel tervezik folytatni a vizsgálatokat IIb fázisú szinten. A vizsgálatban a Semmelweis Egyetem (Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete) is részt vesz, így bizonyos mutációval rendelkező betegek a vizsgálat keretében már a jól tolerált szer potenciális törzskönyvezése előtt részesülhetnek annak esetleges jótékony hatásában.

- A klasszikus gyógyszeres terápiák mellett MNGIE esetén allogén hematopoetikus őssejtterápia áll rendelkezésre.

- Természetesen génterápiák és génszerkesztésen alapuló terápiás kísérletek is folynak, ezekről azonban döntő többségben még csak alap kutatás szintjén vannak ígéretes eredmények.

A szélesebb körben alkalmazható, betegségfolyást módosító gyógyszerek engedélyezéséig általános cél, hogy különböző élettani folyamatokat kihasználva növeljük a sejtszintű energiatermelést és csökkentjük a szabadgyök-képződést,

ezáltal stabilizáljuk vagy enyhítsük a klinikai tüneteket. Erre leginkább különböző diéták, étrendkiegészítők, valamint életmódbeli változások révén van lehetőség. Mindazonáltal az egyes diéták hatásáról nincsenek átfogó és klinikai szinten elismert tanulmányok. Egyes tanulmányok szerint a mitochondrialis betegségben szenvedőknek nem szabad éhezniük, és fontos az egyenletes szénhidrátbevitel a nap folyamán. Ezzel ellentétben egyes tanulmányok szerint a mitochondrialis funkciót és autofágiát, így a mitochondrialis minőségkontrollt javítja mind a ketogén, mind az időszakos böjtölés. Ahola és munkatársainak tanulmánya során ketogén diétát indítottak 5 mitochondrialis betegnél, akiknél 2 héttel az étrend megkezdését követően rhabdomyolysis-szerű tünetek jelentek meg és a kísérletet felfüggesztették.¹⁶ Azonban 2 éves utánkövetés során klinikai képük és izomerejük javult, melyet a károsodás indukálta mitochondrialis mutációt nem hordozó szatellitasejtek beépülésével magyaráztak. Ilyen ellentmondásos vizsgálatok fényében az a legfontosabb, hogy felhívjuk a metabolikus dekompenzáció veszélyére és annak jeleire a betegeink figyelmét, mielőtt saját meggyőződésükből diétába kezdenének. Betegeink is hasonlóképpen vegyes élményekről számolnak be a diétákkal kapcsolatban. Egyes súlyos formákban, krónikusan fennálló diszmotilitás esetén szükségessé válhat szonda- vagy parenterális táplálás is. A legtöbb beteg számára az alábbi táplálékkiegészítőket tartalmazó mitochondrialis koktélt szoktuk javasolni: CoQ10 (energiát szolgáltat, antioxidáns); L-karnitin (a hosszú szénláncú zsírsavakat szállítja, a nem hasznosított anyagcseretermékeket megköti); riboflavin (B₂), mely két kofaktor prekurzora az elektrontranszport láncban; tiamin (B₁), mely a piruvát-dehidrogenáz kofaktora és aktivátora, csökkenti

a laktátszintet; nikotinamid (B₃), mely növeli az elektrontranszport-lánc aktivítását; E- és C-vitamin, béta-karotin és liponsav mint antioxidáns; szelén, mely a piruvát-dehidrogenáz és alfa-ketoglutarát-dehidrogenáz koenzimje.

Myopathia, terhelési intolerancia és myalgia esetén mtDNS betegségekben aerob tréning javasolt, mely úgynevezett gén-shiftinget eredményez, javítva a mitochondrialis funkciót. Ennek szintén az a molekuláris alapja, hogy a nyugvó alacsony heteroplazmia arányú szatellitasejtek jól funkcionáló izomsejtekké törénő alakulását és a heteroplazmia arányának javulását eredményezi az aerob tréning.

Társbetegségek kezelése

Krónikus panaszok megjelenése és a betegség progressziója egyénenként eltérő, nemcsak azonos mutáció esetén, de családon belül is jelentős különbségek mutatkozhatnak az azonos mutációt hordozó egyének között is. Az igen limitált alapbetegség kezelésére rendelkezésre álló terápiás lehetőségek miatt kiemelten fontos a szervi manifesztációk megfelelő kezelése.¹³ Változatos molekuláris hátterükre tekintettel mitochondrialis betegségekben általánosan preferálandó vagy kerülendő gyógyszerekről nem lehet beszélni, ezért fontos a betegek centrumban történő gyógyszerbeállítás, melynek során fontos a klinikai genetikussal történő kooperáció az egyes mutációk farmakogenomikai jelentőségének és a gyógyszerek mitotoxicitásának mérlegelése céljából. A gyógyszerek mitochondriumokra kifejtett hatásáról azonban kevés adat áll rendelkezésre, pedig hosszú távon befolyásolhatják a betegség kórlefolását. Klinikai vizsgálatok során nincs lehetőség e betegcsoport alaposabb vizsgálatára az engedélyeztetési folyamatok során, így az esetlegesen rendelkezésre álló *in vitro* vizsgálatok

a maguk korlátait figyelembe véve mankól szolgálhatnak. Mitochondriális betegség fennállása pszichiátriai kórképek kialakulására hajlamosíthat,^{2,17} így különösen érdekes a pszichofarmakológiában használt szerek egy részének ismert jelentős mitotoxicitása, melyek akut vagy krónikusan jelentkező pszichiátriai kórképekben emelt rizikót jelenthetnek és a betegek szorosabb követését igényelhetik. Emellett szintén ismert a mitochondriális betegségekhez társulva gyakran megjelenő diabetes mellitus kezelésére használt metformin laktát-acidosisra hajlamosító, mitochondriális légzési láncra gyakorolt gátló hatása,¹⁸ de gyakorlati tapasztalatok szerint számos mitochondriális beteg jól tolerálja.¹³ Fentebbiek miatt a mitochondriális betegek diabetes-terápiájának beállítása során fontos a betegek szoros utánkötése vagy egyes esetekben DPP4-inhibitorok vagy GLP1 receptor agonisták esetleges preferálása. Szintén előfordulhat, hogy különböző okokból műtetre kerül sor a betegeknél, ilyenkor általában véve kerülendők a depolarizáló izomrelaxánsok, és a lassabb metabolizmus miatt elhúzódó ébredésre lehet számítani. A primer mitochondriális betegséggel élők esetében sajnos előfordul, hogy a mellékhatásokra vonatkozó aggodalom miatt nem kerülnek felírásra a terápiájukat érintő esszenciális gyógyszerek, amennyiben nem speciális centrumban történik a terápia beállítása.¹³

Az akut exacerbációk kezelése

A fentebbiek mellett kiemelten akut dekompenzáció esetén fontos a prompt és egyénre szabott ellátás. Ezen események – egyéni eltérések, a betegség genetikai háttere és életmódbeli különbségek miatt – eltérő gyakorisággal és különböző triggerekre alakulnak ki, így fontos a kiváltó tényezők minimalizálása. Általánosságban a láz, a fertőzéses megbetegedés, a trauma és a műtét a leggyakoribb kiváltó

tényező. E krízisállapotok számos formában manifesztálódhatnak mitochondriális betegek esetében.

Ezen állapotok közül a stroke-szerű epizód az egyik leglátványosabb megjelenési forma, melynek fennállását fokális neurológiai tünetek, MR- és EEG-elváltozások, továbbá a szerzett okok kizárása mellett patogén mutáció hordozása támogatja elsősorban. A mitochondriális betegségek közül elsősorban MELAS-t okozó mtDNS-mutációk (m.3243A>G; m.3271T>C; m.13513G>A) és POLG mutációk asszociáltak ezen epizódokkal. Az MR-felvételeken látható léziók az esetek többségében nem respektálják az erek ellátási területeit, egyesek a tünetek kialakulása mögött vaszkuláris etiológiát is feltételeznek. Ennek alapja, hogy modelleken igazolták az arteriolák simaizmainak mitochondriális diszfunkciójához köthető autoregulációs zavarát, melyet gyakran alacsony szérumszintű arginin-, -citrullin- és -NO-szintek kísérnek. A jelenlegi irányelvek – e patofiziológiai megfigyeléseket is figyelembe véve – több pilléren állnak. Ismert betegek dekompenzációja esetén epilepsziás roham megelőzésére és oldására, status epilepticus elkerülésére benzodiazepin és levetiracetam javasolt. Kiemelendő, hogy POLG mutációt hordozó egyénekben a valproát alkalmazása kontraindikált. Emellett az eddigi tapasztalatok alapján a trombocitaaggregáció-gátlást, ubikinon-, riboflavin- és kreatininterápia alkalmazását sem javasolják akut stroke-szerű epizód kezelésére.¹⁹ A gyakran említett L-arginin használatának jótékony hatásának bizonyítására nem történtek még megfelelő klinikai vizsgálatok. Szintén központi idegrendszeri érintettség manifesztációja lehet a súlyos szorongás, agitáció, sőt agresszív vagy auditoros és vizuális hallucinációkkal járó psychosis formájában jelentkező pszichiátriai tünetegyüttes. Ezen állapotok kezelése kapcsán haloperidol, benzodiazepin és quetiapin használatát javasolják nem-

zetközi ajánlások. Természetesen a laktát-acidosis kezelése és folyadékterápia is elengedhetetlen ezen állapotok fennállása során. A gasztrointesztinális megnyilvánulások közül ciklikus hányásos epizódok vagy intesztinális pszeudoobstrukció vagy paralyticus ileus okozhat akut kórházi felvételt igénylő állapotot. Hányásos epizódok esetén nasogastricus sonda alkalmazása mérlegelendő. Emellett kiemelten fontos egyes vitaminok és mikronutriensek pótlása, mivel a hiányállapotok stroke-szerű epizódot vagy akár Wernicke-encephalopathiát okozhatnak.²⁰ E kórképek súlyos formáiban intenzív osztályos ellátást igénylő állapot is kialakulhat.

CSALÁDTERVEZÉS

Az ismert multiszisztémás tünetek mellett az egyes mitochondriális betegségek emelkedett rizikót jelenthetnek terhesség során. A terhesség során végbemenő számos változás által MELAS szindróma graviditás esetén kockázatot jelent koraszülés, a terhességi diabetes és a praeclampsia kialakulására, továbbá az alapbetegségre jellemző tünetek is megjelenhetnek. E tünetek közül a koraszülés gyakoriságát a heteroplazmia arányával korrelálták.²¹ Így a betegek szorosabb utánkötése és klinikai vagy magas progresszivitású intézetben történő terhesgondozása javasolt. A nukleárisan kódolt mitochondriális betegségek interpretálása a mendeli öröklésmentnek megfelelően történik, azonban egyes gének különböző mutációi különböző öröklésmentet mutató kórképet is okozhatnak. A prognózis megbecsülése mellett azonban az egyre jobban elérhető többgénes panelok és teljes exomszekvenálás során azonosításra kerülő bizonytalan klinikai jelentőségű találatok interpretálása is nehézséget okoz a tanácsadás során. Az ilyen variánsok azonosítása esetén a szegregációs és biokémiai vizsgálatok eredménye segítheti az interpretációt. MtDNS-betegségekben ennél

összetettebb a kép. Mivel a heteroplazmia mértéke oocytáról oocytára eltérő lehet, nem tudunk a mtDNS-beteg várandósnak tanácsot adni arra nézve, mekkora a valószínűsége a következő generációban a betegség ismétlődésének. Várandósság esetén a praenatalis diagnosztikai eljárások közül chorion-boholy-biopszia sem nyújthat segítséget az anyai hatások és a szövetek közti eltérő heteroplazmia-arány miatt. Ilyenkor a preimplantációs genetikai diagnosztikát javasoljuk.²² A néhány sejtes embrió blastomer-biopsziája során nyert 1-1 blastomer heteroplazmia-aránya alapján becsülhető meg, mely embriók egészségesek és kerülhetnek beültetésre. Emellett szintén az *in vitro* fertilizáció során nyílik lehetőség a betegség örökítődésének megakadályozására azáltal, hogy az mtDNS-betegségben szenvedő nők petesejtjének sejtmagját egészséges donor petesejtjének citoplazmájába helyezik, így a beteg sejtmagi DNS-e mellett a donor mtDNS-ét tartalmazó petesejt keletkezik, és a két nőtől származó petesejtet termékenyítik meg az apa spermiumaival. Ez a módszer hazánkban továbbra sem engedélyezett.

A mitochondrialis betegek ellátása a magas progresszivitású intézetekben működő Ritka Betegség Szakértői Központokban javasolt, ahol a multidiszciplináris ellátás mellett esetenként klinikai vizsgálatokban is részt vehetnek a betegek. A klinikai vizsgálatokban való részvétel során

az innovatív kauzatív terápiákhoz sokkal korábban hozzájuthatnak pácienseink.

Nyilatkozat. A cikk létrejöttét a Nemzeti Agykutatói Program (KTIA_NAP_2017-1.2.1-NKP-2017-00002) és az FKIP támogatta.



Levelezési cím:

jimoh-idris.janos@med.semmelweis-univ.hu;

jimohij.md@outlook.com



Irodalom:

1. Illes A, Balicza P, Gal A, et al. Hereditary Parkinson's disease as a new clinical manifestation of the damaged POLG gene. *Orv Hetil* 2020;161:821–828
2. Fekete B, Pentelenyi K, Rudas G, et al. Broadening the phenotype of the TWNK gene associated Perrault syndrome. *BMC Med Genet* 2019;20: 198
3. Tynymmaa H, Ylikallio E, Patel M, et al. A heterozygous truncating mutation in RRM2B causes autosomal-dominant progressive external ophthalmoplegia with multiple mtDNA deletions. *Am J Hum Genet* 2009;85:290–295
4. Özgüç M. Rare Diseases: Integrative PPM Approach as the Medicine of the Future. Springer 2014
5. Sanchez-Ferrero E, Coto E, Beet, C, et al. SPG7 mutational screening in spastic paraplegia patients supports a dominant effect for some mutations and a pathogenic role for p.A510V. *Clin Genet* 2013;83:257–262
6. Pfeiffer G, Gorman GS, Griffin H, et al. Mutations in the SPG7 gene cause chronic progressive external ophthalmoplegia through disordered mitochondrial DNA maintenance. *Brain* 2014;137:1323–1336
7. Phoenix C, Schaefer AM, Elson JL, et al. A scale to monitor progression and treatment of mitochondrial disease in children. *Neuromuscul Disord* 2006;16:814–820
8. Koene S, Hendriks JCM, Dirks I, et al. International Paediatric Mitochondrial Disease Scale. *J Inherit Metab Dis* 2016;39:705–712
9. Newcastle Mitochondrial Disease Scale for Adults (NMDAS). (2006). Retrieved from <https://www.newcastle-mitochondria.com/wp-content/uploads/2016/03/NMDAS-Scale-neurology-2006-261114.pdf>
10. Morovat A, Weerasinghe G, Nesbitt V, et al. Use of FGF-21 as a biomarker of mitochondrial disease in clinical practice. *J Clin Med* 2017;6:8
11. Molnár M, Karpati G. Az izombetegségek alapjai és modern szemlélete [Principles of muscular diseases and modern approach], Budapest, Springer, 2001
12. Molnar MJ, Kovacs GG. Mitochondrial diseases. *Handb Clin Neurol* 2017;145:147
13. De Vries MC, Brown DA, Allen ME, et al. Safety of drug use in patients with a primary mitochondrial disease: An international Delphi-based consensus. *J Inherit Metab Dis* 2020;43:800–818
14. Lyseng-Williamson KA. Idebenone: A review in Leber's hereditary optic neuropathy. *Drugs* 2016;76:805–813
15. Karaa A, Haas R, Goldstein A, et al. Randomized dose-escalation trial of elamipretide in adults with primary mitochondrial myopathy. *Neurology* 2018;90:e121–e1221
16. Ahola S, Auranen M, Isohanni P, et al. Modified Atkins diet induces subacute selective ragged-red-fiber lysis in mitochondrial myopathy patients. *EMBO Mol Med* 2016;8:1234–1247
17. Inczedy-Farkas G, Remenyi V, Gal A, et al. Psychiatric symptoms of patients with primary mitochondrial DNA disorders. *Behav Brain Funct* 2012;8:9
18. DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, et al. Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. *Metabolism* 2016;65:20–29
19. Ng YS, Bindoff LA, Gorman GS, et al. Consensus-based statements for the management of mitochondrial stroke-like episodes. *Wellcome Open Res* 2016;4:201
20. Jimoh IJ, Sebe B, Balicza P, et al. Wernicke-Korsakoff syndrome associated with mtDNA disease. *Ther Adv Neurol Disord* 2020;13:1756286420938972
21. de Laat P, Fleuren LH, Bekker MN, et al. Obstetric complications in carriers of the m.3243A>G mutation, a retrospective cohort study on maternal and fetal outcome. *Mitochondrion*. 2015;25:98–103
22. Dean NL, Battersby BJ, Ao A, et al. Prospect of preimplantation genetic diagnosis for heritable mitochondrial DNA diseases. *Mol Hum Reprod* 2013;9:631–638