

Mitokondriesykdommer – hyppigere enn antatt?

Mutasjoner i POLG-genet kan gi opphav til en rekke kliniske symptomer. En norsk forskergruppe står sentralt i dette kartleggingsarbeidet.

Mitokondriesvikt grunnet defekt i respirasjonskjeden gir alvorlige sykdommer som rammer både barn og voksne. Arvelig mitokondriesykdom kan skyldes mutasjoner i mitokondrie-DNA (mt-DNA) eller mutasjoner i cellekjerne-DNA. Mutasjoner i kjerne-DNA, slik som polymerase gamma (POLG), fører til defekter i mt-DNA og dermed respirasjonskjedesvikt.

Forskere i Bergen har funnet mutasjoner i polymerase gamma hos flere pasienter. Pasientene utvikler en alvorlig epilepsi og/eller ataksi (recessivt arvelig). En av de første beskrivelsene av syndromet kom i 2005 og var basert på et samarbeid mellom norske og italienske forskere (1).

Nå har forskerne publisert en ny studie med 26 pasienter med mutasjoner i polymerase gamma, hvorav 25 er norske og én italiensk (2). Studien omfattet to POLG-mutasjoner, 1399G>A og 2243G>C. Disse forårsaker et klinisk spektrum som omfatter aggressiv epilepsi med høy risiko for status epilepticus, ataksi og Alpers' syndrom.

– Vi kunne for første gang vise at det var forskjell mellom POLG-genotypene. Pasienter som var homozygote for enten 1399G>A og 2243G>C, gjorde det bedre enn dem som hadde én av hver, såkalte blandede heterozygoter. Dette tyder på en dominant negativ effekt, sier professor Laurence Bindoff ved Institutt for klinisk medisin, Seksjon for nevrologi, Universitetet i Bergen.

– POLG-mutasjoner forekommer hyppig. I Norge er ca. en av 50 personer bærer av en av disse to mutasjonene (1). Det ser ut til at noen heterozygoter kan manifestere problemer med epilepsi, parkinsonisme og nevropati i godt voksen alder. Behandling



Laurence Bindoff. Foto Tidsskriftet

med natriumvalproat er kontraindisert ved POLG-mutasjoner, ettersom slik behandling induserer leversvikt og død. Forskning på dyremodeller har også vist at POLG-mutasjoner kan ha en rolle i aldringsprosessen, sier Bindoff.

Erlend Hem
erlend.hem@medisin.uio.no
Tidsskriftet

Litteratur

1. Winterthun S, Ferrari G, He L et al. Autosomal recessive mitochondrial ataxic syndrome due to mitochondrial polymerase γ mutations. *Neurology* 2005; 64: 1204–8.
2. Tzoulis C, Engelsens BA, Telstad W et al. The spectrum of clinical disease caused by the A467T and W748S POLG mutations: a study of 26 cases. *Brain* 2006; 129: 1685–92.

Forskning på mitokondrier i Bergen

Sykdommer i mitokondriene er hovedinteressen til en liten forskergruppe i Bergen.

Laurence Bindoff (f. 1951) er professor ved Universitetet i Bergen og overlege ved Haukeland Universitetssjukehus. Hans hovedinteresse er klinisk og basal forskning på mitokondriesykdom, særlig sykdomsmekanismer, et felt som han har arbeidet med siden 1987.

Bindoff flyttet fra Newcastle til Bergen i 1997, der han leder en forskergruppe med

én tekniker og to assistentleger/stipendiater. En av dem, Charalampos Tzoulis, er første-forfatter på artikkelen i *Brain*. Også flere klinikere er involvert i arbeidet, bl.a. Bernt Engelsens, Wenche Telstad og Jan Aasly. Bergens-forskerne samarbeider med forskergrupper i Milano og Newcastle.



www.tidsskriftet.no/
norskforskning

Ordforklaringer

Mitokondrium: Mitokondrier er runde eller avlange korn i cytoplasma, de finnes i alle celler og er kroppens «energiverk» – nedarves maternelt. Det finnes DNA i mitokondrier (mt-DNA). Noen sykdommer, bl.a. noen nevro-muskulære og en form for MODY (maturity-onset diabetes of the young) skyldes mutasjon i mitokondrie-DNA.

Respirasjonskjeden: En kjede av enzymkomplekser i mitokondrienes indre membran som sørger for transporten av elektroner fra nikotinamadeninindinukleotid (NAD) til oksygen. Ved elektrontransporten bygges det opp en protongradient over den indre membran som utnyttes til syntese av adenosintrifosfat (ATP). Denne prosessen kalles oksidativ fosforylering.

Polymerase- γ (POLG): Et enzym som er lokalisert i mitokondriene og som er viktig for replikasjon av mitokondrie-DNA. Genet for POLG er lokalisert i cellekjernen, og mutasjoner er forbundet med et vidt spektrum av tilstander, bl.a. Alpers' sykdom.

Alpers' sykdom: Progredierende nevrodegenerativ lidelse oppkalt etter den amerikanske nevrologen Bernard Jacob Alpers (1900–81). Sykdommen er autosomt recessiv og karakterisert ved alvorlig hepatocerebral degenerasjon. I 2004 ble det vist at mutasjoner i POLG-genet kan forårsake sykdommen.

Er du i ferd med å publisere eller har du nylig publisert forskningsresultater i et internasjonalt tidsskrift? Send tips til erlend.hem@medisin.uio.no