
Mitokondriemedicin – ett ymnighetshorn

ANU WARTIOVAARA

Mitokondriedefekter är en mycket varierande grupp sjukdomar som kan bryta ut vid alla åldrar, som kan ha nästan alla slags symtom och som kan följa nästan vilket arvmönster som helst. Denna häpnadsväckande mångfald beror på mitokondriernas olikartade funktioner, och på att den genetiska grunden för dessa sjukdomar ligger i två skilda genom i cellen: cellkärnans genom och mitokondriegenomet. Mellan fem och tio procent av generna i våra cellkärnor kodar faktiskt för mitokondrieproteiner, vilket visar hur mycket evolutionen har investerat i denna viktiga cellfunktion.

Mitokondrierna är cellens kraftverk, och de svarar för största delen av ATP-produktionen. Näringsämnen bryts ner av mitokondrierna, och reduktionsekvivalenterna och protonerna som erhålls från denna process används för att reducera syre till vatten och för att fosforilera ADP till ATP. Varje människa förbrukar dagligen en mängd ATP som nästan motsvarar den egna kroppsvikten, vilket visar vilken förbluffande kapacitet mitokondriernas oxidativa respiration har. Mitokondrierna deltar också i andra livsviktiga metabola processer, till exempel aminosyremetabolismen och syntesen av neurotransmittorer, kalciummetabolismen, syntesen av järn-svavelaggregat, hemsyntesen, biosyntesen av steroider och den programmerade celldöden – och många av dessa processer påverkas direkt eller indirekt av den aeroba ATP-syntesen, vilket är ytterligare en förklaring till mångfalden av kliniska fenotyper.

Man trodde tidigare att mitokondriedefekter var sällsynta, men nu vet man att de hör till de vanligaste orsakerna till ärftlig neurodegeneration och metabola sjukdomar. Under 2000-talet har vi och andra påvisat den avgörande rollen som mitokondrie-DNA har för neuronernas överlevnad. Cellkärnskodade mitokondrieproteiner som deltar i replikatio-

nen av mitokondrie-DNA ligger i synnerhet ofta bakom ärftlig neurodegeneration. De typiska mutationerna för mitokondrialt recessivt ataxisyndrom (MIRAS) och spinocerebellär ataxi med debut i barnåren (IOSCA) har



FÖRFATTAREN

MKD **Anu Wartiovaara** innehar en tidsbunden professur (Sigrid Jusélius-professur) i klinisk molekylärmedicin vid Helsingfors universitet.

bärräkningsfrekvenser på 1:125 respektive 1:160 i Finland.

Kunskapen om den genetiska bakgrunden till mitokondriesjukdomar har ökat kraftigt under de senaste 20 åren, men en stor del av patienterna med biokemiskt karakteriserade defekter står fortfarande utan DNA-diagnos. En utmaning – och ett mekanistiskt pussel – är att många mitokondriedefekter är vävnadsspecifika. Därför kan det hända att prover från lättillgängliga vävnader, som skelettmuskel eller hud, inte uppvisar någon funktionell defekt, medan hjärtat eller levern kan ha en allvarlig dysfunktion i mitokondrierna. Tekniska framsteg under den senaste tiden, som pluripotent stamcellsteknologi och sekvensering av hela exomet, öppnar alldeles nya möjligheter att leta efter den molekylära bakgrunden till nya sjukdomar och syndrom. De värdefulla patientmaterial som har samlats in av kliniker och forskare under tiotals år kommer att visa sitt verkliga värde under de kommande åren. Forskarna

är lyckligt lottade i att för första gången i historien kunna söka genom hela genomet för att hitta en gendefekt, eller att kunna få hudceller från en patient att differentiera till kardiomyocyter eller neuroner för att studera en vävnadsspecifik sjukdoms patogenes. Dessa metoder kommer utan tvivel att avslöja nya sjukdomar i det finländska sjukdomsarvet, både hos barn och vuxna. Dessutom kommer utvecklingen av nya unika sjukdomsmodeller att göra det lättare att utröna den molekylära patogenesen, och de kan eventuellt avslöja nya biomarkörer och interventionsmål för dessa förödande progressiva sjukdomar som saknar specifik terapi.

Prof. Anu Wartiovaara
Forskningsprogrammet för molekylär neurologi
PB 63
00014 Helsingfors universitet
anu.wartiovaara@helsinki.fi