

## Miopatie mitochondrialne

### Mitochondrial myopathies

Jak to jest, że wiemy tak mało, biorąc pod uwagę, że zebraliśmy tak wiele danych?

(Noam Chomsky)

### Summary

Mitochondrial myopathies are a group of diseases, both hereditary and acquired, characterized by impaired function of mitochondria, usually accompanied by structural mitochondrial alteration. Mitochondria are involved in energy metabolism of the body, and clinical symptoms of the diseases are especially visible within the organs with high-energy demand, i.e. skeletal muscles and the central nervous system.

Mitochondria are the only cellular organella that have their own genome independent from the nuclear genome. The genome is associated with the protein synthesis system. The genetics of the mitochondrial genome is quite different from the Mendelian genetics of the nucleus. The mitochondrial genome codes only a part of the mitochondrial proteins, thus the mitochondrion is a joint product of nuclear and mitochondrial genomes.

Mitochondrial diseases or mitochondrial myopathies include the following diseases: chronic progressive external ophtalmoplegia, Kearns-Sayre syndrome, progressive external ophtalmoplegia, mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy syndrome, myoclonic epilepsy and ragged red fibres, MELAS = mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes, NARP = neurogenic myopathy, ataxia, retinitis pigmentosa, LHON = Leber's hereditary optic neuropathy and many others. The signs and symptoms of these disorders are characterized by significant variability, also within a group of patients with the same mitochondrial defect. This results from various ratios of mutated mitochondria to wild mitochondria within the cells. The most common are neurological symptoms (encephalopathy, ophtalmoplegy, seizures, epilepsy), ocular symptoms (retinal degeneration) and muscular symptoms (weakness, atrophy).

Diagnosis is based on pathological evaluation of the muscle and application of methods of molecular medicine.

**Słowa kluczowe:** miopatia mitochondrialna, DNA mitochondrialne, objawy, klasyfikacja.

**Keywords:** mitochondrial myopathy, mitochondrial DNA, symptoms, classification.

---

**Dr med. Anna Kotulska, prof. dr hab. med. Eugeniusz Józef Kucharz**  
**Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii ŚIAM w Katowicach**  
**Kierownik: prof. dr hab. med. Eugeniusz Józef Kucharz**

Stworzone w latach pięćdziesiątych podstawy genetyki molekularnej, uwieńczone w ostatnich latach "odczytaniem" ludzkiego genomu, przyjmowały początkowo, że cały zapis genetyczny zawarty jest w jądrze komórkowym. Informacje o występowaniu kwasu dezoksyrybonukleinowego we frakcji mitochondrialnej uważano za artefakt powstały w procesie izolacji. Dopiero w latach sześćdziesiątych XX wieku udowodniono, że kwas dezoksyrybonukleinowy występuje w mitochondriach. Później wykazano, że omawiane organella mają własny genom, aparat syntezy białka, a co najważniejsze zasady dziedziczenia genomu mitochondrialnego są całkowicie odmienne od genetyki dotyczącej genomu jądrowego (1).

Genom mitochondrialny jest bardzo mały. Mitochondrialny kwas dezoksyrybonukleinowy (mtDNA) zbudowany jest z 16 569 par zasad i zawiera 37 genów. Wśród nich 13 to geny kodujące składniki łańcucha oddechowego, a pozostałe 24 geny niezbędne są do translacji mtDNA. Z 24 genów "translacyjnych" 22 kodują tRNA, czyli kwas rybonukleinowy przenoszący poszczególne aminokwasy, a 2 geny kodują rybosomalny kwas rybonukleinowy (rRNA). Mitochondrion jest więc tylko w małej części produktem kodowanym przez własny genom, a około 100 genów kodujących składniki macierzy i błon to geny jądrowe. mtDNA jest podwójną spiralą o charakterze zamkniętego koła (2).

Na szczególną uwagę zasługuje odmienne dziedziczenie chorób uwarunkowanych defektami mtDNA (3). Genetyka mitochondrialna zajmuje się zjawiskami dziedziczenia matczynego, heteroplazji i segregacji mitotycznej. Uważa się, że wszystkie lub prawie wszystkie mitochondria zygoty pochodzą z komórki jajowej. Wynika to z faktu, że zapładniająca plemniki posiada nieliczne mitochondria. Tak więc, skład genetyczny mtDNA jest przekazywany w linii żeńskiej i wszystkie choroby mitochondrialne dotyczące składników kodowanych przez mtDNA dziedziczą się w linii żeńskiej (opisano jeden udokumentowany przypadek

przenoszenia defektu mitochondrialnego w linii męskiej i dotyczył on wyłącznie mitochondriów mięśni szkieletowych). Choruje potomstwo obu płci, ale na następne pokolenia defekt przenoszą tylko córki.

Podstawową zasadą dziedziczenia materiału genetycznego zawartego w jądrze komórkowym jest rozwój całego organizmu z pojedynczej komórki, powstałej ze złączenia genomu jądrowego komórki jajowej i plemnika. Tak więc, jądro komórkowe każdej komórki organizmu zawiera ten sam zapis genetyczny, chyba że nastąpiła mutacja somatyczna. Jest to wykorzystywane do identyfikacji osób i fragmentów tkanek ludzkich, a do porównania wystarczy dowolna komórka zawierająca jądro (np. nabłonek jamy ustnej).

Odmienne zachodzą procesy dziedziczenia mtDNA. Komórka organizmu człowieka może zawierać kilka tysięcy mitochondriów. Pochodzą one z kilku tysięcy mitochondriów zawartych w komórce jajowej i prawdopodobnie pojedynczych mitochondriów plemnika. Mitochondria komórki jajowej (podobnie jak i plemnika) nie są jednakowe tzn. nie zawierają jednakowego mtDNA. Tak więc replikacji ulegają mtDNA o różnej budowie (tzn. zapisie genetycznym) i w pojedynczej komórce organizmu mogą znajdować się mitochondria o różnym mtDNA. Co więcej, pojedyncze mitochondrium zawiera więcej niż jedną cząstkę mtDNA. Cząstki te nie muszą być jednakowe. Zjawisko to określane jest jako **heteroplazja** na poziomie komórkowym lub na poziomie organelli (4). Jego przeciwieństwem jest **homoplazja**, tj. występowanie identycznego mtDNA w mitochondrium i we wszystkich mitochondriach komórki. Ekspresja fenotypowa mająca znaczenie kliniczne zależy od stosunku prawidłowego do uszkodzonego (zmutowanego) mtDNA. Można więc mówić o wartości progowej tego stosunku, po przekroczeniu której mutacja ujawnia się fenotypowo. Wartość progowa jest różna dla różnych tkanek i jest niższa w komórkach wymagających intensywnego metabolizmu tlenowego, m.in. w mięśniach szkieletowych, mózgu, cewkach nerkowych, siatkówce. Oczywiście wartość progowa jest różna dla różnych mutacji. Możemy mówić o mutacjach o "dużej sile ekspresji fenotypowej", kiedy przy małym odsetku mitochondriów zawierających zmutowany mtDNA efekt uwidacznia się klinicznie (4).

W procesie podziału mitotycznego, który dotyczy wszystkich komórek somatycznych, część mitochondriów komórek macierzystych dostaje się do obu komórek potomnych. Zjawisko to określane jest jako **segregacja mitotyczna** i może odpowiadać za zmienność obrazu chorobowego, w tym także za różnice w nasileniu (lub ujawnieniu) defektu w organizmie tego samego osobnika. Jeżeli proces segregacji mitotycznej ma charakter segregacji przypadkowej (losowej), to możliwe jest występowanie u tej samej osoby komórek zawierających prawie wyłącznie "zdrowy" mtDNA i komórek, w których zawartość zmutowanego mtDNA znacznie przekracza wartość progową. Praktyczną konsekwencją tego zjawiska jest nie tylko bogactwo postaci obrazu chorobowego miopatii mitochondrialnych, ale i trudność w interpretacji wyniku badania materiału genetycznego mitochondrialnego uzyskanego z określonego miejsca ustroju.

Mitochondria są wynikiem współdziałania dwóch niezależnych systemów syntezy białka: mitochondrialnego i jądrowo-cytoplazmatycznego. W procesie tworzenia mitochondriów ("namnażania") istotny jest "import" białek z cytoplazmy. Jest to bardzo precyzyjnie kontrolowany proces, którego zaburzenia mogą być także podstawą chorób mitochondrialnych.

Podsumowując, genetyka mitochondrialna jest istotnie odmienna od "jądrowej" genetyki mendelowskiej. Umożliwia ona "płynne" dziedziczenie poszczególnych cech, co musi być uwzględnione przy klinicznej interpretacji wyników badań genetycznych. Niewątpliwie wiele zagadnień genetyki mitochondrialnej wymaga jeszcze poznania.

Kompletną sekwencję ludzkiego mtDNA opublikowano w 1981 roku (5). W 1990 roku zidentyfikowano po raz pierwszy mutację mtDNA kodującego gen tRNA<sup>Leu</sup>(UUR) (6). Od tego czasu około 100 różnych przestawień i 50 punktowych mutacji rozpoznano jako przyczynę schorzeń leczonych przez lekarzy różnych specjalności.

Postmitotyczne tkanki (takie, których komórki nie dzielą się), tzn. neurony, mięśnie szkieletowe, mięsień sercowy, narządy wydzielania wewnętrznego są siedliskiem dużej liczby zmutowanego mtDNA. Pociąga to za sobą objawy kliniczne. Szybko dzielące się tkanki, takie jak szpik kostny, wyjątkowo rzadko są punktem wyjścia zmian klinicznych.

Charakterystyczną cechą chorób mitochondrialnych jest czasem całkowicie odmienny obraz kliniczny tego samego defektu genetycznego, zależny od różnic w proporcjach zmutowanego mtDNA do mtDNA prawidłowego. Ta sama zmiana genetyczna może u jednego pacjenta objawić się cukrzycą i głuchotą, a u jego bliskiego krewnego ciężką encefalopatią z drgawkami i ośpieniem (3).

Jak wspomniano, w chorobach mitochondrialnych zajęte są głównie tkanki nerwowa i mięśniowa (mięśnie szkieletowe i mięsień sercowy). Tkanki te cechuje wysokie zapotrzebowanie na energię i być może dlatego są one bardziej od innych wrażliwe na brak produkcji energii w zmutowanych mitochondriach. Brana jest pod uwagę również ewentualność, że zmutowany mtDNA akumuluje się z wiekiem w postmitotycznej tkance mięśniowej, co może prowadzić do ujawnienia się choroby (7). Wy tłumaczeniem wysokiej częstości zmian w mięśniach szkieletowych może też być fakt, że biopsja mięśnia do badań morfologicznych, biochemicznych i genetycznych w ocenie potencjalnych chorób mitochondrialnych była i jest nadal standardem diagnostycznym (8), a tkanka mięśniowa jest badana nawet wtedy, gdy jedynie podejrzewamy chorobę, a nie tylko wtedy, gdy występują objawy miopatii (9).

Mutacje mtDNA objawiają się u ludzi pod postacią wielu chorób (10). Osłabienie mięśniowe i dysfunkcja ośrodkowego układu nerwowego stanowią dominujące objawy kilku zespołów chorobowych, które sklasyfikowane są jako miopatie mitochondrialne. Można je podzielić na dwie grupy:

- wywołane przez punktową mutację mtDNA
- spowodowane większymi przestawieniami fragmentów DNA, głównie delecjami mtDNA (11). Chorobotwórczy defekt mtDNA dotyka 1 na 15000 osób dorosłej populacji (12).

### Schorzenia związane z delecjami mtDNA

Zespół przewlekłej postępującej zewnętrznej oftalmoplegii określony akronimem **CPEO** (*chronic progressive external ophthalmoplegia*) rozwija się w różnym wieku (13). Wynika to z faktu, że wraz z wiekiem dochodzi do gromadzenia się zmutowanego mtDNA, a choroba rozwija się po przekroczeniu wartości progowej. Objawia się przewlekłą zewnętrzną oftalmoplegią i obustronnym opadaniem powiek (14). Część chorych cierpi na osłabienie siły mięśniowej lub zmiany pozamięśniowe. Przebieg choroby może być łagodny lub też prowadzi do całkowitego porażenia mięśni okoruchowych. Przy podobnej delecji w obrębie mtDNA, poza zespołem CPEO, mogą wystąpić jeszcze inne objawy kliniczne: obustronna głuchota odbiorcza, ataksja mózdkowa, retinopatia barwnikowa, zaćma, cukrzyca i zaburzenia przewodzenia w mięśniu sercowym, prowadzące do całkowitego bloku (13,15). W 1958 r. Kearns i Sayre po raz pierwszy opisali chorego z zespołem CPEO, który miał zwyrodnienie barwnikowe siatkówki, całkowity blok serca oraz wysokie stężenie białka w płynie mózgowo-rdzeniowym. Objawy te nazwano **zespołem Kearnsa i Sayre'a**. Choroba rozpoczyna się przed 20 rokiem życia, co stanowi jedno z kryteriów diagnostycznych.

Poza wiekiem do kryteriów diagnostycznych zalicza się zespół CPEO i zwyrodnienie barwnikowe siatkówki z towarzyszącą ataksją, blokiem serca lub zwiększonym stężeniem białka w płynie mózgowo-rdzeniowym (15). Opisano występowanie zespołu u rodzeństwa. We wczesnym dzieciństwie obserwowano zagrażającą życiu niedokrwistość, która ustępuje, a wraz z dojrzewaniem pojawiają się ciężkie postaci uszkodzenia układu nerwowego i mięśniowego. Wydaje się zatem, że gromadzenie się zmutowanego mtDNA w tkankach postmitotycznych wraz z dojrzewaniem odgrywa tu istotną rolę. Czasem występują tylko objawy spoza narządu wzroku, czasem dołącza się do nich niski wzrost, ataksja, otępienie, odbiorczy ubytek słuchu, cukrzyca i niedoczynność tarczycy (17). Wraz z postępem choroby pojawia się miopatia proksymalna.

Może również wystąpić głuchota, epizody udaropodobne, objawy opuszkowe i kwasica mleczanowa (15). Zespół Kearnsa i Sayre'a nie jest dziedziczny, gdyż mutacje powstają w zapłodnionej komórce jajowej. Największy odsetek mtDNA z delecjami znajduje się w mięśniach szkieletowych.

**Postępująca zewnętrzna oftalmoplegia z osłabieniem mięśni proksymalnych** jest chorobą dziedziczącą się w sposób autosomalny dominujący. Choroba rozwija się zwykle około trzydziestego roku życia (15). Rozpoczyna się podobnie do postępującej zewnętrznej oftalmoplegii PEO (*progressive external ophthalmoplegia*) - opadaniem powiek, oftalmoplegią zewnętrzną i dodatkowo znużeniem. Kolejno zajmowane są inne mięśnie twarzy i szyi, co powoduje pogłębiającą się dyzartrię i dysfagię. Występuje miopatia mięśni proksymalnych kończyn, a później zajęte zostają mięśnie oddechowe. Chorobie towarzyszy zaćma i głuchota. Rozwija się ciężka depresja, encefalopatia i zmiany osobowości. Śmierć może wystąpić przedwcześnie, pomiędzy 40 i 50 rokiem życia.

Sporadyczna CPEO jest zwykle spowodowana pojedynczą mutacją mtDNA, podczas gdy CPEO dziedziczące się autosomalnie dominująco lub recesywnie charakteryzuje się wielokrotną delecją mtDNA (9). Wielokrotna delecja mtDNA nie rozdziela się, ale gromadzi w pewnych segmentach włókien mięśniowych. W każdym takim segmencie włókna mięśniowego jest jeden przeważający klon mtDNA z delecją. Wielokrotnych delecji mtDNA nie znaleziono w mięśniach młodych pacjentów. Występują one u starszych jako mutacje somatyczne. U osób z objawami neurologicznymi mtDNA z delecjami jest obecny w rozproszonych tkankach, ale największe jego nagromadzenie występuje w mózgu.

U osób z mutacją w genie fosforylasy tymidyny występuje dziedziczący się autosomalnie recesywnie zespół mitochondrialnej encefalomiopatii dotyczącej układu nerwowego, żołądka i jelit **MNGIE** (*mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy syndrome*). Jest on wywołany wielokrotnymi delecjami mtDNA w mięśniach szkieletowych (16,18). Po raz pierwszy został opisany w 1983 r., ale nazwa MNGIE została wprowadzona w 1987 r. Występuje u pacjentów między dwudziestym i pięćdziesiątym rokiem życia. Do głównych objawów tego zespołu należą: opadanie powiek, oftalmoplegia, przewlekłe jelitowe pseudozaparcia z miopatią mięśni szkieletowych i obwodowa neuropatia. Zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego, ujawniające się jako przewlekłe nudności, wymioty, biegunki i zaburzenia wchłaniania, prowadzą do niedożywienia, często powodują śmierć w 30-40 roku życia. Badania pośmiertne uwidaczniają ciężkie trzewne neuropatie i zmiany podobne do twardziny (15).

**Zespół szpikowo-trzustkowy Pearsona.** Po raz pierwszy zespół ten został opisany w 1979 r. Charakteryzuje się oporną na leczenie niedokrwistością sideroblastyczną i zaburzeniami zewnątrzwydzielniczymi trzustki. Występuje w wieku niemowlęcym pod postacią opornej, wymagającej wielokrotnych transfuzji niedokrwistości makrocytowej oraz zmiennych neutropenii i trombocytopenii. Występują także biegunki jako następstwo zaburzeń wydzielania trzustki, a biopsja jelita cienkiego wykazuje

zanik kosmków jelitowych u niektórych niemowląt. Wraz z rozwojem choroby dołączają się inne objawy, takie jak powiększenie wątroby i zwiększenie stężenia bilirubiny, aktywności transaminaz, zaburzenia krzepnięcia krwi, a także zespół Fanconiego (amino- i glikozuria z upośledzoną czynnością nerek) (15). W miarę wzrostu dziecka, w wieku dojrzewania mogą wystąpić objawy zespołu Kearnsa i Sayre'a. Przeważają wówczas objawy neurologiczne, utrata słuchu, ataksja, neuropatia obwodowa, upośledzenie umysłowe i niedoczynność przytarczyc. Nie ma natomiast potrzeby dokonywania transfuzji krwi. Za powstanie zespołu Pearsona odpowiedzialna jest pojedyncza delecja.

### Schorzenia wywołane punktowymi mutacjami mtDNA

**Padaczka miokloniczna z występowaniem "włókien szmatowatych" w mięśniach MERRF** (*myoclonic epilepsy and ragged red fibres*) jest chorobą opisaną po raz pierwszy w 1973 roku u dwóch sióstr. Charakteryzuje się padaczką, ataksją i miopatią z występowaniem włókien szmatowatych w badaniu biopsji mięśni. Do głównych objawów należą uogólnione napady toniczno-kloniczne drgawek i postępujące objawy mózdkowe. Do objawów tego zespołu zalicza się także regresję intelektualną i utratę słuchu.

Przebieg choroby może być różny, od łagodnego z objawami nie upośledzającymi normalnej egzystencji, do przebiegu katastroficznego, postępującego i prowadzącego do śmierci (15). Przyczyną zespołu jest najczęściej punktowa mutacja w obrębie genu kodującego tRNA lizyny (17).

**Zespół MELAS** (*mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes*) jest miopatią mitochondrialną z encefalopatią, kwasicą mleczanową i incydentami udaropodobnymi z wymiotami, bólami głowy i miejscowymi zaburzeniami neurologicznymi (19,20). Ponadto może występować miopatia, drgawki, cofanie się umiejętności psychoruchowych, zwyrodnienie barwnikowe siatkówki, głuchota, cukrzyca i niski wzrost. Choroba po raz pierwszy została opisana w 1984 r. (15).

Zespół MELAS rozwija się w 80% przypadków w dzieciństwie, niezależnie od przebiegu porodu i wczesnodziecięcego rozwoju, ale opisano też pierwsze objawy choroby w 56 roku życia (15,17). Może nastąpić zahamowanie wzrostu, a do najważniejszych objawów neurologicznych zaliczyć należy incydenty udaropodobne z objawami niedowładów połowicznych, napady padaczkowe, także padaczkę miokloniczną, ślepotę korową, utratę słuchu. Opisano też nietypowo objawiający się zespół MELAS z afazją i porażeniem połowicznym (20). Rzadziej występują wymioty. Wraz z postępem choroby następuje otępienie, chorzy umierają przed 20 rokiem życia. Choroba dziedziczy się w linii żeńskiej, ale opisano również przypadki wystąpienia mutacji sporadycznych (17). U 80-90% chorych zidentyfikowano mutację punktową w obrębie genu tRNA leucyny w mtDNA w pozycji nukleotydowej 3243.

**Dziedziczna neuropatia nerwu wzrokowego Lebera LHON** (*Leber's hereditary optic neuropathy*) dziedziczy się po matce, objawia się utratą wzroku, a zapadają na nią przeważnie młodzi mężczyźni. Na dnie oka stwierdza się zmiany naczyniowe o typie teleangiektazji, do których w późniejszym okresie dołącza się zanik nerwu wzrokowego. Choroba ujawnia się przeważnie w 10-20 roku życia i często dotyczy obu oczu jednocześnie. Utrata wzroku następuje przeważnie w ciągu 8 tygodni. Wielu autorów opisuje przypadki współistnienia zespołu LHON ze zmianami podobnymi do stwardnienia rozsianego, ciężką encefalopatią, mielopatią, obwodową neuropatią, ataksją mózdkową i dystonią (17). Przyczyna zespołu nie jest taka sama u wszystkich chorych. Trzy różne punktowe mutacje znaleziono w ponad 90% przypadków.

**Neurogenna miopatia z ataksją i zwyrodnieniem barwnikowym siatkówki NARP** (*neurogenic myopathy, ataxia, retinitis pigmentosa*) jest chorobą opisaną po raz pierwszy w 1990 r. u 4 członków rodziny. Rozwinęły się u nich różne kombinacje objawów klinicznych, takich jak zwyrodnienie barwnikowe siatkówki, demencja, drgawki, ataksja, osłabienie mięśni proksymalnych lub neuropatia czuciowa. Jedynymi objawami może być migrena lub głuchota, ale dotyczy to tylko przypadków o małej liczbie mutacji (15). NARP jest chorobą wywołaną przez punktową mutację genu kodującego syntezę ATP. Taka sama mutacja w wyższych proporcjach powoduje **zespół Leighsa**, który określany jest też nazwą encefalopatia martwicza, a obraz kliniczny zdominowany jest przez objawy neurologiczne. Występuje opóźnienie rozwoju lub regresja psychomotoryczna, ataksja, utrata wzroku, drgawki, neuropatia obwodowa, dysfunkcja pnia mózgu (15), a także zaburzenia czynności wątroby i przewlekła kwasica.

**Diagnostyka** przedstawionych głównych zespołów chorobowych, sklasyfikowanych jako miopatie mitochondrialne, jest trudna. Nie u wszystkich pacjentów z chorobami spowodowanymi mutacjami mtDNA można postawić rozpoznanie na podstawie prostych molekularnych testów genetycznych krwi - ujemny wynik takiego badania nie oznacza, że u badanego nie występuje zmutowany mtDNA. W wielu przypadkach przy podejrzeniu miopatii mitochondrialnej należy wykonać biopsję mięśnia. Badanie histochemiczne pozwala na znalezienie takich zmian, jak nagromadzenie mitochondriów pod sarkolemma, tak zwane mięśnie szmatowate lub mozaikowy brak oksydazy cytochromu C (3). W niektórych defektach mtDNA zmian nie można uwidocznic w DNA leukocytów, a jedynie w DNA wyekstrahowanym z mięśni.

**Leczenie chorych** z zespołami wywołanymi defektami mtDNA jest objawowe. Wnikliwa obserwacja przebiegu choroby może zapobiec powstawaniu niektórych powikłań. Stosuje się operacyjne korekty opadania powiek, przezskórną gastrostomię czy wszczepienie rozrusznika. U chorych tych korzystne efekty daje stosowanie witaminy C i K, tiaminy, ryboflawiny i koenzymu Q10 w standardowych dawkach. Wskazana

jest rehabilitacja, bowiem izometryczne skurcze mięśni prowadzą do poprawy siły mięśniowej (3).

**Podsumowując**, wydaje się, że przed nauką o chorobach mitochondrialnych stoi podstawowe pytanie, jakie mechanizmy powodują, że te same mutacje mtDNA objawiają się tak różnymi obrazami klinicznymi i odwrotnie, klinicznie ten sam fenotyp jest skutkiem różnych mutacji. Odpowiedź na to pytanie przyniesie zapewne nowe możliwości terapeutyczne.

#### **Piśmiennictwo:**

1. DiMauro S., Schon E. A.: Mitochondrial respiratory-chain diseases. *N. Engl. J. Med.* 2003, 348: 2656-68.
2. Graff C. i wsp.: Mitochondrial medicine - recent advances. *J. Int. Med.* 1999, 246: 11-25
3. Chinnery P. F., Turnbull D. M.: Mitochondrial DNA and disease. *Lancet* 1999, 354 (suppl.1): 17-21.
4. DiMauro S., Moraes C. T.: Mitochondrial encephalomyopathies. *Arch. Neurol.* 1993, 50: 1197-1208.
5. Anderson S. i wsp.: Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature* 1981, 290: 457-65.
6. Yu-ichi Goto i wsp.: A mutation in the tRNA<sup>Leu</sup>(UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* 1990, 348: 651-653.
7. Larsson N. G. i wsp.: Progressive increase of the mutated mitochondrial DNA fraction in Kearns-Sayre syndrome. *Pediatr. Res.* 1990, 28: 131-136.
8. Taylor R. W. i wsp.: A novel mitochondrial DNA tRNA<sup>Ala</sup> (A4267G) mutation in a sporadic patient with mitochondrial myopathy. *Neuromuscular Disorders* 2002, 12: 659-664.
9. Larsson N. G., Oldfors A.: Mitochondrial myopathies. *Acta Physiol. Scand.* 2001, 3: 385-393.
10. Goto Y.: Mitochondrial encephalomyopathy. *Neuropathology* 2000, 20: 82-84.
11. McKenzie D. i wsp.: Mitochondrial DNA deletion mutations. *Eur. J. Biochem.* 2002, 269: 2010-2018.
12. Chinnery P. F., Turnbull D. M.: Mitochondrial DNA mutations in the pathogenesis of human disease. *Mol. Med. Today* 2000, 6: 425-432.
13. Tanaka M. i wsp.: Mitochondrial mutation in fatal infantile cardiomyopathy. *Lancet* 1990, 336: 1452.
14. Moraes C. T. i wsp.: Mitochondrial DNA deletions in progressive external ophthalmoplegia and Kearns-Sayre syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1989, 320: 1293-99.
15. Schapira A.H., Cock H. R.: Mitochondrial myopathies and encephalomyopathies. *Eur. J. Clin. Invest.* 1999, 29: 886- 892.
16. Nishino I. i wsp.: Thymidine phosphorylase gene mutations in MNGIE, a human mitochondrial disorder. *Science* 1999, 283: 689-692.
17. Mendell J. R. i wsp.: Choroby mięśni. w: Interna Harrisona, Fauci A. S. i wsp. (red.) wydanie polskie, wyd. 14, Wydawnictwo Czelej, Lublin 2001: 2265-2282.
18. Kaukonen J. i wsp.: Role of adenine nucleotide translocator 1 in mtDNA maintenance. *Science* 2000, 289: 782-785.
19. Amagasaki K. i wsp.: Focal hyperfunction in a patient with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. *J. Neurosurg.* 2001, 94: 133-136.
20. Deschauer M. i wsp.: Hearing impairment is common in various phenotypes of the mitochondrial DNA A3243G mutation. *Arch. Neurol.* 2001, 58: 1885-1888.
21. Bataillard M. i wsp.: Atypical MELAS syndrome associated with a new mitochondrial tRNA glutamine point mutation. *Neurology* 2001, 56: 405-407.