

Mitokondriell medicin

– ny artikelserie i *Medikament* –

I detta nummer inleder *Medikament* en artikelserie om mitokondriell medicin. Forskningsområdet har svenska rötter genom att det var professor Rolf Luft vid Karolinska sjukhuset och medarbetare som beskrev den första patienten med en mitokondriell sjukdom i början av 1960-talet. Redaktör för artikelserien är forskaren och läkaren Ann Gardner som i sin första artikel introducerar den mitokondriella medicinen för *Medikaments* läsare.

Homo vitruvianus (Leonardo da Vinci)

Ann Gardner introducerar

Mitokondriell medicin

– ett forskningsområde där helheten är viktigare än organdelarna

Nuvarande praxis inom medicinen är att indela läkare och deras patienter ur organperspektiv. Mitokondriell medicin är relativt okänt forskningsområde som innebär en helhetssyn på individen, sjukdomar hos anhöriga och miljöbetingelser. En svensk pionjär är professor Rolf Luft. Här skriver Ann Gardner en introduktion till den mitokondriella medicinen och belyser dess potentiella möjligheter.

Mitokondriell sjukdom definieras som ett tillstånd orsakat av nedsatt funktion i mitokondriens andningskedja som leder till nedsatt energiproduktion. Individer med mitokondriella sjukdomar kan uppvisa symtom från många av kroppens vävnader (organ). Decennierna efter det att den första patienten med mitokondriell sjukdom beskrevs av professor Rolf Luft vid Karolinska sjukhuset och medarbetare vid 60-talets början fann olika forskare samband mellan några kliniska syndrom och mitokondriavvikelser. Efter upptäckten av samband mellan sjukdomstillstånd och mutationer i

mitokondriellt DNA 1988 har ”mitokondriell medicin” kommit att bli ett stort forskningsområde. Det finns idag belägg för störd mitokondriefunktion vid vanliga folksjukdomar som migrän och diabetes.

Forskningshistorik och evolutionsperspektiv

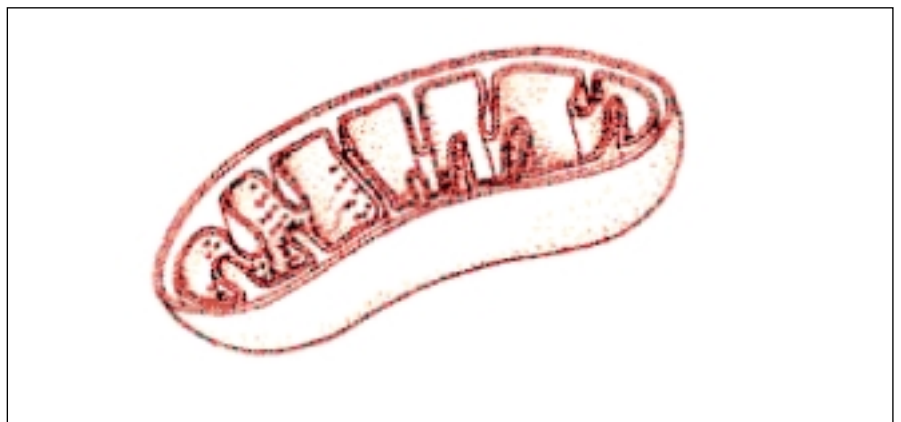
Cellorganelerna mitokondrier beskrevs i slutet av 1800-talet men det dröjde till 1900-talets mitt innan deras kanske främsta funktion, produktionen av cellenergi (adenosin trifosfat, ATP), kunde lokaliserar till mitokondrier. En kort sammanfattning över mitokondrieforskningens

första sekel ses i tabell 1 [1].

Mitokondrierna brukar kallas cellens kraftverk eftersom de står för huvuddelen av ATP-produktionen. Storlek, form och antal varierar mellan olika cellslag men de är vanligen ca 1–2 µm långa och 0,5–1 µm tjocka, och det kan finnas 1 000 eller fler mitokondrier i en cell. Mitokondrier omsluts av ytter- och innermembran. Innermembranet bildar flikar, cristae, in i mitokondrien vilket ger större yta (se figur 1). Antalet cristae, liksom formen, varierar mellan olika celler. Celler med stort energibehov (vävnaderna i centrala nervsystemet och muskler) har mitokondrier med många cristae. ”Rummet” som bildas inne i mitokondrien kallas matrix och innehåller en proteinrik vattenlösning i vilken citronsyrcykeln och fettsyraoxidations enzymer ingår. Andningskedjans enzymer är inbäddade i innermembranet.

Nästan allt syre kroppen tar upp vid andningen förbrukas i andningskedjan

En elektronmikroskopisk bild av en genomskuren mitokondrie. Mitokondrier omsluts av ytter- och innermembran. Innermembranet bildar flikar, cristae, in i mitokondrien.



Tabell 1. Mitokondrieforskningshistorik

1890	beskrivning av korniga cellstrukturer som förmodas sköta vitala funktioner
1898	begreppet "mitokondrie" bildas av de grekiska orden "mitos" (tråd) och "chondrion" (litet korn)
1913	"cellandning" (syreförbrukning) kopplas till cellpartiklar
1937	beskrivning av oxidativ fosforylering, överföring av energin i cellandningen
1949	oxidativ fosforylering visas ske i mitokondrier
1952	elektronmikroskopiska bilder av mitokondriernas veckade innermembran
1953	elektronmikroskopiska bilder av mitokondriens dubbla membran
1961	"den kemiosmotiska hypotesen" avseende syreupptag och oxidativ fosforylering
1962	den första beskrivningen av mitokondriell sjukdom hos människa
1963	mitokondrier visas innehålla eget DNA
1981	bestämning av basparens ordningsföljd (sekven(s)ering) i människans mitokondriella DNA
1988	mutationer i mitokondriellt DNA kopplas till sjukdom hos människa

vars viktigaste uppgift är att frigöra kemisk energi. Energin kan användas för ATP-produktion då andningskedjan kopplas till enzymet ATP-syntetas. Kopplingen kan "slira" (löskoppling) och om så sker omvandlas en större del än normalt av energin till värme, som till exempel hos det värmeproducerande "bruna fett" hos nyfödda.

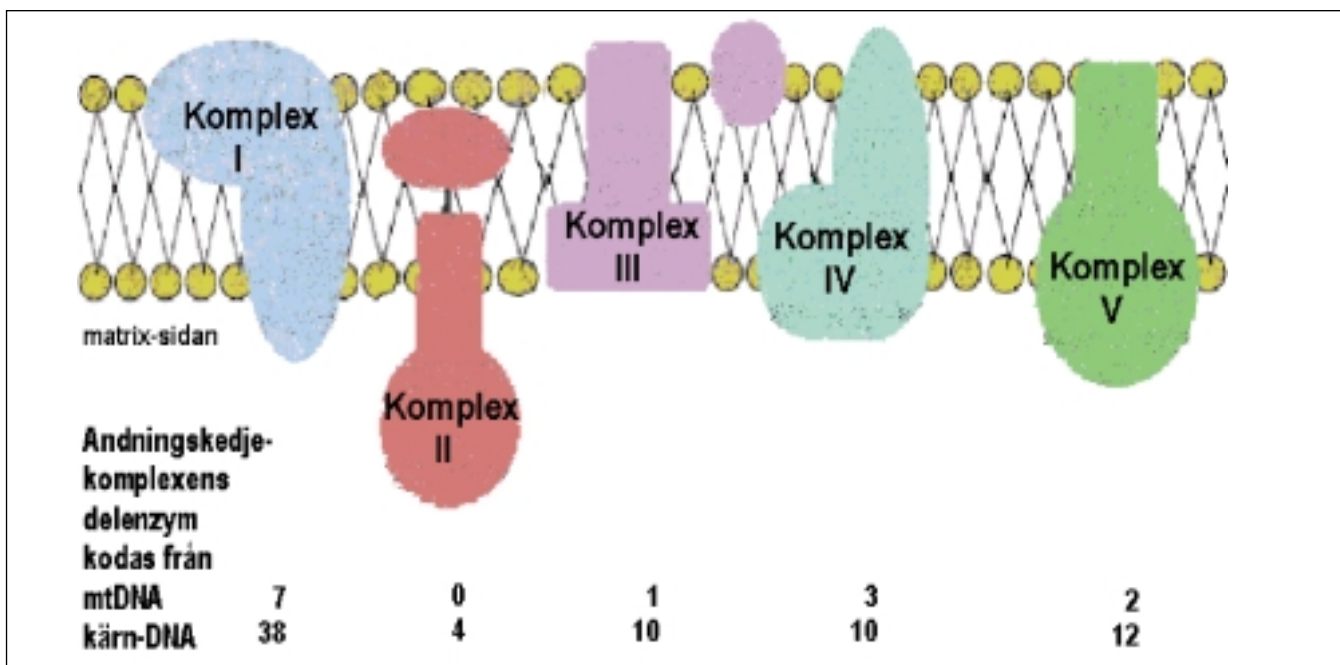
Mitokondrierna anses härstamma från fritt levande bakterier som under tidsperioden prekambrium vandrat in i cellen och nu lever i symbios med den. Under pre-

kambrium (mer än 570 miljoner år före nutid) var atmosfären syrefattig och de djur som levde då var troligen små med lågt energibehov. Vid övergången mot kambrium, och möjligen i anslutning till högre syrehalt i luften, utvecklades större och mer aktiva djur. Mot slutet av devontiden (som slutade 360 miljoner före nutid) utvecklades landlevande djur som andades luft. Luftandningen gav mer syre till cellernas mitokondrier vilket gynnade energikrävande nerv- och muskelverksamhet. Jämförande studier av nu levande djur

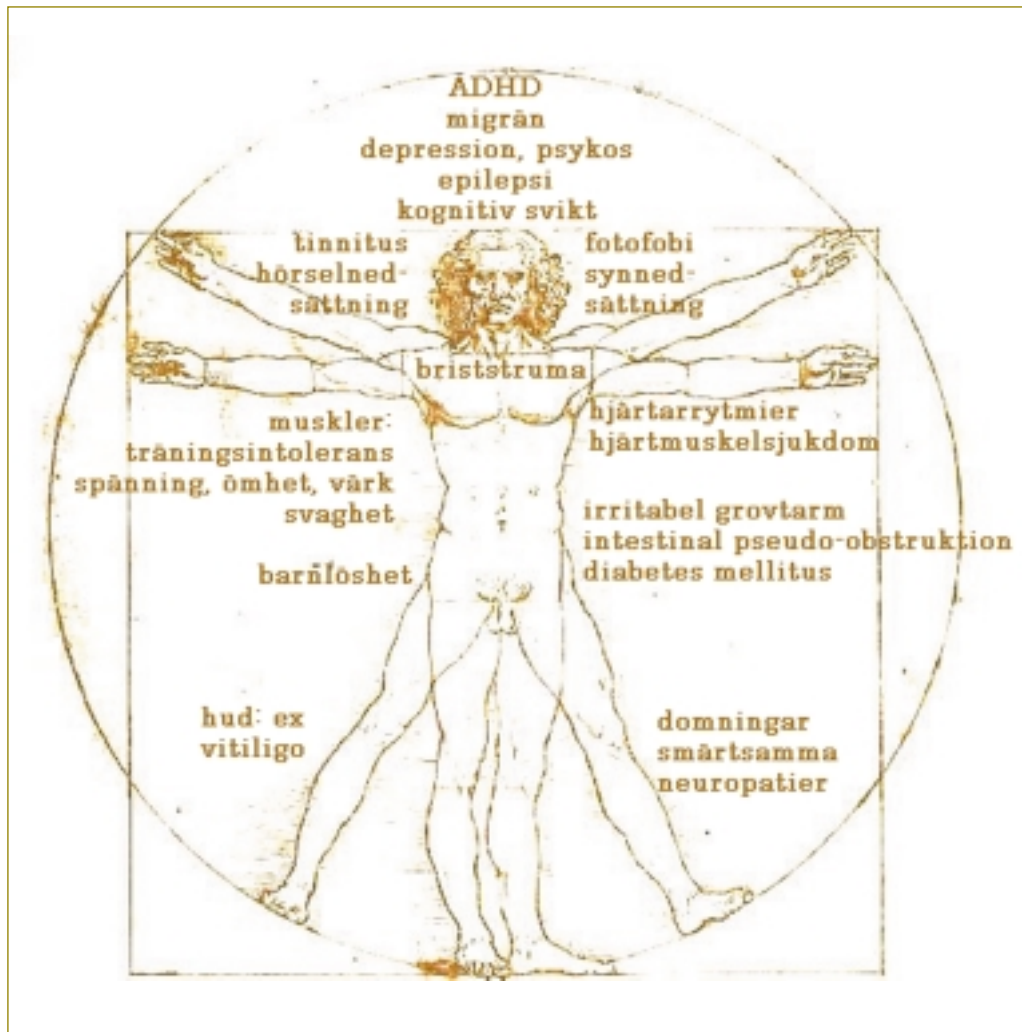
visar att genomgripande fysiologiska anpassningar ägde rum vid övergången till luftandningen.

Mitokondriellt DNA

Mitokondrierna innehåller sitt eget DNA, mitokondriellt DNA (mtDNA). De nedärvs genom äggcellen, det vill säga via modern (maternell ärftlighet). Av de kanske 1 000 proteiner som finns i mitokondrierna kodas (innebörd: se figur 2) mtDNA bara för 37 komponenter i andningskedjan. I figur 2 visas de fem mito-



Figur 2. Andningskedjans enzym är inbäddade i mitokondriens veckade innermembran och visas här med sin ungefärliga rumsliga form. Komplex I består av (minst) 45 delenzym varav 7 kodas från mtDNA. Begreppet "kodas" betyder att (mt)DNA ger order om, eller utgör en matris för, proteintillverkning.



Figur 3. Olika symtom vid mitokondriell sjukdom. Hos en enskild patient kan olika symtom uppkomma under loppet av flera decennier. Annan orsaksbakgrund för symtomen än mitokondriestörning förekommer.

kondriella enzymkomplexen och antalet mtDNA- och kärn-DNA-kodade delenzym för varje enzymkomplex. 13 av de 37 mtDNA-kodade komponenterna är delenzym, resten har andra funktioner. Som ses kodas huvuddelen av delenzymen från kärn-DNA. Kärn-DNA-kodade subenzym kan vara vävnads-, ålders- och köns-specifika, det vill säga det finns stor variationsmöjlighet. En annan variationsmöjlighet är att olika typer av mtDNA kan förekomma hos samma individ, med olika proportion i olika vävnader och hos medlemmarna i samma moderslinje. Den funktionella effekten av mtDNA-varianter eller mtDNA-mutationer påverkas av kärn-DNA-bakgrunden.

mtDNA förekommer i flera "haplotyper" (en samling genetiska markörer som tenderar att ärvas tillsammans). Förekomsten av olika mtDNA-haplotyper hos olika befolkningar kan vara ett resultat av det naturliga urvalet. Oxidativ fosforylering

“

Den första patienten med en mitokondriell sjukdom beskrevs av professor Rolf Luft vid Karolinska sjukhuset och medarbetare vid 60-talets början.

(innebörd: se tabell 1) kräver kalorier från födan för ATP-produktion och för att uppehålla kroppstemperaturen. mtDNA-varianter som sänker kopplingseffektiviteten mellan produktionen av värme och ATP kan öka värmeproduktionen. Sådana varianter kan vara fördelaktiga i subarktiska och arktiska klimat. mtDNA har högre mutationsfrekvens än kärn-DNA vilket gör att mtDNA skulle kunna vara den mekanism som tillåter snabb anpassning till klimat och födoförhållanden. Eftersom mtDNA nedärvs i moderslinjen utan rekombination (omgruppering av arvs-massan) kan fördelaktiga varianter snabbt spridas i befolkningen [2].

En följd av att mtDNA-haplotyper ger funktionella skillnader är att mtDNA-varianter som är fördelaktiga under vissa klimat- och födoförhållanden kan ge sämre anpassning vid andra miljöbetingelser. Äldre regionala och ursprungligen fördelaktiga mtDNA-varianter skulle kunna

bidra till nutidens folksjukdomar som fetma, diabetes, högt blodtryck, hjärt-kärlsjukdomar, och neurodegenerativa sjukdomar då människor emigrerar till andra miljöer och antar nya livsstilar [2]. Andra effekter av mtDNA-varianter kan vara skydd mot Alzheimer's och Parkinson's sjukdom. Varianter som sänker kopplingseffektiviteten och ökar värmeproduktion skulle kunna minska den normala produktionen av fria radikaler i andningskedjan och öka livslängden [3]. Varianter i mtDNA eller en låg förekomst av mtDNA-mutationer har också föreslagits påverka intelligens [4] och personlighet [5,6].

Mitokondriell medicin

Den första patienten med en mitokondriell sjukdom beskrevs av professor Rolf Luft vid Karolinska sjukhuset och medarbetare vid 60-talets början [7]. Under decennierna som följde beskrevs flera kliniska syndrom med avvikelser i mitokondriernas form, antal eller biokemi. 1988 fann olika forskare att mutationer i mtDNA förelåg vid några av dessa syndrom [8-11]. Hela forskningsområdet kallas "mitokondriell medicin" och innebär idag inte bara forskning avseende specifika och sällsynta syndrom utan också sökande efter varianter eller mutationer i mtDNA vid vanliga folksjukdomar.

Migrän och diabetes

Migrän är ett vanligt symtom vid ("manifestation av") mitokondriell sjukdom. Mitokondriepåverkan har också rapporte-

rats hos patienter med migrän i flera studier [12-16]. Diabetes mellitus är en annan vanlig manifestation av mitokondriell sjukdom. En av de kända sjukdomsframkallande mutationerna i mtDNA har påvisats hos ca 2 procent av patienter med diabetes. Ingen annan enskild bakgrund till diabetes har hittills påvisats hos så många. Det har föreslagits att så mycket som 20 procent av diabetes skulle kunna orsakas av mtDNA-mutationer [17]. En ytterligare vanlig manifestation av mitokondriell sjukdom är hörselnedsättning. I en studie av hörselnedsättning identifierades redan kända mtDNA-mutationer hos 5 procent av patienterna. Andra mtDNA-avvikelser föreslogs kunna bidra till hörselnedsättning hos en något större andel av de övriga patienterna [18]. Avvikelser i mitokondriefunktion har också föreslagits vid metabolt syndrom [19,20]. En översikt av vanliga rapporterade symtom vid mitokondriella sjukdomar visas i figur 3. Liknande symtombeskrivning ingår i flera översiktsartiklar för "mitokondriell medicin" [ex. 21,22]. Generell trötthet är ett annat vanligt symtom, liksom svettningar. Symtomen kan fluktuera över tid på ett gåtfullt sätt. Kärn-DNA-mutationer som sekundärt leder till mtDNA-mutationer eller störd mitokondriefunktion, och sjukdomstillstånd, har också beskrivits [23].

Behandling av störd mitokondriefunktion

I behandlingsstrategierna vid mitokondriell sjukdom ingår råd om diet och om att undvika olika stressfaktorer samt läkeme-

del som kan försämra mitokondriefunktionen. Tillförsel av kofaktorer och näringsämnen för att öka ATP-produktionen och minska den ökade fri-radikalproduktion som är vanlig vid störd andningskedjefunktion används också. Kreatin, Q10 och andra antioxidanter, och andra ämnen har visat effekt i en del studier [24]. En översikt över de vanligt använda tillskotten presenteras i tabell 2. Gold & Cohen redogör i en artikel för svårigheterna att visa effekt för grupper av patienter. De föreslår att varje patient bör få pröva sådan behandling och få vara sin egen kontroll avseende effekten [25]. En stor svårighet är att behandlingstiden vid antioxidanttillskott kan behöva vara så lång som ett helt år innan det går att avgöra om behandlingen har effekt.

Framtidsperspektiv

Mitokondriell medicin innebär ett nytt sätt att se på uppkomstorsaken till många vanliga sjukdomssymtom, och på förekomsten av till synes obesläktade symtom hos samma individ, eller hos individer i samma släkt. Behandling av störd funktion i ett organ kan påverka funktionen i andra organ. Ett exempel är behandling av hjärtsvikt som kan minska lungödem. Störd mitokondriefunktion innebär en helt annan princip, där störd organellfunktion påverkar framför allt de mest energiberende vävnaderna i centrala nervsystemet, skelett-, hjärt- och ögonmuskler, och endokrina organ. Mitokondriell medicin innebär således en helhetssyn på individen, sjukdomar hos anhöriga och miljöbeting-

Ämne	doseringsområde	max dos
Q10 (ubikinon)	4,3 – 15 mg/kg/dygn	200 mg x 2
Karnitin	100 mg/kg/dygn	1000 mg x 2
Vitamin B1	50 – 200 mg/dygn	
Vitamin B2	50 – 600 mg/dygn	
Vitamin K3	5 – 80 mg/dygn	
Folsyra	1 – 10 mg/dygn	
Liponsyra	12,5 mg/kg/dygn	400 mg x 2
Vitamin E	200 – 1200 enheter/dygn	
Vitamin C	100 – 2000 mg/dygn	
Selen	25 – 50 mikrogram/dygn	

Tabell 2.

Vanligt använda tillskott vid mitokondriell sjukdom (tabell 1 från referens 25). Den föreslagna selen-doseringen är ur amerikanskt perspektiv (högre markselen i USA).

elser. Nuvarande praxis i medicinspecialiteter är att indela läkare och deras patienter ur organperspektiv.

Mitokondriefunktionen kan försämrans av vissa matvanor, eller stressfaktorer som ökar behovet av ATP-produktion mer än vad enskilda vävnader tolererar (utan ogynnsam inverkan) och ämnen som är giftiga för mitokondrier som finns i miljön. Vanligt använda mediciner som antibiotika (många antibiotika är mitokondrietoxiner) och de kolesterolsänkande statinerna (läkemedel som också sänker den kroppsegna Q10-produktionen) kan försämra mitokondriefunktionen. Möjligen kan även individer som har låg ATP-produktion inom normalområdet påverkas så att det leder till sjukdomssymtom.

Ny medicinsk disciplin?

Mitokondriell medicin är ett resultat av molekylärbiologisk forskning som i framtiden kan innebära en ny medicinsk disciplin. Patienterna behandlas då inte bara med symtomlindring utan också för den bakomliggande störningen. Störd mitokondriefunktion innebär störd cellfunktion "uppströms", det vill säga tidigare i ett skeende. Orsaken till avvikelser i till exempel (vissa) signalsubstanssystem kan bero på störning av en sådan basal cellfunktion som mitokondriefunktionen.

Idag kan patienter med mitokondriella sjukdomar samtidigt vara patienter hos husläkare och specialister inom oftalmologi, audiologi, neurologi, ortopedi, smärtvård och psykiatri. Detta är ett kostsamt och troligen ineffektivt resursutnyttjande, och en svärbemästrad situation både för den enskilde patienten och inblandade läkare. Ansvarig läkare i en framtida "mitokondriemedicinsk specialitet" behöver vara kunnig avseende de vanliga symto-

“

Patienterna behandlas då inte bara med symtomlindring utan också för den bakomliggande störningen.

men vid störd mitokondriefunktion. Det innebär kunskap inom stora delar av invärtesmedicinen, neurologi, smärtvård och neuropsykiatri, och möjlighet till samarbete med specialkunnig oftalmologisk och audiologisk expertis. I följande artiklar kommer bland annat nuvarande utredningsmetodik vid misstänkt mitokondriell sjukdom och "mitokondriell psykiatri" att beskrivas.

Potentiella bindningar eller jävsintressen:
Inga uppgivna.

Ann Gardner
MD PhD

Karolinska institutet
Neurotec institutionen
divisionen för psykiatri
Karolinska universitetssjukhuset Huddinge
agtorndal@odenhall.se



Ann Gardner bredvid sin fossil av trilobit av släktet Selenopeltis, en varelse som levde för 400–500 miljoner år sedan. Ögon och synförmåga utvecklades först hos trilobiter och denna förmåga kan ha orsakat "den kambriska explosionen" med sitt språng av nya "konstruktionsmallar" (Andrew Parker. In the blink of an eye: how vision kick-started the big bang of evolution. The Free Press 2004).

Referenslista till Ann Gardners artikel

Mitokondriell medicin –

ett forskningsområde där helheten är viktigare än organdelarna

Medikament nr 3/05, sid 22–27

Referenser

1. Ernster L, Schatz G. Mitochondria: a historical review. *J Cell Biology* 1981; 91: 227-55.
2. Mishmar D, Ruiz-Pesini E, Golik P, Macaulay V, Clark AG, Hosseini S, Brandon M, Easley K, Chen E, Brown MD, Sukernik RI, Olckers A, Wallace DC. Natural selection shaped regional mtDNA variation in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 171-6.
3. Ruiz-Pesini E, Mishmar D, Brandon M, Procaccio V, Wallace DC. Effects of purifying and adaptive selection on regional variation in human mtDNA. *Science* 2004; 303: 223-6.
4. Skuder P, Plomin R, McClearn GE, Smith DL, Vignetti S, Chorney MJ, Chorney K, Kasarda S, Thompson LA, Detterman DK, Petrill SA, Daniels J, Owen MJ, McGuffin P. A polymorphism in mitochondrial DNA associated with IQ? *Intelligence* 1995; 21: 1-11.
5. Varvogli L, Waisbren SE. Personality profiles of mothers of children with mitochondrial disorders. *J Inher Metab Dis* 1999; 22: 615-622.
6. Kato C, Umekage T, Tochigi M, Ootawa T, Hibino H, Ohtani T, Kohda K, Kato N, Sasaki T. Mitochondrial DNA polymorphisms and extraversion. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004; 128B: 76-9.
7. Luft R, Ikkos D, Palmieri G, Ernster L, Afzelius B. A case of severe hypermetabolism of nonthyroid origin with a defect in the maintenance of mitochondrial respiratory control: a correlated clinical, biochemical and morphological study. *J Clin Invest* 1962; 41: 1776-804.
8. Wallace DC, Singh G, Lott MT, Hodge JA, Schurr TG, Lezza AM, Elsas LJ 2nd, Nikoskelainen EK. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science* 1988; 242: 1427-30.
9. Holt IJ, Harding AE, Morgan-Hughes JA. Deletions of muscle mitochondrial DNA in patients with mitochondrial myopathies. *Nature* 1988; 331:717-9.
10. Lestienne P, Ponsot G. Kearns-Sayre syndrome with muscle mitochondrial DNA deletion. *Lancet* 1988; 1: 885.
11. Zeviani M, Moraes CT, DiMauro S, Nakase H, Bonilla E, Schon EA, Rowland LP. Deletions of mitochondrial DNA in Kearns-Sayre syndrome. *Neurology* 1988; 38: 1339-46.
12. Montagna P, Sacquegna T, Martinielli P, Cortelli P, Bresolin N, Moggio M, Baldrati A, Riva R, Lugaresi E. Mitochondrial abnormalities in migraine. Preliminary findings. *Headache* 1988; 28: 477-80.
13. Sangiorgi S, Mochi M, Riva R, Cortelli P, Monari L, Pierangeli G, Montagna P. Abnormal platelet mitochondrial function in patients affected by migraine with and without aura. *Cephalalgia* 1994; 14: 21-3.
14. Shimomura T, Kitano A, Marukawa H, Takahashi K. Mutation in platelet mitochondrial gene in patients with migraine. *Cephalalgia* 1995; 15 (Suppl. 13) 10.
15. Ojaimi J, Katsabanis S, Bower S, Quigley A, Byrne E. Mitochondrial DNA in stroke and migraine with aura. *Cerebrovasc Dis* 1998; 8: 102-6.
16. Wang Q, Ito M, Adams K, Li BU, Klopstock T, Maslim A, Higashimoto T, Herzog J, Boles RG. Mitochondrial DNA control region sequence variation in migraine headache and cyclic vomiting syndrome. *Am J Med Genet* 2004; 131A: 50-8.
17. Kang D, Hamasaki N. Alterations of mitochondrial DNA in common diseases and disease states: aging, neurodegeneration, heart failure, diabetes, and cancer. *Curr Med Chem* 2005; 12: 429-41.
18. Jacobs HT, Hutchin TP, Kappi T, Gillies G, Minkinen K, Walker J, Thompson K, Rovio AT, Carella M, Melchionda S, Zelante L, Gasparini P, Pyykko I, Shah ZH, Zeviani M, Mueller RF. Mitochondrial DNA mutations in patients with postlingual, nonsyndromic hearing impairment. *Eur J Hum Genet* 2005; 13: 26-33.
19. Wisloff U, Najjar SM, Ellingsen O, Haram PM, Swoap S, Al-Share Q, Fernstrom M, Rezaei K, Lee SJ, Koch LG, Britton SL. Cardiovascular risk factors emerge after artificial selection for low aerobic capacity. *Science* 2005; 307: 418-20.
20. Hampton T. Mitochondrial defects may play role in the metabolic syndrome. *JAMA* 2004; 292: 2823-4.
21. Chinnery PF, Turnbull DM. Mitochondrial medicine. *QJM* 1997; 90: 657-67.
22. Chinnery PF, Schon EA. Mitochondria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:1188-99.
23. Rotig A, Munnich A. Genetic features of mitochondrial respiratory chain disorders. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2995-3007.
24. Marriage B, Clandinin MT, Glerum DM. Nutritional cofactor treatment in mitochondrial disorders. *J Am Diet Assoc* 2003; 103: 1029-38.
25. Gold DR, Cohen BH. Treatment of mitochondrial cytopathies. *Semin Neurol* 2001; 21: 309-25.