

Nye metoder for å hindre
overføring av mtDNA
mutasjoner til neste generasjon

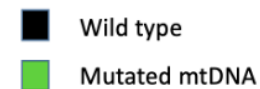
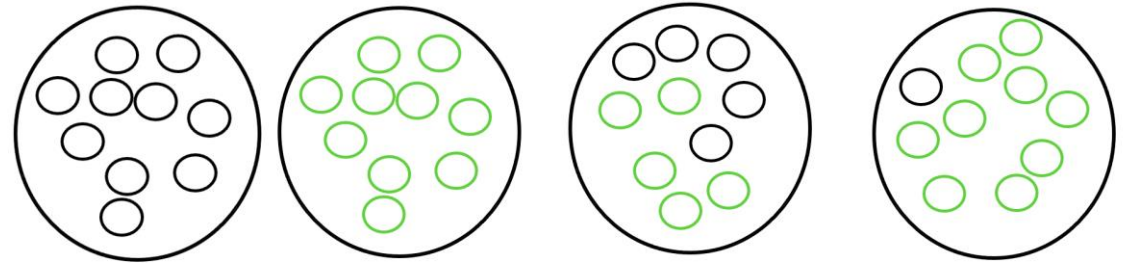
Kristin N. Varhaug

Viktige poeng:

- Heteroplasmi
- Mitotisk segregering
- Den genetiske flaskehalsen

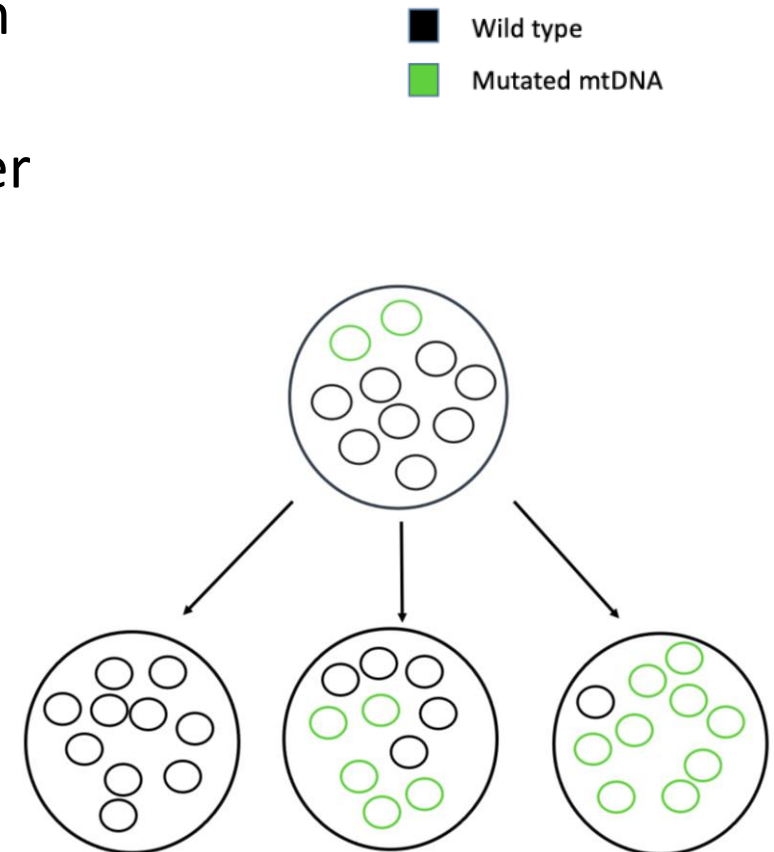
Heteroplasmimi

- MtDNA er et multikopi genom.
- Det er hundrevis av mitokondrier per celle, og hvert mitokondrie inneholder flere kopier av mtDNA.
- Dette betyr at det kan være en sameksistens av mutert DNA og normalt (eller villtype) DNA i en celle (eller vev)
- Denne blandingen av både mutert- og villtype-DNA kalles **heteroplasmimi**.



Mitotisk segregering

- MtDNA replikerer ikke koordinert med cellyklusfase, og kan dermed replikeres flere ganger gjennom en cellyklus.
- Når cellen deretter deler seg, kan omfordelingen av organeller endre andelen muterte mtDNA i dattercellene



Den genetiske flaskehalsen

- I utvikling av en eggcelle (oogenesen) reduseres antallet mtDNA-molekyler som skal overføres
- Kun noen få mtDNA kopier legger grunnlaget for neste generasjon
- Dette etterfølges av en betydelig amplifikasjon som resulterer i modne oocytter som inneholder over >100 000 kopier av mtDNA.
- Dette er den genetiske flaskehalsen (Bottleneck)
- Hos en mor med heteroplasmie vil dette føre til en variasjon i mutert mtDNA blant individuelle oocytter og dermed også forskjell hvor mye av muterte mtDNA søsken arve

Prenatal diagnostikk

- Når det først har skjedd et svangerskap hvor hensikten i utgangspunktet er å fullføre svangerskapet, er det en mulighet for å prøve å fastslå forventet grad av affisert barn.
- En viss rådgivning kan gjøres basert på kunnskap om mors heteroplasminivåer i forskjellige vev, men på grunn av den genetiske flaskehalsen og mitotiske segregeringen er dette svært usikkert.
- En bedre måte er konvensjonell prenatal diagnostikk. Dette kan gjøres med en morkakeprøve eller fostervannsprøve, hvor hensikten er å bestemme grad av heteroplasminivå.

Prenatal diagnostikk – hvor sikker kan man være?

- Dette er vanskelig fordi man sjelden kan være helt sikker på at det er en sammenheng mellom heteroplasmie og fenotype. Det er imidlertid gjort studier på ulike mutasjoner, og informasjon fra disse studiene vil utgjøre et godt grunnlag for å kunne gi en noe pålitelig vurdering.
- Hos pasienter med et tidligere barn med de novo mutasjon vil en prenatal test gi trygghet om at neste barn er upåvirket og dermed ha stor verdi.
- Det er begrensede data, men studier indikerer at heteroplasmie-nivåer oppnådd fra den diagnostiske prøvetakingen korrelerer med fostervev.
- Studier indikerer også at heteroplasminivået som er påvist er relativt stabil gjennom hele fosterperioden.

Am. J. Hum. Genet. 65:474–482, 1999

Genetic Counseling and Prenatal Diagnosis for the Mitochondrial DNA Mutations at Nucleotide 8993

Sarah L. White,¹ Veronica R. Collins,¹ Rory Wolfe,² Maureen A. Cleary,^{1,*} Sara Shanske,³ Salvatore DiMauro,³ Hans-Henrik M. Dahl,¹ and David R. Thorburn¹

¹The Murdoch Institute and ²Clinical Epidemiology and Biostatistics Unit, Royal Children's Hospital, Melbourne, Australia; and ³Department of Neurology, College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York



PERGAMON

Neuromuscular Disorders 10 (2000) 460–462

Molecular Human Reproduction Vol.11, No.3 pp.223–228, 2005
Advance Access publication February 11, 2005



www.elsevier.com/locate/nmd

doi:10.1093/molehr/gah152

Transmission and prenatal diagnosis of the T9176C mitochondrial DNA mutation

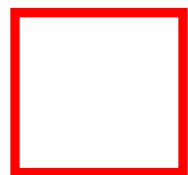
L.J.A.M.Jacobs¹, I.F.M.de Co², J.G.Nijland¹, R.J.H.Galjaard³, F.J.Los³,
K.Schoonderwoerd⁴, M.F.Niermeijer⁵, J.P.M.Geraedts¹, H.R.Scholte⁴ and H.J.M.Smeets^{1,6}

Preimplantasjons diagnostikk

- Dette krever prøverørsbefruktning. Oocytter (eggceller) hentes fra biologisk pasient mor og befruktes i laboratoriet med sæd fra far.
- Cellene kalles blastomerer. Diagnose kan også stilles fra polarlegemene, men dette er mindre pålitelig ved mtDNA-lidelser.
- En eller to blastomerer fjernes fra hvert embryo og testes for heteroplasminivå.
- Embryoet med lavest heteroplasminivå velges deretter for implantasjon.

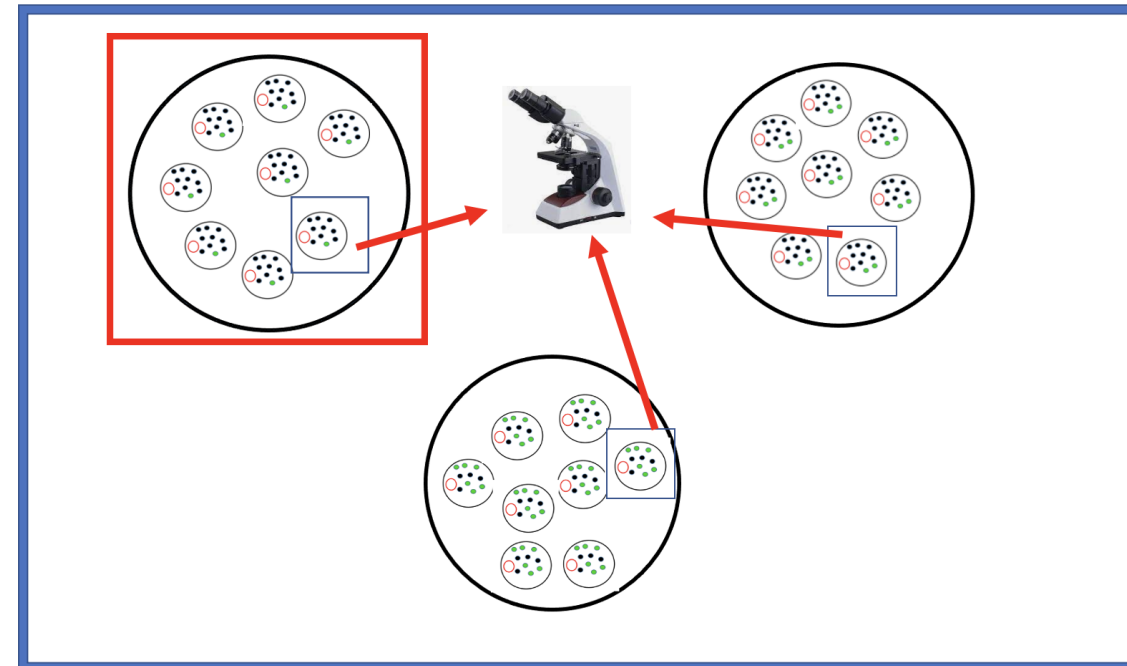
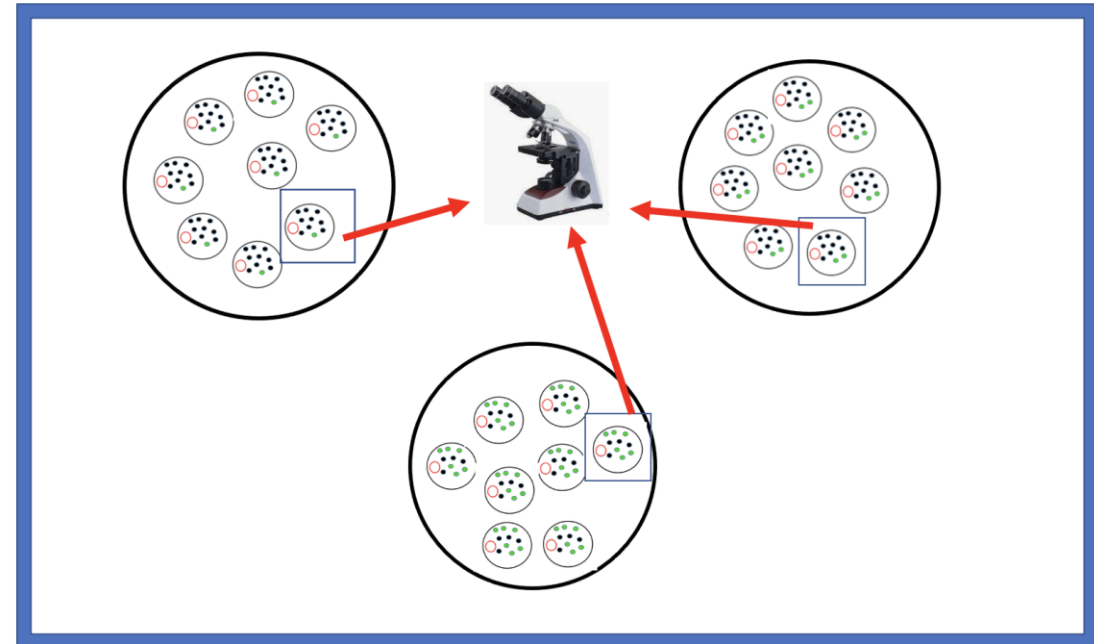
Fjerning av blastomerer

- Her er en skjematisk figur over fjerning av blastomerer.
- For å kunne bruke denne teknikken antar man at heteroplasminivået er det samme på tvers av alle blastomerer i hvert embryo. Studier har vist at dette ofte er tilfelle.



Valgt Blastomer

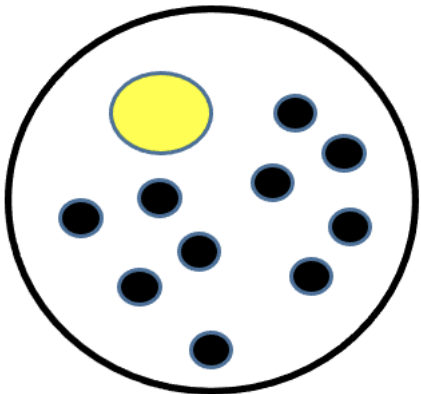
■ Wild type
■ Mutated mtDNA



Eggdonasjon

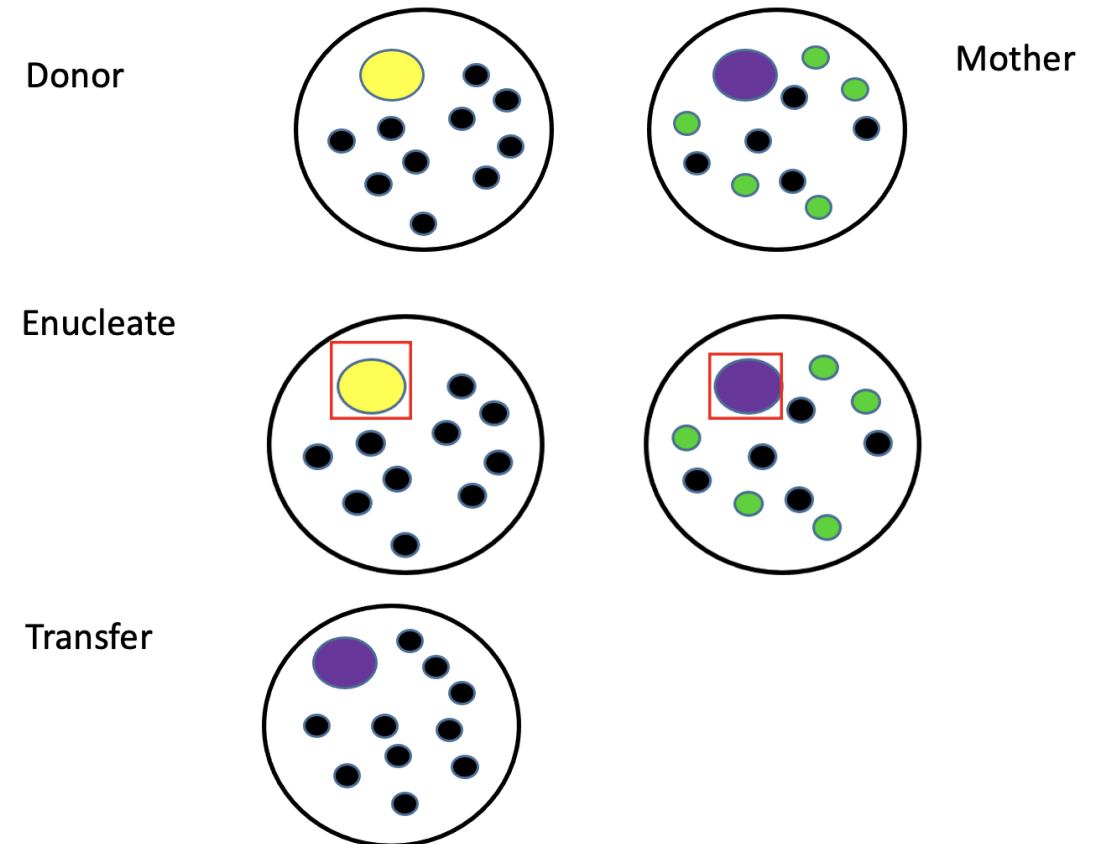
- Neste prinsipper er hvor en tredje part må involveres: Eggdonasjon og mitokondriedonasjon.
- De enkleste av disse er eggdonasjon.
- Dette er prøverørsbefruktning hvor en donormor donerer en oocyt og denne befruktes med faren.
- Det befruktede embryoet blir deretter implantert i pasiententmor.

Donor mor + Biologisk far -> Bæres frem av mor med mitokondriesykdom



Mitokondriedonasjon

- In vitro fertilisering
- Dette innebærer at man fjerner cellekjernen fra en donor eggcelle (og friske mitokondrier er igjen), for deretter å implantere mors cellekjerne enten før eller etter befruktningsstadiet.



Mitokondriedonasjon ikke ennå tillatt i Norge

- <https://www.bioteknologiradet.no/filarkiv/2021/12/2021-12-23-Mitokondriedonasjon-i-Norge-biologiske-etiske-og-juridiske-problemstillinger.pdf>

Viktig å huske på:

- Svangerskap for en mitokondriepasient kan være farlig!
- Barnet kan bli langt mer alvorlig affisert enn det mor er – selv med de ulike teknikkene
- Barnet kan endre sitt heteroplasminivå over tid – det betyr at det kan fødes «friskt» men etterhvert utvikle alvorlig sykdom