ندا مسرت ، رقیه قلی زاده دوران محله
۱-کارشناس ارشد ژنتیک دانشگاه سیستان بلوچستان
۲-گروه علوم آزمایشگاهی، واحد زاهدان، دانشگاه آزاد اسلامی، زاهدان

بیماری های میتوکندریایی و روش های درمانی

DNA میتوکندریایی(mtDNA)نوعی DNA است که در میتوکندری سلول‌های یوکاریوتی یافت می‌شود.کار میتوکندری تبدیل انرژی شیمیایی غذا به آدنوزین تری فسفات یعنی گونه ای از انرژی است که برای سلول قابل استفاده باشد. رونویسی mtDNA توسط پلیمراز گاما، رونویسی و به وسیله ژنوم هسته‌ای کدگذاری می‌شود. رونویسی DNA میتوکندریایی الزاماً با تقسیم میتوکندری همراه نیست، بدین روی در یک میتوکندری می تواند چندین نسخه از ژنوم به‌طور جداگانه موجود باشد که به آن کنکاتامر (concatamer) می‌گویند. از نظر خاستگاه به نظر می‌رسد DNA میتوکندریایی و هسته دارای ویژگی‌های تکاملی متفاوتی باشند. mtDNAها از ژنوم‌های حلقوی باکتری‌هایی اند که توسط اجداد اولیه سلول‌های یوکاریوتی امروزی مشتق شده‌اند. این نظریه به نظریه اندوسیمبیوتیک (endosymbiotic theory) معروف است. به طور تقریبی هر میتوکندری شامل ۲ تا ۱۰ کپی از mtDNA است. در اکثر سلول‌های ارگانیسم‌ها، پروتئین‌های موجود در میتوکندری به وسیله DNA هسته کدگذاری می‌شود، اما تصور می‌شود برخی از ژن‌های میتوکندری دارای ریشه باکتریایست که در فرایند تکامل به سلول‌های یوکاریوتی منتقل شده‌اند[۱].

از نظر وراثت در اغلب پر سلولی‌ها mtDNA از مادر به ارث می‌رسد. مکانیزم‌های این توارث عبارتست از یک رقیق‌سازی ساده (یک سلول تخم شامل ۱۰۰هزار تا یک میلیون مولکول mtDNA است در صورتی که یک اسپرم تنها شامل ۱۰۰ تا هزار عدد از آنهاست)، کاهش mtDNA اسپرمی در یک تخم بارور شده و یا ورود تعداد کم mtDNA های اسپرمی به تخم، که منجر به مکانیسم الگوی تک والدی می شود. این الگوی تک والدی بودن mtDNA در اکثر جانوران، گیاهان و قارچ‌ها دیده شده‌است. میتوکندری موجود در اسپرم پستانداران پس از لقاح توسط سلول تخم نابود می‌شود. افزون بر این بیشتر میتوکندری ها در پایه دم اسپرم حضور دارند و به منظور پیش راندن اسپرم استفاده می‌شوند و گاهی اوقات دم اسپرم در ضمن فرایند لقاح نابود می‌شود. در سال ۱۹۹۹ به این نتیجه رسیدند که می توان میتوکندری اسپرمی والدی (parental) توسط یوبیکوتین (ubiquitin) علامت‌گذاری شوند تا در آینده برای انهدام درون جنینی انتخاب شوند[۲]. برخی تکنیک‌های لقاح مصنوعی به ویژه تزریق یک اسپرم به درون یک تخمک ممکن است با این فرایند تداخل ایجاد کنند. این پدیده که mtDNA از سوی مادری به ارث می‌رسد، محققان را قادر می‌سازد تا سلسله نسل مادری را در گذرزمان ردیابی کنند (روشی مشابه DNAهای کروموزومY که از پدر به ارث می‌رسد و برای دنبال کردن و ردیابی سلسله نسل پدری بکار می‌رود). از آنجا که mtDNA به‌طور کامل بکر نمانده و نرخ جهش های زیادی دارند، می‌توانند برای بررسی روابط تکاملی ارگانیسم‌ها مفید واقع شوند. در واقع می‌توان توالی mtDNAها را در گونه‌های گوناگون شناسایی کرد و با مقایسه آن‌ها یک درخت تکاملی ترسیم نمود. از آنجا که mtDNA از مادر به فرزند منتقل می‌شوند می‌توان از آن به عنوان ابزاری مفید در تحقیقات نسب‌شناسی برای پیدا کردن اجداد مادری فرد استفاده کرد[3].

بیوگرافی میتوکندری

DNA میتوکندری انسان (mtDNA) یک مولکول دایره ای شکل به طول 16,569 kb و اندامک های سیتوزولی کوچکی هستند که از رابطه همزیستی بین باکتری های هوازی و سلول های یوکاریوتی ابتدایی که قادر به استفاده از اکسیژن

نبودند، تکامل یافته و در حدود ۱/۵ میلیارد سال پیش ایجاد شده اند. ژنوم میتوکندری ۳۷ ژن از جمله ۲ ژنrRNA و 22 ژن tRNA ونیز 13 ژن پروتئین های درگیر در زیر واحد های زنجیره تنفسی میتوکندری که شامل زیر واحد های کمپلکس I(ND1,ND2,ND3,ND4,ND4L,ND5,ND6)زیرواحدکمپلکس III (Cytochrome B)، زیر واحد کمپلکس COXI, COXII IV(COXIII) و زیر واحدکمپلکس V(ATPase6 و ATPase8) را رمزگذاری می کند. همچنین به عنوان نیروگاه سلول در جهت فسفوریلاسیون اکسیداتیو (OXPHOS) و سنتز ATP نقش بسزایی دارد. این ژنوم شامل منطقه غیر کد نویسی به نام منطقه (D-loop) یا (D) که طول آن 1212 bp است و تکثیر ژنوم میتوکندری، از این منطقه آغاز می شود که در تکثیر و رونویسی از اهمیت بالایی برخوردار است[۴].

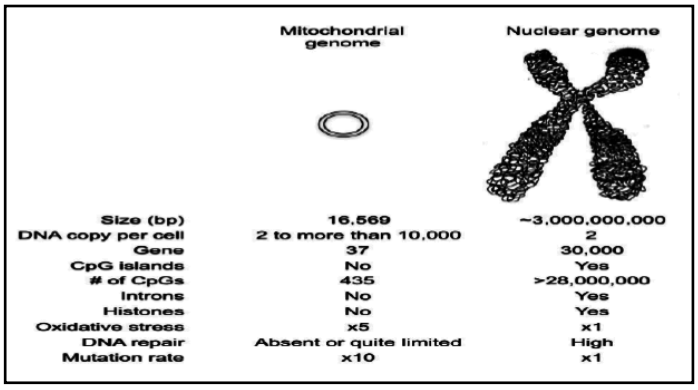
مقایسه ژنوم میتوکندری(mtDNA) با ژنوم هسته ای(nDNA)

ساختار ژنوم میتوکندری(mtDNA)، با ژنوم هسته (nDNA) کاملا متفاوت است. لذا برای بررسی اپی ژنتیکی از اهمیت ویژه ای برخوردار است. ژنوم میتوکندری فاقد ترانسپوزون (مانندLINE-1 وAlus) و دارای دی نوکلئوتیدهای CpG کمتری نسبت به DNA ژنوم هسته ای است. شکل(1-1) مقایسه ژنوم میتوکندری و ژنوم هسته ای را نشان می دهد. در ژنوم میتوکندری انسانی (mtDNA) سه پروموتر رونویسی وجود دارد:

پروموتر رشته سنگین 1 (HSP1) - امکان رونویسی از دو RNA ریبوزومی را فراهم می کند.

پروموتر رشته سنگین 2 (HSP2) –رونویسی قسمت باقی مانده رشته سنگین را انجام می دهد.

پروموتر رشته سبک (LSP) –امکان رونویسی از رشته سبک را فراهم می کند[۴].



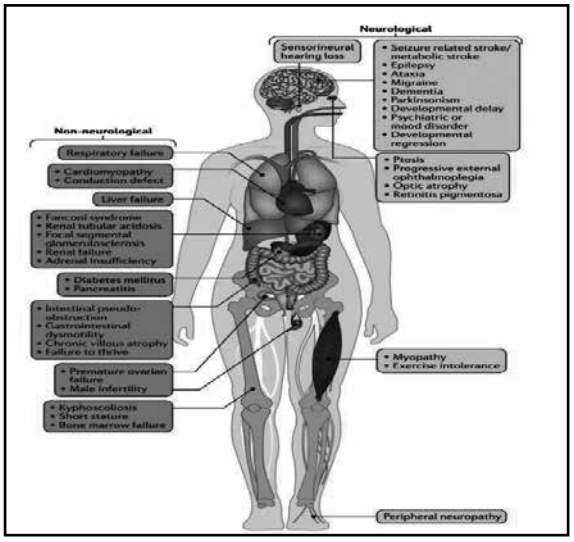
شکل ۱- مقایسه ژنوم میتوکندری و ژنوم هسته ای را نشان می دهد.

بیماری های میتوکندریایی

بیماری های میتوکندریایی گروهی از ناهنجاری های ژنتیکی هستند که با نقص در زنجیره فسفوریلاسیون اکسیداتیو روی می دهند، و جزو شایع ترین گروه از ناهنجاری های متابولیک ارثی و اختلالات عصبی ارثی به شمار می آیند. یکی از چالش های مهم بیماری های میتوکندریایی، تغییرات فنوتیپی متفاوت در بیماران که می تواند تشخیص بیماری را به تاخیر بیندازد. میتوکندری در مسیرهای متابولیکی گوناگون سلولی، همانند جمله فسفوریلاسیون اکسیداتیو، اکسیداسیون اسید های چرب، چرخه اوره، گلوکونئوژنز و کتو ژنزیس، ترموژنز، متابولیسم اسیدهای آمینه، متابولیسم لیپیدها و . . . نقش دارد. پاتوفیزیولوژی و ژنتیک بیماری های میتوکندریایی پیچیده است و شامل جهش های ژنتیکی در DNA میتوکندری (mtDNA) و DNA هسته ای (nDNA) است. منظور از ژنتیک پیچیده میتوکندری بدین معناست که بیماری های میتوکندریایی می توانند هرگونه الگوی وراثتی را داشته باشند. در بیماران مبتلا به جهش های mtDNA، حضور چندین ژنوم mtDNA در سلول های فرد، که اغلب منجر به مخلوطی از ژنوم های جهش یافته و وحشی با نام هتروپلاسمی می شوند. و با توجه به اینکه اکثر جهش های DNA میتوکندری پاتوژنیک(mtDNA) هتروپلاسمیک هستند، بنابراین مخلوطی از mtDNA جهش یافته و وحشی را همزمان می توان در داخل سلول های فرد مشاهده کنیم. بررسی های سلولی در بیماران مبتلا به بیماری های میتوکندری نشان می دهد که سطح mtDNA جهش یافته برای تعیین فنوتیپ سلولی و تعیین میزان نارسایی در کارکرد سلولی بسیار مهم می باشند. ازویژگی های بیماری های میتوکندریایی می توان به نقص اولیه در مسیر متابولیکی فسفوریلاسیون اکسیداتیو، آشکار شدن نشانگان بالینی با طیف گسترده در هر رده سنی، و درگیر شدن چند اندام یا چند نوع بافت باهم وهمزمان، و پیدایش بیماری در سیستم های چندگانه ای که به اندام ها با متابولیسم هوازی وابسته هستند، اشاره کرد[۱].

الگوریتم تشخیصی بیماری های میتوکندریایی

تشخیص سندرم ها و بیماری های میتوکندریایی و یا شناخت ویژگی های بالینی خاص می تواند به واکاوی ژنتیکی هدفمند کمک کنند. با تشخیص زود هنگام بیماران می توان از ابتلا و خطر احتمالی بیماری، در بین اعضای خانواده فرد بیمار اقدام کرد. آزمایشات بالینی برای تفسیر دقیق جهش های ژنتیکی جدید که با



شکل۲-تظاهرات بالینی بیماری های میتوکندریایی را نشان می دهد. این تظاهرات در بین بیماران متغیر است و می تواند شامل اختلالات کارکردی متفاوت در هر اندام یا بافت و یا اختلال در خصوصیات عصبی و غیرعصبی شوند. و اندام های گوناگون را درگیر کنند.

تکنیک توالی یابیNGS شناسایی می شوند، نقش بسیار مهمی دارند. بیشتر جهش های موجود در mtDNA، به جز جهش های تازه (جهش نقطه ای، حذف ها در مقیاس بزرگ)، می توانند با استفاده از توالی یابی mtDNA، که از خون و یا رسوب ادراری جدا شده اند، شناسایی شوند. در صورت عدم تشخیص، جهت بررسی های ژنتیکی می توان از روش های دیگری از جمله توالی یابی اگزوم برای تشخیص جهش nDNA یا آزمایش و بررسی بافت بالینی آسیب دیده استفاده کرد.

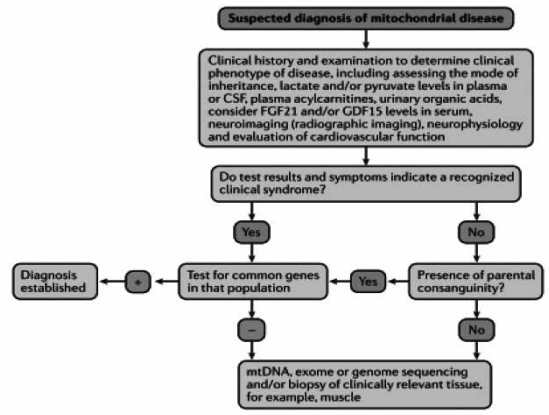
شاید بتوان با انجام توالی یابی اگزوم از روش تهاجمی انجام بیوپسی عضلات اسکلتی بی نیازشد، اما در برخی از موارد هنوز هم جهت تأیید آنالیز بیوشیمیایی و یا اثر جهش هایی با اهمیت ناشناخته، نیازمند به انجام بیوپسی است. بیوپسی عضلات اسکلتی بسیار کاربردی اند و می تواند برای بررسی آنالیزهای هیستوشیمیایی و بیوشیمیایی مورد استفاده قرار گیرد. هیستوشیمی عضلات اسکلتی و ارزیابی پی در پی سیتوکروم c اکسیداز (کمپلکس پیچیدهIV) و فعالیت های سوکسینات دهیدروژناز (کمپلکس پیچیده II) در تشخیص بیماری های میتوکندریایی افراد بالغ مبتلا مفید بوده و کاربردی می باشند. در واقع، ارزیابی کیفی فیبرهای عضلانی با نقص در کمپلکس IV، همراه با تاریخچه بالینی بیمار، غالبا می تواند مشکل اصلی ژنتیکی را نشان دهد.

یک روش تازه، ایمونوفلورسانس چهارگانه که با استفاده از آنتی بادی های برچسب دار فلورسانس علیه زیر واحد های کمپلکس های I-IV، مطرح شده که می تواند داده های دقیقی را مربوط به فراوانی نسبی کمپلکس هایI وIV نشان دهد و به تشخیص بیماری های میتوکندریایی کمک کند. درنتایج آنالیزهای بیوشیمیایی و هیستوشیمیایی، بررسی های ژنتیکی بیشتر شامل توالی یابی ژن های خاص، تجزیه و تحلیل پانل ژن ها (مانند پانل ژن کمپلکسI)، توالی یابی اگزوم یا توالی یابی کل ژنوم خواهد بود.

همچنین از نمونه بیوپسی پوست برای جداسازی فیبروبلاست ها در هنگام گرفتن نمونه عضلانی می توان استفاده کرد. فیبروبلاست های پوستی کشت شده گاهی می توانند کمبود اکسیداتیو فسفوریلاسیون را در عضله اسکلتی مشخص کنند و به عنوان منبعی در جهت تشخیص جهش های جدید بیماری زا کاربرد داشته باشند. زمانی که تشخیص بیماری در یک مورد شاخص صورت گرفت، انجام آزمایشات بستگان فرد بیمار، به روش بسیار کم تهاجمی و با استفاده از DNA نمونه های باکال، ادرار و خون انجام می شود[۱].

نقش ژن های هسته ای در ایجاد بیماری های میتوکندریایی

بیش از ۱۵۰۰ژن گوناگون هسته ای، پروتئین های میتوکندری را کدگذاری می کنند که نه تنها در فسفوریلاسیون اکسیداتیو بلکه در بسیاری از واکنش های دیگر میتوکندری دخیل هستند. افزایش تعداد جهش در این ژن ها سبب ایجاد بیماری های میتوکندری می شود که می توانند الگوهای توارث اتوزومی غالب، اتوزومی مغلوب و یا وابسته بهX داشته باشند. کارکرد معیوب میتوکندری، می تواند ناشی از ترجمه mtDNA تغییر یافته و یا ناشی از جهش در ژن های رمزگذاری شده، ترجمه و انتشار پروتئین های عامل، پروتئین های اصلاح شده



شکل۳- الگوریتم تشخیصی افراد مشکوک به بیماری های میتوکندریایی را نشان می دهد. تشخیص بیماری های میتوکندری بستگی به تاریخچه بیمار، علائم بالینی و آزمایشات آزمایشگاهی و ژنتیکی دارد[۱].

tRNA میتوکندری، آنزیم های پردازش mRNA میتوکندری، میتوکندری آمینوآسیل tRNA-سنتتاز، پروتئین های ریبوزومی میتوکندری باشد. سایر دلایل نقص ناشی از جهش های nDNA در عملکرد میتوکندری، می توان به آپوپتوز، چاپرون های میتوکندری و متابولیسم میتوکندری اشاره کرد.

درمان های هدفمند

مهار ترکیبات سمی

مهار ترکیبات سمی برای بهبود دوره درمان برخی از بیماری های میتوکندریایی، که در اثر انسداد متابولیکی به وجود می آیند، و منجر به تجمع ماده سمی می شوند، یکی از راهکارهای فارماکولوژیک به شمار می اید. برای نمونه درمان بیماری آنسفالوپاتی اتیلمالونیک توسط N-استیل سیستئین و مترونیدازول برای کاهش سطح بالای سولفید هیدروژن رامی توان نام برد. در واقع انسفالوپاتی اتیلمالونیک یک بیماری ویرانگر اتوزومال مغلوب است که فرد از دوران کودکی به آن مبتلا می شود و علت آن، ناشی از جهش در ژن ETHE1 است.

جایگزینی آنزیمی

درمان جایگزینی آنزیمی با موفقیت در چندین بیماری متابولیکی از جمله سندرم MNGIE، به عنوان اولین بیماری میتوکندریایی با این روش درمانی مورد استفاده قرار گرفته است. سندرم MNGIE به دلیل جهش از دست دادن عملکرد در ژن TYMP ایجاد می شود. این ژن تیمیدین فسفوریلاز را رمزگذاری می کند.

پیوند سلول های بنیادی آلوژنیک خون ساز

درمان با پیوند سلول های بنیادی خونساز آلوژنیک برای بازگرداندن فعالیت تیمیدین فسفوریلاز، باعث کاهش موثر سطح تیمیدین و دی اکسی یوریدین در خون شده و منجر به بهبود بیماران مبتلا به سندرم MNGIE می گردد.

مولکول تراپی

برای درمان برخی از بیماری های میتوکندریایی ناشی از کمبود آنزیم، می توان با تجویز آنزیم، برای حفظ تعادل بیوشیمیایی اقدام نمود. بر ای نمونه: استفاده از مکمل COQ در جهت ترمیم کمبود Primary CoQ در مسیر بیوسنتتیک. در واقع کمبود Primary CoQ شامل گروهی از نقایص ژنتیکی مسیر بیوسنتتیک CoQ محسوب می شود که با فنوتیپ های متغیر از جمله بیماری های میتوکندری زمان کودکی، انسفالونوفروپاتی با سندروم نفروتیک و آتاکسی مخچه ظاهر می گردد.

کوفاکتور درمانی

ویتامین B2 جزء اصلی ترین کوفاکتورهای فلاوین آدنین دینوکلئوتید (FAD) و مونونوکلئوتید فلاوین (FMN) به شمار می آید. گزارش داده شده که تجویز دوزهای بالا ویتامین B2 باعث بهبود علائم بیماری های میتوکندری ناشی از ژن های کدکننده پروتئین های وابسته به FMN یا FAD می شود، مانند NADH دهیدروژناز فلاوپروتئین1(NDUFV1) (زیر واحد اتصال دهنده FMN از مجموعهI)، فاکتور تحریک کننده آپوپتوز میتوکندریایی میتوکندری(AIFM1)، آسیل CoA عضو خانواده۹ دهیدروژناز میتوکندریایی(ACAD9) و زیرواحد سوکسینات دهیدروژناز فلاوپروتئین (SDHA)، احتمالا با بهبود عملکرد آنزیمی باقیمانده اند[۱].

کیفیت زندگی

(HRQOL) جزء شاخص های چند وجهی تندرستی است. و نمونه ای از تأثیرات ذهنی بیماری بر جنبه های گوناگون زندگی روزمره یک فرد، از جمله سلامت جسمی و روحی است. با توجه به اینکه محدودیت هایی در بررسی های و ارزیابی اثرات شاخص HRQOL در ایجاد بیماری های گوناگون میتوکندریایی در افراد بیمار تا به امروز وجود داشته، تصور می شود به جز عوامل اپی ژنتیکی، نقش شاخص HRQOL در ایجاد بیماری های میتوکندریایی در درجات گوناگون، بسیار مهم و تأثیر گذار است[۱].

تکنیک های اهدای میتوکندری

امروزه تعدادی از گزینه های تولید مثلی برای زنانی که دارای جهش mtDNA بیماری زا هستند، و آرزو می کنند خطر ابتلا بیماری به کودک به شدت کاهش یابد، وجود دارد. پیچیدگی در ژنتیک میتوکندری و این که همه گزینه های تولید مثلی برای هر زن مناسب نخواهد بود، ایجاب می کند که هم متخصصان میتوکندری و هم مشاورین قبل از باروری تصمیم گیری آگاهانه ای در جهت ارائه گزینه های خاص مشاوره ای به زوجین پیشنهاد دهند[۵].

برای آن دسته از زوج هایی که می خواهند فرزندشان از اصول قانون ژنتیک پیروی کند و ژنتیک را از هر دو والدین به ارث ببرند، گزینه های تولید مثلی مانند باردار شدن بدون مداخله پزشکی، آزمایشات قبل از تولد و تشخیص ژنتیکی قبل از پیوند را می توانند بکار گیرند. نکته مهم این است که این گزینه ها برای زنانی که تخمک های جهش یافته mtDNA با سطح پایین

دارند، مناسبتر است و برای زنانی که تخمک های جهش یافته mtDNA در سطح بالا تولید می کنند و حاوی مقادیر بالایی از جهش هستند، خطر ابتلا به بیماری های میتوکندریایی را کاهش نمی دهد.

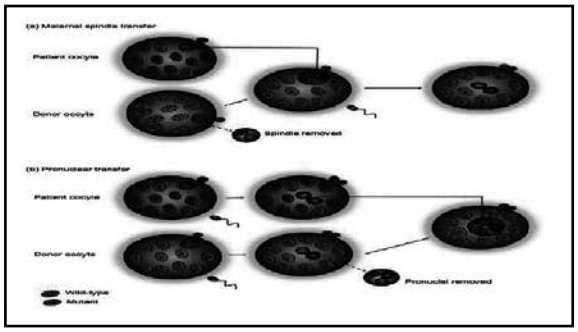
گزینه های جایگزین دیگر، که شامل فرزندخواندگی یا اهدای تخمک می باشد، از انتقال جهش و بیماریmtDNA جلوگیری می کند و خطر ابتلا به فرزند مبتلا را به طور کامل برطرف می نماید. در صورت انتخاب این گزینه کودک از نظر ژنتیکی با هر دو والدین ارتباطی نخواهد داشت. به تازگی اهدای میتوکندری به گزینه کاربردی دیگری تبدیل شده است. این زمانی است که برای گروه منتخبی از بیماران که در معرض خطر انتقال یک بیماری جدی میتوکندریایی هستند و امکان PGD برای آنها وجود ندارد، استفاده می شود. انتخاب این گزینه نسبت به گزینه های تولید مثل موجود دیگر، دارای اززیان های کمتری برخوردار است[۵].

روند اهدای میتوکندری شامل حذف ژنوم هسته ای از تخمکی (یا زایگوت) که حاوی mtDNA جهش یافته و انتقال آن به تخمک دهنده (یا زایگوت) با mtDNA از نوع وحشی است که فاقد ژنوم هسته ای می باشد. تخمک بازسازی شده (زایگوت) حاوی DNA هسته ای از والدین در نظر گرفته شده و mtDNA از یک اهدا کننده است، بدین معنی که کودک حاصل از نظر ژنتیکی وابسته به پدر و مادرخواهد بود، اما احتمال ابتلا به بیماری میتوکندریایی mtDNA بسیار کمتری خواهد داشت. ترکیبی از DNA سه نفر، یعنی DNA هسته ای مادر و پدر و mtD-NA دهنده، منجر به اصطلاح "سه فرزند والدین" شده است. این تکنیک اهدای میتوکندری ابداع شده، امروزه مورد استقبال بسیار زیادی قرار گرفته است[۵].

روش های جدید درمانی

تکثیر میتوکندری

درمان از راه تکثیر میتوکندری ها یک تلاش جبران کننده برای افزایش بیوژنتیک میتوکندری محسوب می شود، و احتمال دارد که در این روش با فعال شدن گیرنده پروکسیزوم پرولیفراتور(PPAR)، AMP فعال پروتئین کیناز (AMPK) یا فعال کنندهPPARγ1α (PGC1α)در مسیرهای وابسته درمانی بهبود یابند.



شکل٤- تکنیک های اهدای میتوکندری را نشان می دهد. اهدای میتوکندری شامل حذف ژنوم هسته ای از تخمک حاوی mtDNA جهش یافته و انتقال آن به تخمک دهندهmtDNA نوع وحشی است که فاقد ژنوم هسته ای است. تخمک بازسازی شده (زیگوت) حاوی DNA هسته ای والدین در نظر گرفته شده و mtDNA از یک تخمک دهنده می باشد. اهدای میتوکندری می تواند بین تخمک های نابود نشده انسان با استفاده از تکنیکی به نام (الف) انتقال دوک نخ ریسی مادر (MST) یا بین زایگوت های بارور شده انسان با استفاده از تکنیکی به نام (b) انتقال پیشرونده هسته (PNT) انجام شود.

میتوفاژی

در این روش درمانی هدف از اتوفاژی از بین بردن میتوکندری های معیوب (معروف به میتوفاژی) جهت تغییر سطح جهش های هتروپلاسمی mtDNA است.

هیپوکسی

روش درمانی امیدوار کننده ای است که از ناک اوت کردن (knockout) کل ژنوم در مقیاس بزرگ توسط تکنیک CRISPR-Cas9 حاصل شده است.

ژن درمانی

علاوه بر افزایش و شناخت تعداد عوامل و فاکتورهای دارویی گوناگون که به عنوان آنتی اکسیدان ها و تقویت کننده های زنجیره تنفسی محسوب می شوند، درمان های گوناگون ژنی از جمله ژن درمانی ویروسی (درمان با آدنو ویروس)، برای درمان بیماری های میتوکندریایی در حیوانات و بیماران مورد استفاده قرار می گیرند.

آزمایشات بالینی

اگرچه بسیاری از رویکردهای درمانی جدید برای بیماری های میتوکندری در حال پیشرفت و توسعه هستند اما در حال حاضر چندین روش درمانی رایج از طریق آزمایشات بالینی مورد استفاده قرار می گیرند[1].

Intervention	Mechanism of action	Syndrome	Status	Clinical trials registry identifier
MTP-131	Small peptide that stabilizes cardiolipin	Mitochondrial myopathy	Phase I/II randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple ascending-dose clinical study	NCT02367014
Cysteamine bitartrate delayed-release	Cystine-depleting agent	Childhood mitochondrial diseases	Phase II/III open-label, dose-escalation and long-term extension	NCT02023866 and NCT02473445
EPI-743	NADP dehydrogenase modulator	Leigh syndrome	Phase IIb randomized, placebo-controlled	NCT01721733
EPI-743	NADP dehydrogenase modulator	Children (2–11 years of age) with mitochondrial or metabolic diseases	Phase II randomized, placebo-controlled cross-over	NCT01642056
5 ALA and SFC	NADP dehydrogenase modulator	Mitochondrial diseases, mainly to cranial nerve symptoms	Phase II randomized, placebo-controlled	JMA-IIA00200
RTA 408	Activation of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 and inhibitor of nuclear factor-κB	Mitochondrial myopathy	Phase II randomized, placebo-controlled, double-blind, dose-escalation, and safety, efficacy and pharmacodynamics	NCT02255422
Bezafibrate	Peroxisome proliferator-activated receptor agonist to enhance mitochondrial biogenesis	Mitochondrial diseases	Phase II, open-label, non-randomized feasibility study	NCT02398201
Allogenic haematopoietic stem cell transplantation	Enhance thymidine phosphorylase activity	Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy	Phase I	NCT02427178
GS010	AAV–*MT-ND4* gene therapy	Leber hereditary optic neuropathy	Phase I	NCT02064569
L-Arginine (intravenous)	Nitric oxide donor for endothelial dysfunction	MELAS acute phase of stroke-like episodes	Phase II/III open-label, 2-year study	JMA-IIA00023
L-Arginine (oral)	Nitric oxide donor for endothelial dysfunction	MELAS interictal phase to prevent stroke-like episodes	Phase II/III open-label, 2-year study	JMA-IIA00025
Arginine and citrulline	Nitric oxide donor	MELAS syndrome	Phase II open-label	NCT01339494
Taurine	Taurine modification	MELAS syndrome	Phase II/III open-label	UMIN000011908
Pyruvate	NAD donor	MELAS and MELA syndromes	Phase II randomized, placebo-controlled	JMA-IIA00093
Idebenone	Synthetic analogue of coenzyme Q10, antioxidant	MELAS syndromes	Phase IIa double-blind, randomized, placebo-controlled	NCT00887562

جدول۱-آزمایشات بالینی متداول جهت درمان بیماری های میتوکندریایی را نشان می دهد.

منابع:

1-Wiesner RJ, Ruegg JC, Morano I (1992). «Counting target molecules by exponential polymerase chain reaction, copy number of mitochondrial DNA in rat tissues». Biochim Biophys Acta. 183 (2): 553–559.

2- Sutovsky, P. , et al. (Nov. 25, 1999). «Ubiquitin tag for sperm mitochondria». Nature 402 (6760): 371–372. doi:10.1038/46466

3- Vilà C, Savolainen P, Maldonado JE, and Amorin IR (13 June 1997). «Multiple and Ancient Origins of the Domestic Dog». Science 276 (5319): 1687–1689.

4- Coppedè, F., & Stoccoro, A. (2019). Mitoepigenetics and neurodegenerative diseases. Frontiers in endocrinology, 10, 86.

5- Craven, L., Murphy, J., Turnbull, D. M., Taylor, R. W., Gorman, G. S., & McFarland, R. (2018). Scientific and ethical issues in mitochondrial donation. The new bioethics, 24(1), 57-73.

6- Coppedè, F., & Stoccoro, A. (2019). Mitoepigenetics and neurodegenerative diseases. Frontiers in endocrinology, 10, 86.

ماهنامه تشخیص آزمایشگاهی را در فضای مجازی دنبال کنید:

@Tashkhis_Magazine

www.tashkhis.com

Tashkhis_Magazine

tashkhis magazine