

STRESZCZENIE

Zaburzenia funkcjonowania mitochondriów są przyczyną wielu chorób, które mogą być spowodowane przez mutacje zarówno w mitochondrialnym DNA, jak i w DNA jądrowym. W artykule opisane są najczęstsze choroby mitochondrialne, szczególnie te powodowane przez mutacje w genomie jądrowym, próby ich leczenia oraz możliwe sposoby zapobiegania przenoszeniu chorób powodowanych przez mutacje w mitochondrialnym DNA na następne pokolenia.

Mitochondria powstały w sposób bardziej skomplikowany niż dawniej przypuszczano. Na pewno nie było to ani połączenie dwóch prostych bakterii, ani bakterii z prakomórką eukariotyczną pozbawioną mitochondriów, lecz raczej ta komórka, do której wniknął przodek mitochondriów, już sama była efektem połączenia przynajmniej dwóch różnych bakterii [1]. Mitochondria są obecne praktycznie we wszystkich komórkach eukariotycznych. Ich kolisty mitochondrialny DNA (mtDNA) o wielkości 16569 par zasad koduje 37 produktów: 13 białek łańcucha oddechowego oraz 22 tRNA i 2 rRNA potrzebne do translacji. Mitochondria są dziedziczone wyłącznie po matce, w komórce jajowej jest około 100000 mitochondriów, w plemniku około 100 i po zapłodnieniu ojcowskie mitochondria są niszczone już około 3 podziału zarodka.

Jeśli sekwencja wszystkich cząsteczek mtDNA jest taka sama w danej komórce, sytuacja jest określana jako homoplazmia. Jeśli jednak część cząsteczek niesie mutację, a część nie, mamy do czynienia z heteroplazmią. Jeśli mutacje w mitochondrialnym DNA są obecne na dostatecznie wysokim poziomie w danej komórce czy tkance, mogą doprowadzić do zaburzenia funkcjonowania mitochondriów, co z kolei daje objawy takie jak osłabienie mięśni, ślepota, głuchota itp. [2].

Ogromna większość z ok. 1500 białek niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania mitochondrium kodowana jest przez genom jądrowy, syntetyzowana na terenie cytoplazmy i następnie transportowana do wnętrza organelum [3]. Ponieważ funkcjonowanie mitochondrium znajduje się pod kontrolą dwóch genomów, mutacje zarówno w mtDNA, jak i nDNA mogą być przyczyną chorób mitochondrialnych.

Współczesna definicja chorób mitochondrialnych obejmuje schorzenia wynikające z nieprawidłowego funkcjonowania łańcucha oddechowego. Jest to heterogenna grupa zwykle wielonarządowych zaburzeń, dla których wiek zachorowania waha się od niemowlęcego do dojrzałego, a spektrum objawów klinicznych jest silnie zróżnicowane. Zmiany dotyczą głównie tkanek postmitotycznych o wysokim zapotrzebowaniu energetycznym, takich jak tkanka mięśniowa i nerwowa. Według danych epidemiologicznych przynajmniej 1 na 5000 osób poniżej 65 roku życia cierpi lub jest obciążona ryzykiem zachorowania na chorobę mitochondrialną w przyszłości, co sytuuje te choroby w grupie najczęstszych zaburzeń genetycznych [2,4].

Dotychczas opisano wiele genów jądrowych, których produkty są niezbędne do prawidłowego przebiegu fosforylacji oksydacyjnej. Kodują one między innymi podjednostki kompleksów łańcucha oddechowego, w tym wszystkie podjednostki kompleksu II. Produkty genów jądrowych są także odpowiedzialne za prawidłowe składanie kompleksów, np. białka składające kompleks IV – *SURF1*, *SCO1*, *SCO2*, *COX10* [5,6]. Ważną grupę stanowią również geny jądrowe kodujące produkty białkowe uczestniczące w replikacji i utrzymaniu stabilności genomu mitochondrialnego. Mutacje tych genów mogą być przyczyną wtórnych defektów mtDNA, przede wszystkim licznych delecji (wiele klas cząsteczek mitochondrialnego DNA, każda z delecją

Agnieszka Piotrowska¹

Elona Jankauskaitė¹

Ewa Bartnik^{1,2,✉}

¹Institut Genetyki i Biotechnologii, Wydział Biologii Uniwersytetu Warszawskiego

²Institut Biochemii i Biofizyki PAN, Warszawa

✉Institut Biochemii i Biofizyki PAN, ul. Pawińskiego 5a, 02-106 Warszawa; tel.:(22) 592 22 47, e-mail: ebartnik@igib.uw.edu.pl

Artykuł otrzymano 13 maja 2016 r.
Artykuł zaakceptowano 19 maja 2016 r.

Słowa kluczowe: mitochondrialny DNA, choroby mitochondrialne

Podziękowania: Praca była częściowo finansowana z projektu NCN 2014/15/B/NZ2/02272.

innego rozmiaru) i deplecji (ogólne obniżenie liczby kopii mtDNA). Są one przyczyną chorób mitochondrialnych o dziedziczeniu autosomalnym, wynikających z zaburzenia jądrowo-mitochondrialnej komunikacji międzygenomowej [7,8]. Do wspomnianej grupy należą geny jądrowe, których produkty są bezpośrednio zaangażowane w proces replikacji mtDNA, takie jak polimeraza γ (geny *POLG* i *POLG2*), jedyna znana polimeraza DNA funkcjonująca w ludzkich mitochondriach, czy helikaza TWINKLE (*C10orf2*), rozwijająca dwuniciowy DNA podczas replikacji [9-11]. Również zakłócenie równowagi puli deoksyrybonukleotydów może zaburzać stabilność genomu mitochondrialnego. Geny, których produkty są zaangażowane w syntezę wolnych nukleotydów, niezbędnych do replikacji i naprawy DNA, to m.in. mała podjednostka reduktazy rybonukleotydowej p53R2 (*RRM2B*), która jest odpowiedzialna za syntezę nukleotydów *de novo*, izoforma 2 kinazy tymidynowej (*TK2*) i kinaza deoksyguanozyny (*DGUOK*), zaangażowane w syntezę dNTP w szlaku odzysku [12,13]. Regulacja puli wolnych nukleotydów jest również istotnym aspektem utrzymania stabilności genomu mitochondrialnego. Mutacje w genie jądrowym kodującym fosforylase tymidynową (*TYMP*), będącą enzymem katabolicznym, również mogą być przyczyną choroby mitochondrialnej [14]. Podobnie, mutacje genów przenośników mitochondrialnych odpowiadających za transport metabolitów do i z mitochondrium, takich jak translokator nukleotydów adeninowych ANT1 (*SLC25A4*) odpowiedzialny za import ADP i eksport ATP, mogą zaburzać powstawanie energii w mitochondrium [15]. Znane są również inne czynniki, które wpływają na funkcjonowanie łańcucha oddechowego, jednak mechanizm ich działania pozostaje niejasny. Mutacje genu kodującego podjednostkę specyficzną względem ADP syntetazy bursztynilo-CoA (*SUCLA2*), jednego z enzymów cyklu Krebsa, prowadzą nie tylko do akumulacji kwasu metylomalonowego i metylocytrynianu, ale również, co zaskakujące, do deplecji mitochondrialnego DNA [16].

Choroby mitochondrialne spowodowane mutacjami w nDNA stanowią duże wyzwanie dla diagnostyki klinicznej i molekularnej. Dzieje się tak, ponieważ wiele objawów jest wspólnych dla różnych zespołów chorobowych. Dodatkowo, ta sama choroba może być spowodowana przez mutacje w różnych genach jądrowych i na odwrót, fenotyp pacjentów z tą samą mutacją może się znacząco różnić. Ponadto, w większości przypadków chorób mitochondrialnych obserwuje się szeroki wachlarz często niespecyficznych objawów, które mogą obejmować wiele tkanek i narządów jednocześnie. Izolowane zaburzenia z objawami ograniczonymi do jednej tkanki są bardzo rzadkie [7,17,18]. Zestawienie najczęstszych chorób mitochondrialnych spowodowanych mutacjami w genach jądrowych wraz z ich objawami oraz możliwym podłożem molekularnym, pierwotnym jądrowym i wtórnym mitochondrialnym, przedstawiono w tabeli 1.

Znanych jest obecnie kilkaset mutacji w mitochondrialnym DNA. Mogą być obecne zarówno w genach kodujących białka, jak i RNA. Ich efekty końcowe dają różnorodne objawy, przede wszystkim ze strony układu nerwowego i mięśniowego.

Choroby powodowane przez mutacje w mitochondrialnym DNA w ogromnej większości przypadków dają bardzo różne objawy, nawet u członków tej samej rodziny. Pokróćce wynika to z kombinacji dwóch zjawisk. Po pierwsze, choć w komórce jajowej jest bardzo duża liczba mitochondriów, we wczesnym stadium rozwoju oocytu jest ich bardzo mało. Jeśli kobieta jest chora na chorobę mitochondrialną, jest nie do przewidzenia jak wiele zmutowanego mitochondrialnego DNA znajdzie się w oocytach, a także jak będzie segregował do różnych tkanek w czasie embriogenezy. Tak więc zazwyczaj nie jest się w stanie przewidzieć jak chore będą dzieci kobiety dotkniętej chorobą mitochondrialną.

W przypadku mutacji w genach jądrowych poradnictwo genetyczne jest takie jak dla innych chorób. Istnieje też możliwość przeprowadzenia diagnostyki prenatalnej lub preimplantacyjnej.

W przypadku chorób powodowanych przez mutacje w mitochondrialnym DNA, stosowane od dawna metody badań prenatalnych i preimplantacyjnych poprawiają szanse na urodzenie zdrowego dziecka. Są stosowane, bo była to w zasadzie jedyna metoda zwiększająca szansę posiadania zdrowych dzieci przez kobietę z chorobą mitochondrialną. Jednak badania prenatalne nie zawsze dają wynik gwarantujący, że dziecko będzie zdrowe, ponieważ heteroplazmia jest różna w różnych tkankach. Badania preimplantacyjne po zapłodnieniu *in vitro* uważane są za bardziej wiarygodne, jednak z 8 dzieci urodzonych po takich badaniach jedno dziecko, mimo dobrego wyniku badania preimplantacyjnego, było obciążone chorobą mitochondrialną [19].

Opracowano technikę mogącą pozwolić na to by kobieta cierpiąca na chorobę mitochondrialną nie przekazywała jej swoim dzieciom. Komórka jajowa takiej kobiety ma posłużyć jako dawca jądra komórkowego, które by przenoszono do pozbawionej jądra komórki jajowej dawczyni, a następnie zapładniano *in vitro* i implantowano zarodek kobiecie z chorobą mitochondrialną. Badania *in vitro* i na małpach były obiecujące. W Wielkiej Brytanii po konsultacjach społecznych przeprowadzonych przez Nuffield Council on Bioethics [20] obie izby brytyjskiego Parlamentu pozwoliły na taką procedurę, choć każdorazowo jej przeprowadzenie (dotychczas nie było takich przypadków) wymaga odrębnego zezwolenia. Drugim krajem, w którym rozważa się wprowadzenie tego typu rozwiązania, są Stany Zjednoczone, ale tam jest to nadal w stadium dyskusji. Poruszane jest m.in. zagadnienie, że może należałoby implantować tylko zarodki męskie, bo nie przekażą one dalej mitochondriów. Rozważany jest też status dawczyni komórki jajowej (druga matka? trzeci rodzic? choć jest to raczej nieodpowiednie, bo dostarczanych jest tylko kilkadziesiąt genów) [20].

Prawdziwą terapię genową zapobiegającą przekazywaniu chorób mitochondrialnych zastosowano dotychczas tylko u myszy. Za pomocą redagowania genomu mitochondrialnego stosując technikę TALEN udało się usunąć mutacje w mitochondrialnym DNA w komórkach jajowych [21].

Tabela 1. Zestawienie najczęstszych chorób mitochondrialnych spowodowanych mutacjami w genach jądrowych.

Typ dziedziczenia: mt – mitochondrialny, ar – autosomalny recesywny, ad – autosomalny dominujący, X – w sprzężeniu z chromosomem X

Choroba	Wiek zachorowania	Objawy	Defekt mtDNA	Mutacje w genach jądrowych	Typ dziedziczenia
zespoły związane z PEO ¹	między 18 a 40 rokiem życia	ptoza (opadanie powiek), oftalmoplegia (porażenie mięśni gałki ocznej), miopatia, kardiomiopatia, ataksja czuciowa, neuropatia obwodowa, niedosłuch odbiorczy, zaćma, hipogonadyzm, dysfagia (trudności w polykaniu), dysfonia (zaburzenie napięcia mięśni krtani), rabdomioliza, zaburzenia psychiczne (np. depresja)	pojedyncze (przypadki sporadyczne) lub liczne delecje (wtórne)	<i>POLG, POLG2, C10orf2, SLC25A4, RRM2B</i>	ar, ad
MNGIE ²	między 20 a 50 rokiem życia	ptoza, PEO, zaburzenia perystaltyki układu pokarmowego, mdłości, wymioty po posiłku, refluks żołądkowo-przełykowy, dysfagia, biegunka, wzdęcia, bóle brzucha, charłactwo (wyniszczenie organizmu, zanik tkanki tłuszczowej i mięśni szkieletowych), neuropatia obwodowa, miopatia, leukoencefalopatia (zmiany w istocie białej), marskość wątroby, anemia, niedosłuch odbiorczy, niskorosłość, zaburzenia czynności pęcherza moczowego, przerost komór serca	liczne delecje i deplecja (wtórne)	<i>TYMP, POLG</i>	ar
neuropatie z ataksją (np. SANDO ³)	zróżnicowany	zaburzenia oddychania, oczopląs, ataksja, dystonia, hipotonia, neuropatia, zaburzenia mowy, oftalmoplegia, miopatia, drgawki, migreny, utrata słuchu, encefalopatia	liczne delecje i/lub deplecja (wtórne)	<i>POLG, C10orf2</i>	ar
zespół Alpersa-Huttenlochera	między 2 a 4 rokiem życia	postępująca encefalopatia, padaczka lekooporna, opóźnienie rozwoju psychoruchowego, neuropatia, niewydolność wątroby, hipotonia i regresja rozwoju, ataksja, niedowład spastyczny, epizody udaropodobne, arefleksja (całkowite zniesienie odruchów), choreoatetoz (ruchy mimowolne), oczopląs, depresja, korowa utrata wzroku, niedosłuch odbiorczy	deplecja (wtórna)	<i>POLG</i>	ar, X
zespół Leigha	wiek niemowlęcy lub dziecięcy	zmiany w pniu mózgu i/lub jądrach podstawy, zaburzenia oddychania, oczopląs, ataksja, dystonia, hipotonia, zanik nerwu wzrokowego, regresja rozwoju przedzielona okresami poprawy	mutacje punktowe (pierwotne)	<i>NDUFS2*, SDH**, SURF1, COX10</i>	mt, ar, X
encefalo-miopatyczny zespół deplecyjny	pierwsze miesiące życia	hipotonia, kwasica mleczanowa, brak prawidłowego rozwoju, tubulopatia, mikrocefalia, niedosłuch odbiorczy, zanik mięśni, opóźnienie rozwoju psychoruchowego, niewydolność oddechowa, infekcje dolnych dróg oddechowych, postępująca skolioza lub kifoza, dystonia lub płasawica, trudności w karmieniu, refluks żołądkowo-przełykowy	deplecja (wtórna)	<i>RRM2B, SUCLA2</i>	ar
deplecyjny zespół mózgowo-wątrobowy	pierwsze miesiące życia	kwasica mleczanowa, hipoglikemia, zaburzenie czynności wątroby i układu nerwowego, miopatia, regresja rozwoju, oczopląs obrotowy, niewydolność wątroby z cholestazą (zatrzymaniem żółci), wodobrzusze	deplecja (wtórna)	<i>DGUOK</i>	ar

¹postępująca zewnętrzna oftalmoplegia (PEO, ang. *progressive external ophthalmoplegia*);

²mitochondrialna encefalopatia dotycząca układu nerwowego, żołądka i jelit (MNGIE, ang. *mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy*);

³ataksja czuciowa, neuropatia, zaburzenia mowy i oftalmoplegia (SANDO, ang. *sensory ataxia, neuropathy, dysarthria and ophthalmoparesis*); *podjednostka kompleksu I łańcucha oddechowego; **podjednostka kompleksu II łańcucha oddechowego

Dostępne terapie chorób mitochondrialnych o podłożu jądrowym, podobnie jak w przypadku tych o podłożu mitochondrialnym, są niewystarczające i na ogół ograniczają się do doraźnego łagodzenia objawów, jak np. rehabilitacja ogólnousprawniająca, suplementacja antyoksydantów i witamin, leki farmakologiczne (np. przeciwdrgawkowe) czy hemodializy. Przy zaawansowanej chorobie lub przy dużym nasileniu objawów rozważa się interwencję chirurgiczną, taką jak korekcja powiek u pacjentów z ptozą czy implanty ślimakowe u pacjentów z zaburzeniem słuchu. Obecnie nie istnieje żadne leczenie przyczynowe chorób mitochondrialnych. Allogeniczny przeszczep szpiku kostnego jako jedyny umożliwia trwale przywrócenie częściowej aktywności fosforylasy tymidynowej i obniżenie stężenia nukleotydów w osoczu krwi u pacjentów cierpiących na mitochondrialną encefalopatię dotyczącą układu nerwowego, żołądka i jelit (MNGIE). Przeszczep szpiku kostnego w terapii MNGIE nie należy do rutynowego postępowania, w związku z tym jest na ogół oferowany pacjentom, których stan jest bardzo poważny. Ze względu na wysokie ryzyko powikłań i śmierci przeszczep szpiku nie jest stosowany u pacjentów w stosunkowo dobrej kondycji, którzy potencjalnie mogliby lepiej znieść obciążenie organizmu wynikające z zastosowania terapii eksperymentalnej [22-24].

Inne problemy stwarza bardzo nietypowa choroba mitochondrialna, jedna z najstarszych mających nazwę, opisana jeszcze w XIX wieku przez niemieckiego okulistę Teodora Lebera neuropatia wzrokowa Lebera [25]. 90-95% przypadków jest powodowanych przez 3 różne mutacje w genach kodujących podjednostki kompleksu I [26]. W odróżnieniu od ogromnej większości chorób mitochondrialnych, w których obraz choroby zależy od procentu zmutowanego mitochondrialnego DNA i tkanki, w której zostanie przekroczony pewien dopuszczalny, niezaburzający funkcjonowania poziom mutacji, w olbrzymiej większości przypadków tej choroby wszystkie tkanki zawierają 100% zmutowanego DNA, a efekty mutacji stwierdza się tylko w pewnej grupie komórek nerwu wzrokowego. Co więcej, z nieokreślonych do końca powodów, mutacja jest warunkiem koniecznym, ale niewystarczającym – choruje około 50% mężczyzn i około 10% kobiet. Nie do końca jest jasne co powoduje ograniczenie efektów choroby tylko do jednej tkanki. Nie jest też jasne jaki wpływ mają na to np. hormony męskie i żeńskie.

Dla tej choroby badania prenatalne/preimplantacyjne nie mają zastosowania, ponieważ nie ma w zasadzie możliwości by jakkolwiek zarodek nie miał wysokiego poziomu zmutowanego mitochondrialnego DNA. O ile dla innych chorób powodowanych przez mutacje w mitochondrialnym DNA nie ma znanych sposobów leczenia, o tyle dla neuropatii Lebera odniesiono pewne sukcesy stosując syntetyczny związek, nieco podobny do ubichinonu, zwany idebenonem. Nie jest to cudowny lek, jednak ponieważ nie istnieje żadna alternatywna terapia (myśli się o terapii genowej, ale jest to technicznie dużo trudniejsze) nawet umiarkowane efekty można uznać za sukces [27].

PIŚMIENNICTWO

- Pittis AA, Gabaldon T (2016) Late acquisition of mitochondria by a host with chimaeric prokaryotic ancestry. *Nature* 531: 101-105
- Greaves LC, Reeve AK, Taylor RW, Turnbull DM (2012) Mitochondrial DNA and disease. *J Pathol* 226: 274-286
- Spinazzola A, Zeviani M (2007) Disorders of nuclear-mitochondrial intergenomic communication. *Biosci Rep* 27: 39-51
- Schon EA, DiMauro S, Hirano M (2012) Human mitochondrial DNA: roles of inherited and somatic mutations. *Nat Rev Genet* 13: 878-890
- Chinnery PF, Schon EA (2003) Mitochondria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74: 1188-1199
- Chinnery PF, Hudson G (2013) Mitochondrial genetics. *Br Med Bull* 106: 135-159
- Copeland WC (2008) Inherited mitochondrial diseases of DNA replication. *Annu Rev Med* 59: 131-146
- Mao C, Holt IJ (2009) Clinical and molecular aspects of diseases of mitochondrial DNA instability. *Chang Gung Med J* 32: 354-369
- Sen D, Nandakumar D, Tang GQ, Patel SS (2012) Human mitochondrial DNA helicase TWINKLE is both an unwinding and annealing helicase. *J Biol Chem* 287: 14545-14556
- Stumpf JD, Saneto RP, Copeland WC (2013) Clinical and molecular features of POLG-related mitochondrial disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 5: a011395
- Kaliszewska M, Kruszewski J, Kierdaszuk B, Kostera-Pruszczyk A, Nojszewska M, Lusakowska A, Vizuela J, Sabat D, Lutyk D, Lower M, Piekutowska-Abramczuk D, Kaniak-Golik A, Pronicka E, Kaminska A, Bartnik E, Golik P, Tonska K. (2015) Yeast model analysis of novel polymerase gamma variants found in patients with autosomal recessive mitochondrial disease. *Hum Genet* 134: 951-966
- Mathews CK, Song S (2007) Maintaining precursor pools for mitochondrial DNA replication. *FASEB J* 21: 2294-2303
- Rampazzo C, Miazzi C, Franzolin E, Pontarin G, Ferraro P, Frangini M, Reichard P, Bianchi V (2010) Regulation by degradation, a cellular defense against deoxyribonucleotide pool imbalances. *Mutat Res* 703: 2-10
- Bakker JA, Schlessner P, Smeets HJ, Francois B, Bierau J (2010) Biochemical abnormalities in a patient with thymidine phosphorylase deficiency with fatal outcome. *J Inher Metab Dis* 33 Suppl 3: S139-143
- Sharer JD (2005) The adenine nucleotide translocase type 1 (ANT1): a new factor in mitochondrial disease. *IUBMB Life* 57: 607-614
- Chinnery PF (2007) Mutations in SUCLA2: a tandem ride back to the Krebs cycle. *Brain* 130: 606-609
- Di Donato S (2009) Multisystem manifestations of mitochondrial disorders. *J Neurol* 256: 693-710
- El-Hattab AW, Scaglia F (2013) Mitochondrial DNA depletion syndromes: review and updates of genetic basis, manifestations, and therapeutic options. *Neurotherapeutics* 10: 186-198
- Mitalipov S, Amato P, Parry S, Falk MJ (2014) Limitations of preimplantation genetic diagnosis for mitochondrial DNA diseases. *Cell Reports* 7: 935-937
- Nuffield Council on Bioethics. Novel techniques for the prevention of mitochondrial DNA disorders: an ethical review. nuffieldbioethics.org/project/mitochondrial-dna-disorders
- Reddy P, Ocampo A, Suzuki K, Luo J, Bacman SR, Williams SL, Sugawara A, Okamura D, Tsunekawa Y, Wu J, Lam D, Xiong X, Montserrat N, Esteban CR, Liu GH, Sancho-Martinez I, Manau D, Civico S, Cardellach F, Del Mar O'Callaghan M, Campistol J, Zhao H, Campistol JM, Moraes CT, Izpisua Belmonte JC (2015) Selective elimination of mitochondrial mutations in the germline by genome editing. *Cell* 161: 459-469
- Hirano M, Marti R, Casali C, Tadesse S, Uldrick T, Fine B, Escolar DM, Valentino ML, Nishino I, Hesdorffer C, Schwartz J, Hawks RG, Martone DL, Cairo MS, DiMauro S, Stanzani M, Garvin JH Jr, Savage DG (2006) Allogeneic stem cell transplantation corrects biochemical derangements in MNGIE. *Neurology* 67: 1458-1460

23. McFarland R, Turnbull DM (2009) Batteries not included: diagnosis and management of mitochondrial disease. *J Intern Med* 265: 210-228
24. Parikh S, Saneto R, Falk MJ, Anselm I, Cohen BH, Haas R, Medicine Society TM (2009) A modern approach to the treatment of mitochondrial disease. *Curr Treat Options Neurol* 11: 414-430
25. Piotrowska A, Korwin M, Bartnik E, Tońska K (2015) Leber hereditary optic neuropathy - historical report in comparison with the current knowledge. *Gene* 555: 41-49
26. Tońska K, Kodroń A, Bartnik E (2010) Genotype-phenotype correlations in Leber hereditary optic neuropathy. *Biochim Biophys Acta* 1797: 1119-1123
27. Gueven N, Faldu D (2013) Therapeutic strategies for Leber's hereditary optic neuropathy: A current update. *Intractable Rare Dis Res* 2: 130-135

Mitochondrial diseases

Agnieszka Piotrowska¹, Elona Jankauskaitė¹, Ewa Bartnik^{1,2,✉}

¹Institute of Genetics and Biotechnology, Faculty of Biology, University of Warsaw, 5a Pawińskiego St., 02-106 Warsaw, Poland

²Institute of Biochemistry and Biophysics Polish Academy of Sciences, 5a Pawińskiego St., 02-106 Warsaw, Poland

✉e-mail:ebartnik@igib.uw.edu.pl

Key words: mitochondrial DNA, mitochondrial diseases

ABSTRACT

Perturbations of mitochondrial function, which may be caused by mutations in both nuclear and mitochondrial DNA, cause many human diseases. We describe the most frequent mitochondrial diseases, especially those caused by mutations in the nuclear genome, attempts to treat these diseases and possible ways of preventing the transmission of diseases caused by mutations in mitochondrial DNA to successive generations.