

# CHAPITRE e18

## ADN mitochondrial, caractères héréditaires et maladies

Karl Skorecki  
Hanna Mandel

### INTRODUCTION

Les *mitochondries* sont des organites cytoplasmiques dont la principale fonction est de générer de l'ATP par le biais d'une phosphorylation oxydative dans des conditions aérobies. Ce processus est assuré par la chaîne de transport des électrons (CTE) dite aussi chaîne respiratoire, les complexes enzymatiques multiprotéiques I à V et les deux transporteurs d'électrons que sont la co-enzyme Q (CoQ) et le cytochrome *c*. Les mitochondries jouent également un rôle essentiel dans d'autres processus cellulaires comme l'apoptose (mort cellulaire programmée) et d'autres fonctions spécifiques de certains types cellulaires (Tableau e18-1). L'efficacité de la CTE mitochondriale dans la production d'ATP constitue un déterminant majeur de l'équilibre énergétique et de la thermogenèse du corps entier. De plus, les mitochondries représentent la première source de dérivés réactifs de l'oxygène (DRO), dont la vitesse de production est aussi liée au couplage de la production d'ATP avec la consommation d'oxygène. Connaissant le rôle central de la phosphorylation oxydative dans les activités normales de presque toutes les cellules, il n'est pas surprenant qu'un dysfonctionnement mitochondrial puisse affecter presque tous les systèmes organiques (Figure e18-1). Par conséquent, les médecins de différentes spécialités peuvent rencontrer des patients souffrant de maladies mitochondriales et doivent connaître l'existence et les caractéristiques de ces pathologies.

L'activité intégrée d'environ 1 500 produits géniques est nécessaire pour la biogenèse, la fonction et l'intégrité mitochondriale normale. La plupart de ces produits sont codés par des gènes nucléaires et suivent donc les règles et les profils de la transmission héréditaire du génome nucléaire (voir Chapitre 63). Ces protéines codées par le noyau sont synthétisées dans le cytoplasme de la cellule et importées sur leur lieu d'activité dans les mitochondries via un processus bio-

chimique complexe. Par ailleurs, les mitochondries ont leur propre génome, constitué de nombreuses copies (polyploïdie) par mitochondrie d'une molécule d'ADN mitochondrial (ADNmt) double brin circulaire comptant 16 569 nucléotides. Cette séquence contient un total de 37 gènes, dont 13 codent des composants protéiques mitochondriaux de la CTE. Les 24 gènes restant codent, pour 22 d'entre eux, des ARNt, et pour deux d'entre eux, des ARNr, ces 24 ARN étant dédiés au processus de traduction des 13 protéines mitochondriales. Ce contrôle génétique double de la fonction mitochondriale résulte en des profils de transmission héréditaire particuliers et difficiles à diagnostiquer. Ce chapitre se concentre sur les caractères et les maladies héréditaires liés aux composants de l'ADNmt du contrôle génétique double de la fonction mitochondriale. Le lecteur se référera aux chapitres 63 et 387 pour les maladies mitochondriales issues de mutations dans le génome nucléaire. Ces mutations sont : 1) des mutations du génome nucléaire qui perturbent l'intégrité du génome mitochondrial lui-même (délétion et syndrome de déplétion de l'ADNmt) ; 2) des mutations dans des gènes nucléaires qui codent des composants structurels ou des facteurs d'assemblage des complexes de la phosphorylation oxydative ; 3) des mutations dans des gènes nucléaires qui codent des protéines indirectement liées à la phosphorylation oxydative.

### STRUCTURE ET FONCTION DE L'ADN MITOCHONDRIAL

En raison de sa structure circulaire et de sa localisation extranucléaire, les mécanismes de réplication et de transcription de l'ADNmt diffèrent de ceux qui concernent le génome nucléaire, dont la compaction et la structure nucléosomique sont plus complexes. Comme on l'a déjà indiqué, chaque mitochondrie contient plusieurs copies d'ADNmt ; par ailleurs, le nombre de mitochondries peut varier au cours de la vie de chaque cellule via des processus de fission, fusion et biogenèse de mitochondries. Par conséquent, le nombre de copies de l'ADNmt n'est pas parfaitement coordonné avec le cycle cellulaire. De grandes différences dans le nombre de copies de l'ADNmt sont donc observées entre les différents types cellulaires et tissus, ainsi qu'au cours de la vie d'une cellule. Une autre caractéristique importante de la réplication de l'ADNmt est une forte diminution de la rigueur de la relecture sur épreuve et de la correction des erreurs lors de la réplication, dont découle un plus haut degré de variabilité dans la séquence, comparé avec le génome nucléaire. Cette limitation de la fidélité est due à la présence d'une réplicase, la polymérase  $\gamma$ , qui est entièrement responsable à la fois de la réplication de l'ADN et de la réparation chez la mitochondrie. Certaines de ces séquences variantes sont des polymorphismes silencieux, n'ayant pas le potentiel pour entraîner des effets phénotypiques ou pathogènes, tandis que d'autres constituent des mutations pathogènes.

En ce qui concerne la transcription, son initiation peut se produire sur les deux brins puis elle donne un ARN précurseur polycistronique dépourvu d'introns, qui subit ensuite une maturation pour produire les 13 ARNm, les 22 ARNt et les 2 ARNr. Les 37 gènes portés par l'ADNmt occupent 93 p. 100 des 16 569 nucléotides de l'ADNmt et constituent la *région codante*. La *région régulatrice* est composée d'environ 1,1 kb (kilobase) d'ADN non codant que l'on pense jouer un rôle majeur dans l'initiation de la réplication et de la transcription. Le taux de mutations est considérablement plus élevé dans la région régulatrice, qui contient une boucle de déplacement, ou boucle D, laquelle renferme deux régions hypervariables adjacentes (HVR-I et HVR-II) qui donnent naissance à une grande variabilité interindividuelle dans la population humaine. En effet, les variations de séquences au niveau des régions codante et régulatrice de l'ADNmt sont plus importantes à travers des populations géographiquement définies que ne le sont les variations de séquence dans le génome nucléaire. Des combinaisons de ces séquences variantes définissent les haplotypes et les haplogroupes (grands groupes d'haplotypes) de l'ADNmt utilisés en phylogéographie. De plus en plus de preuves soutiennent l'idée que des différences dans ces haplotypes ont une portée médicale pour ce qui est de la prédisposition à des maladies fréquentes. Les précédentes caractéristiques structurelles et fonctionnelles de l'ADNmt donnent à penser que la transmission phénotypique et les profils pathologiques des maladies liées aux variations et aux mutations de l'ADNmt devraient être nettement

### TABLEAU e18-1 Fonctions des mitochondries.

#### Communes à tous les types cellulaires et tissulaires

Phosphorylation oxydative

Apoptose (mort cellulaire programmée)

#### Spécifiques de certains types cellulaires et tissulaires

Métabolisme du cholestérol

Métabolisme des acides organiques et des acides aminés

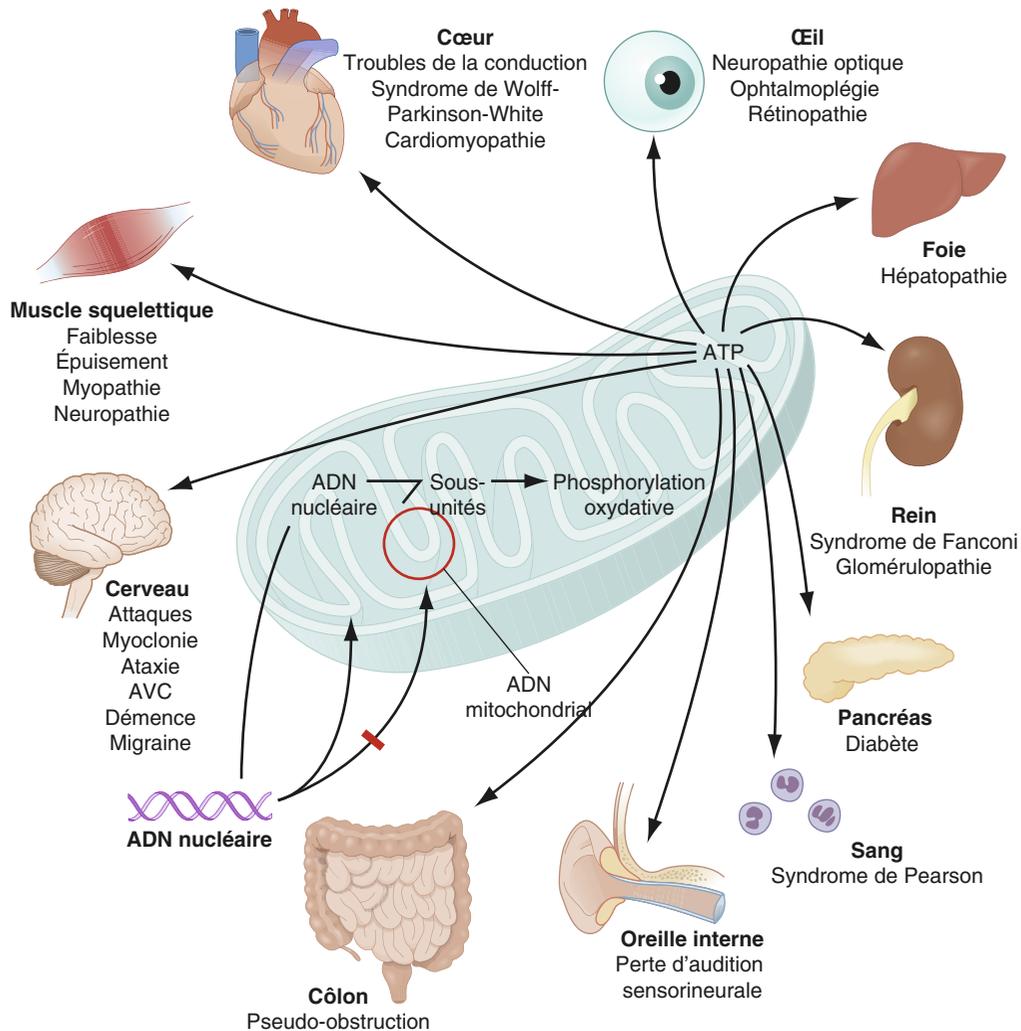
$\beta$ -Oxydation des acides gras

Synthèse des stéroïdes sexuels

Synthèse de l'hème

Détoxication de l'ammoniaque dans le foie

Métabolisme de neurotransmetteurs



**Figure e18-1** Double contrôle génétique et manifestations dans de multiples systèmes organiques de maladies mitochondriales. (D'après Johns DR. *N Engl J Med*, 1995, 333 : 638.)

différents de la transmission et des profils pathologiques plus familiaux attribués aux variations et aux mutations dans l'ADN nucléaire. Des recherches intensives au cours de ces deux dernières décades ont confirmé que c'était bien le cas.

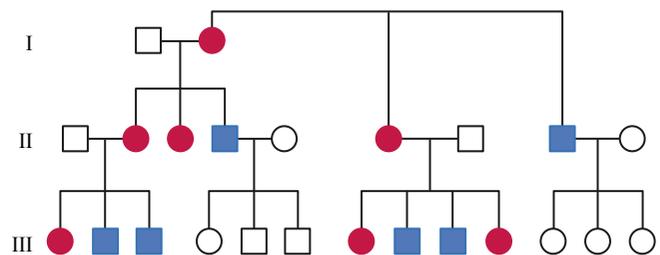
#### ■ TRANSMISSION MATERNELLE ET ABSENCE DE RECOMBINAISON

Les molécules d'ADNmt ne subissent pas de recombinaison, contrairement à ce qui se passe dans le noyau où ont lieu des recombinaisons entre les chromosomes homologues. Ainsi la seule source de diversification génétique dans l'ADNmt vient des événements mutationnels. De plus, à de très rares exceptions près, seul d'ADNmt maternel est transmis à la descendance. L'ovocyte fécondé dégrade l'ADNmt apporté par le spermatozoïde lors d'un processus complexe qui implique le système ubiquitine-protéasome. Il en découle que, si les mères transmettent leur ADNmt aussi bien à leurs fils qu'à leurs filles, seules ces dernières sont capables de transmettre l'ADNmt hérité aux générations futures. Par conséquent, les variations de séquences de l'ADNmt et les traits phénotypiques et maladies qui leur sont associés sont transmis exclusivement par la lignée maternelle.

Comme on l'a déjà indiqué, en raison de la relation complexe qui existe entre les mutations de l'ADNmt et l'expression d'une maladie, cette transmission maternelle est parfois difficile à reconnaître au niveau clinique ou lors de l'élaboration d'un arbre généalogique. Toutefois, la preuve d'une transmission paternelle pour la variation phénotypique ou la maladie considérée permet d'éliminer presque à coup sûr l'hypothèse d'une origine génétique mitochondriale. À l'inverse, une maladie affectant les deux sexes sans preuve d'une transmission paternelle suggère fortement une maladie héréditaire liée à l'ADNmt (Figure e18-2).

#### ■ NOMBREUSES COPIES (POLYPLÔIDIE), SÉGRÉGATION MITOTIQUE ET TAUX DE MUTATION ÉLEVÉ

Chaque cellule aérobie du corps possède de nombreuses mitochondries, se comptant souvent par centaines ou plus dans les cellules devant produire beaucoup d'énergie. De plus, le nombre de copies de l'ADNmt dans chaque mitochondrie varie de quelques-unes à des centaines. Ceci est vrai à la fois pour les cellules somatiques et les cellules germinales, dont les ovocytes chez les femmes. Dans le cas des cellules somatiques, cela signifie que l'impact de la plupart



**Figure e18-2** Transmission maternelle de maladies et de caractères héréditaires portés par l'ADNmt. Les femmes atteintes (cercles pleins) transmettent le caractère à leurs enfants. Les hommes atteints (carrés pleins) ne transmettent jamais le caractère.

des mutations somatiques nouvellement acquises sera probablement très faible, comparé au fonctionnement global du système cellulaire ou organique. Toutefois, en raison du taux de mutations bien plus élevé qui caractérise la réplication de l'ADNmt, de nombreuses mutations différentes peuvent s'accumuler avec le vieillissement de l'organisme. Il est possible que le cumul, au fil des ans, de toutes les mutations somatiques acquises par l'ADNmt puisse résulter en une perturbation globale de la fonction mitochondriale, participant à une réduction liée à l'âge de l'efficacité de la phosphorylation oxydative et à une production accrue de DRO néfastes. Selon cette hypothèse, le taux élevé de mutations somatiques dans l'ADNmt et l'effet global de nombreuses mutations cumulatives qui perturbent la fonction mitochondriale contrebalancent l'impact réduit des copies multiples de chaque mutation de l'ADNmt considérée isolément. L'accumulation, avec le vieillissement, de ce type de mutations somatiques acquises dans l'ADNmt pourrait participer aux maladies liées à l'âge, comme le syndrome métabolique et le diabète, les cancers, les maladies neurodégénératives et les maladies cardiovasculaires, chez tous les individus. Bien sûr, de telles mutations somatiques dans l'ADNmt ne sont pas transmises à la génération suivante. L'impact héréditaire d'une mutagenèse dans l'ADNmt se rapporte à des événements survenant dans la lignée germinale de la femme, que nous allons voir maintenant.

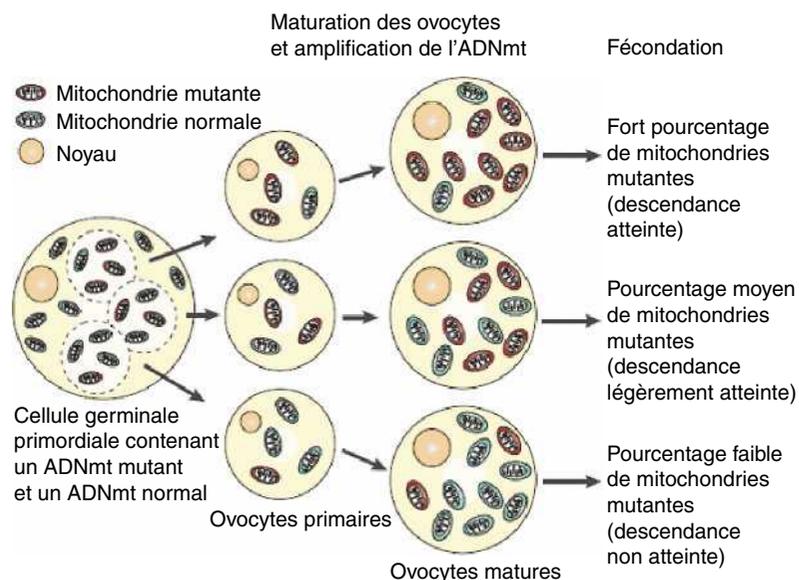
Le grand nombre de copies de l'ADNmt présent dans les cellules germinales est à l'origine du phénomène d'hétéroplasmie des mutations héréditaires de l'ADNmt. Il y a hétéroplasmie quand au moins deux types de molécules d'ADNmt (souvent le type normal et un type mutant) coexistent dans une cellule (Figure e18-3). Pour chaque ovocyte, le pourcentage de molécules d'ADNmt de type sauvage (normal) et de type mutant (mutation pathogène ou séquence variante) dépend d'événements stochastiques liés à la répartition des molécules d'ADNmt au cours de l'ovogenèse. Par conséquent, les ovocytes diffèrent les uns des autres dans leur degré d'hétéroplasmie. L'hétéroplasmie se prolonge chez le zygote puis l'organisme entier à des degrés variables, en fonction de la ségrégation

mitotique des molécules d'ADNmt pendant le développement des organes et leur entretien. Pour cette raison, une fécondation *in vitro* suivie d'un diagnostic génétique pré-implantatoire n'est pas aussi prédictive de la santé génétique de la descendance dans le cas d'une mutation dans l'ADNmt que dans le cas d'une mutation dans le génome nucléaire.

La *ségrégation mitotique* fait référence à la distribution inégale des versions de type sauvage et de type mutant de l'ADNmt au cours de toutes les divisions cellulaires qui se produisent pendant le développement prénatal puis tout au long de la vie de l'individu. De telles séquences variantes de l'ADNmt peuvent être parfaitement silencieuses vis-à-vis de la fonction mitochondriale ou, au contraire, affecter potentiellement un ou plusieurs pans de la fonction mitochondriale, donnant ainsi naissance à un phénotype délétère ou à une prédisposition à une maladie, si la séquence en question est présente en un grand nombre d'exemplaires. La gravité d'une maladie mitochondriale dépend donc, primo, de l'effet perturbateur intrinsèque (la pathogénicité) sur le gène mitochondrial codé (dans le cas d'une mutation dans la région codante) ou sur l'intégrité de la molécule d'ADNmt (dans le cas d'une mutation dans la région régulatrice) et, secundo, du pourcentage de copies mutantes qui varie selon les mitochondries, selon les cellules et selon les tissus chez l'individu atteint. Il découle de ceci un effet « seuil » : l'expression réelle de la maladie dépend du pourcentage relatif de mitochondries dont le fonctionnement est perturbé par les mutations de l'ADNmt. Par conséquent, on observe une énorme hétérogénéité dans la pénétrance et la sévérité de la maladie, ainsi qu'une grande complexité dans la façon dont les systèmes organiques sont impliqués parmi la descendance des femmes porteuses de mutations délétères hétéroplasmiques. Cette hétérogénéité naît des degrés d'hétéroplasmie différents existant entre les ovocytes de la femme atteinte et de la ségrégation mitotique que va ensuite subir la mutation délétère pendant le développement des tissus et des organes puis tout au long de la vie de chaque descendant. Cela peut rendre difficile le diagnostic d'une maladie liée à l'ADNmt.

Contrairement à ce que l'on observe dans les maladies liées à l'ADNmt classiques – dont la plupart commencent pendant l'enfance et résultent de mutations hétéroplasmiques comme on vient de le voir –, au cours de l'évolution de l'être humain, certaines séquences variantes de l'ADNmt sont passées à l'homoplasmie, toutes les molécules d'ADNmt dans un organisme correspondant à la séquence variante. Ceci se produit grâce à un effet « goulet d'étranglement » suivi par une dérive génétique au cours de l'ovogenèse elle-même (voir Figure e18-3). En d'autres termes, pendant certaines étapes de l'ovogenèse, le nombre de copies de l'ADNmt est tellement réduit qu'un type d'ADNmt particulier portant une séquence variante peut devenir la version de plus en plus prédominante voire unique de l'ADNmt. Toute la descendance d'une femme portant une séquence variante de l'ADNmt étant devenue homoplasmique sera également homoplasmique pour cette séquence variante et la transmettra aux générations suivantes. Il s'agit là du principal processus permettant d'établir un nouvel haplotype mitochondrial dans la population humaine.

L'émergence ou l'évolution d'une population porteuse d'une mutation homoplasmique létale ou responsable d'une maladie sévère chez le bébé ou l'enfant est limitée du fait qu'elle nuit aux capacités reproductives des individus. Par conséquent, à quelques exceptions notables près (par exemple, les mutations de l'ADNmt qui causent la neuropathie optique de Leber, voir plus loin), la plupart des mutations homoplasmiques ont été considérées comme des marqueurs neutres de l'évolution humaine : utiles et intéressantes pour la génétique des populations à la recherche d'ancêtres maternels communs, mais de faible portée



**Figure e18-3 Hétéroplasmie et goulet d'étranglement de la génétique mitochondriale.** Pendant la production des ovocytes primaires, un certain nombre de molécules d'ADN mitochondrial (ADNmt) sont transférées dans chaque ovocyte. La maturation de l'ovocyte est associée avec une réplication rapide de cette population d'ADNmt. Cette restriction-amplification génère une répartition aléatoire des ADNmt porteurs d'une mutation entre les cellules filles et est responsable des niveaux variables d'ADNmt mutant observés dans la descendance atteinte des mères porteuses de mutations pathogènes dans l'ADNmt. Les mitochondries qui contiennent un ADNmt muté sont représentées en rouge, et celles dont l'ADNmt est normal sont en vert. (D'après Taylor R, Turnbull D. *Nature Rev Genet*, 2005, 6 : 3895.)

en ce qui concerne la variation phénotypique ou la prédisposition à des maladies chez l'homme. Toutefois, la recherche et la médecine se sont intéressées récemment au fait que certaines de ces séquences d'ADNmt variantes homoplasmiques pourraient contribuer à l'adaptation évolutive des populations à leur environnement climatique, ou prédisposer à des maladies héréditaires, liées à l'âge et d'apparition tardive, après la période de procréation.

### MALADIES GÉNÉTIQUES MITOCHONDRIALES

Il est difficile d'estimer la prévalence réelle des maladies liées à l'ADNmt en raison de l'hétérogénéité phénotypique qui découle de l'hétéroplasmie, de la difficulté avec laquelle on détecte et on évalue l'hétéroplasmie dans les différents tissus atteints et des autres propriétés uniques de la fonction et de l'hérédité mitochondriale décrites ci-dessus. On estime qu'au moins un individu en bonne santé sur 200 porte dans son ADNmt une mutation pathogène potentiellement délétère, et que les mutations pathogènes de l'ADNmt présentes dans la lignée germinale à l'état hétéroplasmique affectent jusqu'à 1 individu sur 5 000 environ. L'impact réel et global des mutations de l'ADNmt sur la santé humaine pourrait être beaucoup plus important si l'on considérait aussi la contribution potentielle des variations de séquence de l'ADNmt présentes à l'état homoplasmiques aux maladies complexes fréquentes qui apparaissent après la période de procréation.

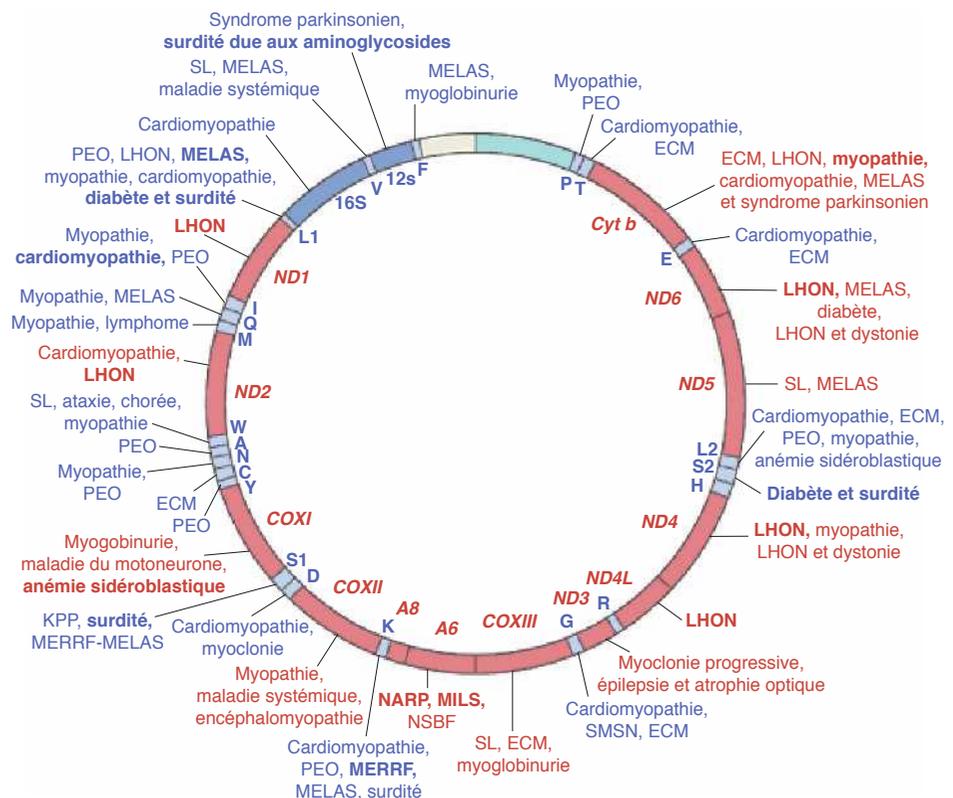
Nous ne serons en mesure de déterminer l'impact véritable de l'ADNmt que quand nous saurons distinguer une séquence totalement neutre d'une séquence variante renfermant une mutation pathogène ou modifiant le phénotype, quand nous saurons estimer de façon fiable le niveau d'hétéroplasmie, et quand les interactions épistatiques des variations de séquence de l'ADNmt avec les mutations du génome nucléaire pourront être exprimées dans des systèmes biologiques (voir Chapitre e19).

### APERÇU DES PROPRIÉTÉS CLINIQUES ET PATHOLOGIQUES DES MALADIES DE L'ADNmt HUMAIN

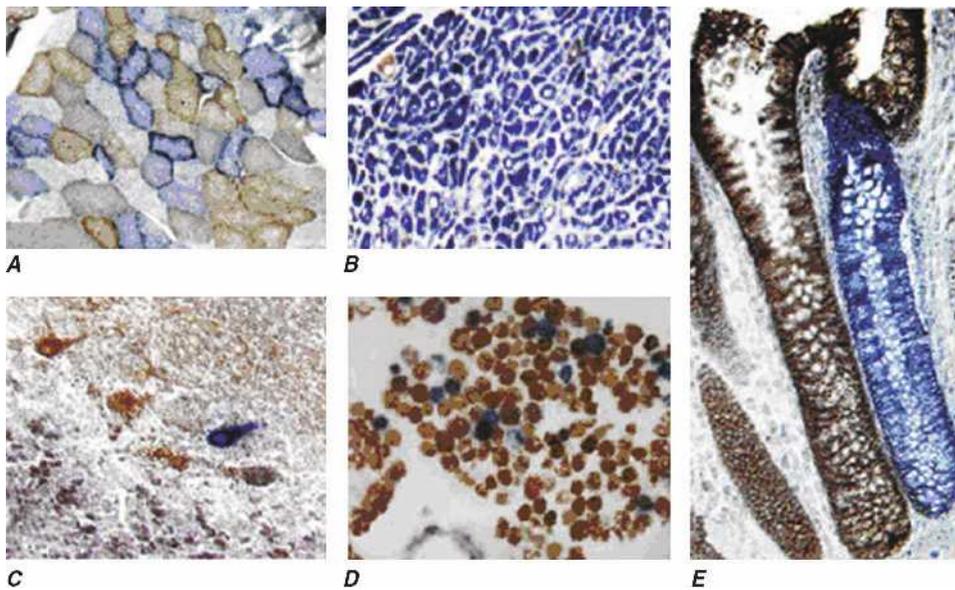
Connaissant les rôles vitaux de la mitochondrie dans toutes les cellules nucléées, il n'est pas surprenant que les mutations de l'ADNmt affectent de nombreux tissus et aient des effets pléiotropes. Plus de 200 mutations de l'ADNmt, la plupart du temps hétéroplasmiques, responsables de maladies et affectant la CTE ont été décrites. La figure e18-4 présente une carte partielle de l'ADNmt sur laquelle figurent quelques-unes des mieux caractérisées de ces maladies. Lors du diagnostic d'une maladie ou d'un caractère héréditaire, un certain nombre d'indices cliniques peuvent faire penser à une mutation de l'ADNmt hétéroplasmique : 1) un regroupement familial sans transmission paternelle ; 2) l'adhésion à l'un des syndromes classiques (voir plus loin) ou une combinaison paradigmatique de ces phénotypes impliquant plusieurs systèmes organiques qui, normalement, ne sont pas concernés par une même mutation génomique nucléaire, 3) un complexe d'anomalies biologiques et cliniques qui reflète une perturbation dans l'énergétique cellulaire (par exemple, acidose lactique et

symptômes neurodégénératifs et myodégénératifs avec la découverte de fibres rouges déchiquetées, indiquant une accumulation de mitochondries anormales sous la membrane sarcolemmique du muscle) ; 4) un profil de type mosaïque révélateur d'une hétéroplasmie.

L'hétéroplasmie peut parfois être élégamment démontrée au niveau tissulaire grâce à une coloration histochemique spécifique d'enzymes de la voie de phosphorylation oxydative. Un profil de type mosaïque indique une hétérogénéité génotypique pour la région codante de l'ADNmt correspondant à l'enzyme en question. Le complexe II, le CoQ et le cytochrome *c* sont exclusivement codés par l'ADN nucléaire. Par contre, les complexes I, III, IV et V renferment au moins quelques sous-unités codées par l'ADNmt. Seules 3 des 13 sous-unités du complexe IV de la CTE, la cytochrome *c* oxydase, sont codées par l'ADNmt. Par conséquent, cette enzyme possède le seuil de dysfonctionnement le plus bas quand un minimum d'ADNmt mutant est atteint. Une coloration histochemique de l'activité de la cytochrome *c* oxydase dans les tissus de patients atteints de mutations de l'ADNmt héritées et hétéroplasmiques (ou porteurs d'une accumulation de mutations somatiques de l'ADNmt ; voir plus loin) peut s'avérer réduite et de type mosaïque, en comparaison avec celle obtenue pour l'activité de la succinate déshydrogénase (complexe II) (Figure e18-5). Une hétéroplasmie peut aussi être détectée au niveau génétique par génotypage de l'ADNmt direct dans des conditions particulières, bien que de faibles niveaux d'hétéroplasmie significatifs du point de vue clinique puissent échapper à la détection dans des échantillons génomiques extraits du sang total, faisant appel à des techniques de génotypage et de séquençage conventionnelles.



**Figure e18-4 Mutations dans le génome mitochondrial humain, reconnues comme responsables de maladies.** Les maladies fréquemment ou principalement associées avec des mutations dans un gène donné sont indiquées en gras. Les maladies dues à des mutations qui perturbent la synthèse protéique mitochondriale sont en bleu. Les maladies dues à des mutations dans des gènes codant des protéines sont en rouge. ECM : encéphalomyopathie ; KPP : kératodermie palmoplantaire ; LHON : neuropathie optique de Leber ; MELAS : encéphalopathie mitochondriale, acidose lactique et accident vasculaire transitoire ; MERRF : épilepsie myoclonique avec fibres rouges déchiquetées ; MILS : syndrome de Leigh à transmission maternelle ; NARP : neuropathie, ataxie cérébelleuse et rétinopathie pigmentaire ; NSBF : nécrose striatale bilatérale familiale ; PEO : ophtalmoplégie externe progressive ; SL : syndrome de Leigh ; SMSN : syndrome de la mort subite du nourrisson. (D'après DiMauro S, Schon E. *N Engl J Med*, 2003, 348 : 2656.)



**Figure e18-5** Déficit en cytochrome *c* oxydase dans une maladie mitochondriale. Des sections transversales de tissu ont été colorées de façon à révéler les activités de la cytochrome *c* oxydase (COX) et de la succinate déshydrogénase (SDH) séquentiellement, les cellules COX-positives étant présentées en marron et les cellules COX-déficientes en bleu. **A**) Muscle squelettique d'un patient porteur d'une mutation hétéroplasmique ponctuelle dans un gène mitochondrial codant un ARNt. La section montre un profil typique en mosaïque de l'activité COX, avec de nombreuses fibres musculaires présentant des niveaux d'ADNmt mutant supérieurs au seuil critique au-delà duquel il n'est plus possible de produire un complexe enzymatique fonctionnel. **B**) Tissu cardiaque (ventricule gauche) d'un patient porteur d'une mutation hétéroplasmique dans un gène codant un ARNt qui cause une cardiomyopathie hypertrophique. L'absence d'activité COX est démontrée dans la plupart des cellules. **C**) Section du cervelet d'un patient porteur d'un réarrangement dans l'ADNmt, qui met en évidence la présence de neurones COX-déficients. **D, E**) Tissus montrant une déficience en COX due à une expansion clonale de mutations somatiques de l'ADNmt dans des cellules individuelles – un phénomène qui est observé dans des cellules post-mitotiques (**D**, muscles extra-oculaires) et dans des cellules en division rapide (**E**, crypte colique) chez des personnes vieillissantes. (D'après Taylor R, Turnbull D. *Nature Rev Genet*, 2005, 6 : 389.)

D'un point de vue clinique, la caractéristique générale la plus frappante des maladies génétiques mitochondriales est l'hétérogénéité phénotypique associée avec les mutations de l'ADNmt. Cela va jusqu'à une hétérogénéité phénotypique intrafamiliale pour la même mutation pathogène de l'ADNmt et, à l'inverse, jusqu'à un chevauchement des manifestations phénotypiques associées à différentes mutations. Par conséquent, bien que des syndromes « classiques » relativement constants et bien définis aient été attribués à des mutations spécifiques, on rencontre fréquemment des combinaisons « non classiques » de phénotypes pathologiques, qui vont de la myopathie isolée à la maladie multisystémique étendue et rendent toute corrélation génotype-phénotype délicate. Dans les maladies de l'ADNmt classiques comme dans les non classiques, on observe souvent un regroupement de certaines combinaisons d'anomalies affectant le système neurologique (dont l'atrophie du nerf optique, la rétinopathie pigmentaire et la surdité neurosensorielle), les muscles cardiaque et squelettiques (dont les muscles extra-oculaires) et les systèmes endocrines et métaboliques (dont le diabète sucré). D'autres systèmes organiques peuvent être touchés, comme les systèmes hématopoïétique, rénal, hépatique et gastro-intestinal, mais plus souvent chez les nourrissons et les enfants que chez les adultes. Les mutations pathogènes qui affectent les régions codantes de l'ADNmt peuvent concerner n'importe lequel des 13 gènes codant des protéines ou des 24 gènes codant des ARNt ou des ARNr. Les manifestations cliniques ne permettent pas de distinguer ces deux catégories, bien que l'acidose lactique et les troubles musculaires tendent à être plus importants dans la seconde catégorie. Dans tous les cas, le mécanisme biochimique qui se révèle faire le lien entre la mutation de l'ADNmt et la manifestation de la maladie est soit la production d'ATP – qui est rendue déficiente par des perturbations dans la CTE –, soit la génération accrue de dérivés réactifs de l'oxygène.

#### ■ PRÉSENTATION DES MALADIES LIÉES À L'ADNmt

Le tableau clinique des patients adultes souffrant de maladies liées à l'ADNmt peut être divisé en trois catégories : 1) des caractéristiques

cliniques évocatrices d'une maladie mitochondriale (Tableau e18-II) mais pas d'un syndrome classique bien défini ; 2) des syndromes de l'ADNmt classiques ; 3) un tableau clinique restreint à un système organique (par exemple, une surdité neurosensorielle, une cardiomyopathie ou un diabète sucré isolés).

Le tableau e18-III présente un résumé de huit maladies ou syndromes de l'ADNmt classiques et illustratifs qui affectent les adultes. Il souligne quelques-unes des caractéristiques les plus intéressantes des maladies liées à l'ADNmt en termes de pathogenèse moléculaire, de transmission et de tableau clinique. Les cinq premiers de ces syndromes résultent d'une mutation ponctuelle héréditaire dans un gène de l'ADNmt codant soit une protéine, soit un ARN. Les trois autres résultent de réarrangements ou de délétions qui n'impliquent généralement pas la lignée germinale.

La neuropathie optique héréditaire de Leber (LHON) est une cause fréquente de déficience visuelle à transmission héréditaire d'origine maternelle. Ce syndrome apparaît typiquement chez le jeune adulte avec la perte de vision indolore subaiguë d'un œil, les symptômes s'étendant à l'autre œil entre 6 et 12 semaines après la première manifestation pathologique. Dans certains cas, une ataxie cérébelleuse, une neuropathie périphérique et un défaut

de conduction cardiaque sont observés. Dans plus de 95 p. 100 des cas, le syndrome LHON est dû à l'une de trois mutations ponctuelles homoplasmiques de l'ADNmt qui affectent des gènes codant différentes sous-unités du complexe I de la CTE mitochondriale. Cependant, tous les individus héritant d'une mutation primaire du syndrome LHON ne développent pas une neuropathie optique, ce qui indique que des facteurs additionnels environnementaux (par exemple, une exposition au tabac) ou génétiques sont importants dans l'étiologie de cette maladie. Les fonds génétiques nucléaire et mitochondrial modifient la pénétrance de la maladie. En effet, une région du chromosome X contenant un haplotype à haut risque pour le syndrome LHON a été identifiée, ce qui soutient l'hypothèse que des gènes nucléaires ont une action modificatrice, et offre une explication à la prévalence masculine

#### TABLEAU e18-II Caractéristiques communes des maladies liées à l'ADNmt de l'adulte.

Neurologique : AVC, épilepsie, migraine, neuropathie périphérique, neuropathie crânienne (atrophie optique, surdité neurosensorielle, dysphagie, dysphasie)

Myopathie squelettique : ophthalmoplégie, intolérance à l'effort, myalgie

Cardiaque : bloc cardiaque, cardiomyopathie

Respiratoire : hypoventilation, syndrome d'inhalation bronchique

Endocrine : diabète, insuffisance ovarienne primaire, hypothyroïdisme, hypoparathyroïdisme

Ophthalmologique : cataracte, rétinopathie pigmentaire, troubles neurologiques et myopathiques (atrophie optique, ophthalmoplégie)

**TABLEAU e18-III Maladies mitochondriales dues à des mutations ponctuelles dans l'ADNmt et des réarrangements à grande échelle.**

Maladie	Phénotype	Mutations de l'ADNmt les plus fréquentes	État habituel	Transmission
Neuropathie optique de Leber (LHON)	Atrophie optique indolore bilatérale aiguë ou subaiguë	G11778A, T14484C, G3460A	Homoplasmique	Maternelle
NARP, syndrome de Leigh	Perte de la vision centrale menant à la cécité chez le jeune adulte	G1778A, T14484C, G3460A	Hétéroplasmique	Maternelle
MELAS	Encéphalopathie mitochondriale, acidose lactique et accident vasculaire transitoire ; peut se manifester uniquement sous la forme d'un diabète	Mutation ponctuelle dans l'ARNt <sup>leu</sup>	Hétéroplasmique	Maternelle
MERRF	Épilepsie myoclonique, fibres rouges déchiquetées dans les muscles, ataxie, augmentation des protéines dans le LCR, surdité neurosensorielle, démence	Mutation ponctuelle dans l'ARNt <sup>lys</sup>	Hétéroplasmique	Maternelle
Surdité	Surdité neurosensorielle progressive, souvent induite par des antibiotiques aminoglycosides	Mutation A1555G dans l'ARNr 12S	Homoplasmique	Maternelle
	Surdité neurosensorielle non syndromique	Mutation A7445G dans l'ARNr 12S	Homoplasmique	Maternelle
Ophtalmoplégie externe progressive (PEO)	Ptose et ophtalmoplégie bilatérale de survenue tardive, faiblesse des muscles proximaux et intolérance à l'effort	Délétions ou duplications uniques	Hétéroplasmique	Le plus souvent sporadique, mutations somatiques
Syndrome de Pearson	Insuffisance pancréatique, pancytopenie, acidose lactique	Grande délétion	Hétéroplasmique	Sporadique, mutations somatiques
Syndrome de Kearns-Sayre	Ophtalmoplégie externe, bloc cardiaque, pigmentation de la rétine, ataxie	La délétion « habituelle » de 5 kb	Hétéroplasmique	Sporadique, mutations somatiques

LCR : liquide céphalorachidien ; MELAS : *mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes* ; MERRF : *myoclonic epilepsy, ragged red fibers in muscle* ; NARP : neuropathie, ataxie cérébelleuse et rétinite pigmentaire.

de ce syndrome. Cet haplotype peut être utilisé pour établir le risque vis-à-vis de cette maladie par test génétique et dépistage prénatal. Fait intéressant, il est fréquent d'observer une homoplasmie pour la mutation responsable chez les patients souffrant de ce syndrome, alors que l'hétéroplasmie est la norme pour les autres maladies classiques liées à l'ADNmt. La survenue quelque peu plus tardive au début de l'âge adulte et les effets modificateurs d'haplotypes protecteurs présents dans le fond génétique nucléaire peuvent avoir permis à des mutations pathogènes homoplasmiques d'échapper à la censure de l'évolution.

Le syndrome réunissant encéphalopathie mitochondriale, acidose lactique et accident vasculaire transitoire, dit MELAS (*mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes*), est probablement la maladie liée à l'ADNmt la plus fréquente. Elle correspond à une encéphalomyopathie progressive caractérisée par des accidents vasculaires transitoires répétés dans les aires cérébrales postérieures principalement. À noter, des lésions cérébrales ne respectent pas la distribution des territoires vasculaires. Les autres caractéristiques cliniques courantes sont des maux de tête migranoides et des vomissements récurrents, une intolérance à l'effort, des attaques, une insuffisance staturale et une acidose lactique. Les mutations ponctuelles pathogènes les plus fréquemment décrites sont les A3243G et T3271C dans le gène codant l'ARNt<sup>leu</sup>.

Le syndrome MERRF (*myoclonic epilepsy with ragged red fibers*) est une maladie multisystémique caractérisée par une myoclonie, des attaques, une ataxie et une myopathie avec des fibres rouges déchiquetées. Une perte d'audition, une intolérance à l'effort, une neuropathie et une insuffisance staturale sont souvent présents. Presque tous les patients atteints du syndrome MERRF ont une mutation dans le gène qui code l'ARNt<sup>lys</sup> de l'ADNmt, et la mutation A8344G dans le gène de l'ADNmt codant l'ARNt qui porte l'acide aminé lysine est responsable de 80 à 90 p. 100 des cas de MERRF.

Le syndrome NARP (*neurogenic weakness, ataxia, and retinitis pigmentosa*) est caractérisé par une atrophie cérébrale et cérébelleuse modérée diffuse et des lésions symétriques des noyaux gris centraux visibles en IRM. Une mutation hétéroplasmique T8993G dans le gène codant la sous-unité 6 de l'ATPase a été identifiée comme la cause de ce syndrome. Aucune fibre rouge déchiquetée n'est observée dans les biopsies musculaires. Quand plus de 95 p. 100 des molécules d'ADNmt sont mutantes, un tableau clinique neuroradiologique et neuropathologique plus sévère est observé et on parle alors de syndrome de Leigh à hérédité maternelle, ou MILS. Des mutations ponctuelles dans le gène

mitochondrial codant l'ARNr 12S ont pour conséquence une perte de l'audition héréditaire non syndromique. Une telle mutation entraîne une sensibilité ototoxique héréditaire aux antibiotiques aminoglycosides, qui ouvre la voie à un test pharmacogénétique simple dans les tableaux cliniques adaptés.

Le syndrome de Kearns-Sayre (KSS), le syndrome PEO (*sporadic progressive external ophthalmoplegia* ou ophtalmoplégie externe nucléaire progressive sporadique) et le syndrome de Pearson sont trois phénotypes pathologiques causés par des réarrangements conséquents de l'ADNmt, dont des délétions et des duplications partielles. On pense que la majorité des grands réarrangements uniques de l'ADN mitochondrial résultent de l'amplification clonale d'un événement mutationnel sporadique unique qui s'est produit dans l'ovocyte ou pendant le développement embryonnaire précoce. Étant donné que la lignée germinale est rarement impliquée, la plupart des cas sont sporadiques et non hérités.

Le syndrome de Kearns-Sayre est caractérisé par la triade suivante : survenue avant l'âge de 20 ans, ophtalmoplégie externe progressive et rétinite pigmentaire. Un syndrome cérébelleux, des blocs cardiaques, un liquide céphalorachidien enrichi en protéines, un diabète et une insuffisance staturale font aussi partie de ce syndrome. Des délétions/duplications uniques peuvent aussi induire des phénotypes plus légers comme le syndrome PEO, caractérisé par une ophtalmoplégie externe progressive de survenue tardive, une myopathie proximale et une intolérance à l'effort. Un diabète sucré et une perte d'audition accompagnent fréquemment le syndrome de Kearns-Sayre comme le syndrome PEO. Le syndrome de Pearson est aussi caractérisé par un diabète sucré dû à une insuffisance pancréatique, ainsi que par une pancytopenie et une acidose lactique, causés par une grande délétion sporadique affectant plusieurs gènes mitochondriaux.

Deux grandes questions associées aux maladies mitochondriales ont tiré profit d'importantes découvertes récentes. La première est liée au fait que les manifestations neuronales, musculaires, rénales, hépatiques et pancréatiques sont particulièrement fréquentes dans les maladies liées à l'ADNmt. Cette observation a été, à juste titre, principalement justifiée par la forte consommation énergétique des tissus et systèmes organiques impliqués, lesquels ont par conséquent une dépendance accrue vis-à-vis de l'intégrité et de la santé de la CTE mitochondriale. Toutefois, puisque les mutations sont des événements stochastiques, des mutations mitochondriales devraient survenir dans n'importe quel organe au cours de l'embryogenèse et du développement. Récemment, de nouvelles

explications ont été suggérées d'après des études menées sur la transition fréquente A3243G. On a montré que la proportion de cette mutation dans les cellules du sang périphérique décroissait exponentiellement avec l'âge. Un processus sélectif agissant au niveau de la cellule souche avec un biais puissant en défaveur de la forme mutée aurait son effet le plus fort en réduisant le nombre d'ADNmt mutants uniquement dans les cellules hautement proliférantes, comme celles qui dérivent du système hématopoïétique. Les tissus et les organes où le turnover cellulaire est plus faible, comme ceux concernés par les mutations de l'ADNmt, ne bénéficieraient pas de cet effet et seraient donc les plus affectés.

Une autre question importante vient de l'observation qu'un sous-ensemble de mutations de l'ADNmt explique à lui seul la majorité des maladies mitochondriales familiales. La survenue aléatoire des mutations dans la séquence de l'ADNmt devrait engendrer une distribution plus uniforme des mutations responsables de maladies. Toutefois, de récentes études utilisant l'introduction d'une mutation ponctuelle sévère et d'une autre légère dans la lignée germinale femelle d'animaux de laboratoire démontra une élimination sélective au cours de l'ovogenèse de la mutation sévère et un maintien sélectif de la mutation légère, avec l'émergence d'une maladie mitochondriale dans la descendance après plusieurs générations. Par conséquent, l'ovogenèse elle-même peut agir comme un filtre « évolutif » vis-à-vis des maladies mitochondriales.

### ■ À LA RECHERCHE DE MALADIES MITOCHONDRIALES POTENTIELLES

Un tableau clinique correspondant à l'un des syndromes classiques, un regroupement de manifestations pathologiques dans des systèmes organiques multiples ou l'existence inexplicée, à l'état isolé, de l'une des caractéristiques pathologiques d'un syndrome mitochondrial classique devraient motiver une investigation clinique systématique, comme indiqué dans la *figure e18-6*. En dépit du rôle central joué par une phosphorylation oxydative perturbée, un niveau de lactate sanguin élevé n'est ni spécifique ni sensible parce qu'il existe de nombreuses causes à l'acidose lactique, et de nombreux patients porteurs d'anomalies dans leur ADNmt à l'âge adulte ont un niveau de lactate sanguin normal. Un niveau de lactate élevé dans le liquide céphalorachidien est un indicateur plus spécifique d'une maladie mitochondriale si le système nerveux central est concerné. La créatine kinase sérique peut être élevée mais est

souvent normale même en présence d'une myopathie proximale. Les acides organiques et les acides aminés urinaires peuvent eux aussi être anormaux, reflétant un dysfonctionnement métabolique et un dysfonctionnement des tubules proximaux des reins. Tout patient présentant des attaques ou un déclin cognitif doit subir un électroencéphalogramme. Une tomographie peut révéler des noyaux gris centraux calcifiés ou des régions hypodenses bilatérales avec une atrophie corticale. L'IRM est indiquée chez les patients présentant des signes au niveau du tronc cérébral et des accidents vasculaires transitoires.

Pour certaines maladies mitochondriales, il est possible d'obtenir un diagnostic précis à l'aide d'un simple dépistage génétique moléculaire. Par exemple, 95 p. 100 des patients souffrant d'un syndrome LHON présentent l'une des trois mutations ponctuelles de l'ADNmt suivantes : A11778G, A3460G et T14484C. Ces patients ont de très hauts niveaux d'ADNmt mutant dans leurs cellules sanguines périphériques et il est donc approprié d'envoyer un échantillon sanguin pour une analyse moléculaire par PCR (réaction de polymérisation en chaîne) ou RFLP (polymorphisme de longueur des fragments de restriction). Il en va de même pour les patients atteints du syndrome MERRF, qui présentent une mutation ponctuelle dans le gène codant l'ARNt de la lysine à la position 8344. En revanche, les patients porteurs de la mutation A3243G responsable du syndrome MELAS ont souvent des niveaux faibles d'ADNmt mutant dans le sang. Si les soupçons d'ordre clinique sont suffisamment prononcés pour justifier une analyse sanguine, les patients pour lesquels le résultat est négatif doivent subir une biopsie de muscle squelettique afin de poursuivre l'analyse.

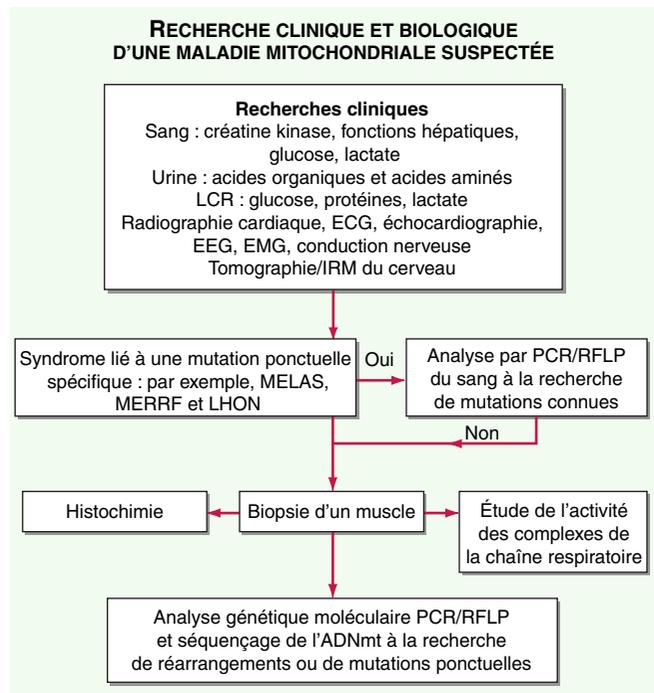
L'analyse histochimique d'une biopsie musculaire est la pierre angulaire des recherches menées chez les patients potentiellement atteints d'une maladie mitochondriale. L'analyse histochimique peut montrer une accumulation subsarcolemmique de mitochondries associée à des fibres rouges déshichetées. L'analyse en microscopie électronique peut révéler des mitochondries anormales avec des inclusions paracrystallines. L'histochimie du muscle peut mettre en évidence des fibres déficientes en cytochrome *c* oxydase (COX), ce qui indique un dysfonctionnement mitochondrial (*voir Figure e18-5*). L'analyse du complexe de la chaîne respiratoire peut aussi montrer une fonction enzymatique réduite. L'une ou l'autre de ces deux anomalies confirme l'existence d'une maladie mitochondriale, qui doit être analysée en profondeur au niveau moléculaire.

Des preuves pertinentes ont donné un bon aperçu de l'importance des interactions existant entre les génomes nucléaire et mitochondrial, et ont offert un cadre pour classer et comprendre les maladies qui proviennent de perturbations dans ces interactions. Bien qu'on ne les considère pas à strictement parler comme faisant partie des maladies génétiques liées à l'ADNmt, leurs manifestations chevauchent celles que nous avons soulignées plus haut.

### IMPACT DES VARIATIONS DE SÉQUENCES HOMOPLASMIQUES SUR LES TRAITES ET LES MALADIES HÉRÉDITAIRES

La relation existant entre le degré d'hétéroplasmie, la distribution tissulaire des ADNmt mutants et le phénotype pathologique se simplifie par inférence en une relation claire de cause à effet entre une mutation homoplasmique et une maladie. À l'exception de certaines mutations (par exemple, celles responsables de la plupart des syndromes LHON), le passage à l'état homoplasmique de mutations hétéroplasmiques devrait être exclu en raison de la sévérité d'une phosphorylation oxydative dégradée et de la diminution résultante de la capacité reproductive. Par conséquent, on pensait initialement que les séquences variantes qui avaient atteint l'état homoplasmique devaient être neutres en terme d'évolution humaine et uniquement utiles pour retracer l'évolution, la démographie et les migrations humaines. Cependant, de récentes études ont suggéré que certaines séquences variantes de l'ADNmt présentes à l'état homoplasmique pourraient affecter des traits héréditaires ou la santé via un ou plusieurs mécanismes.

Le premier de ces mécanismes est lié à des forces évolutives d'adaptation locale. Comme on l'a vu plus haut, les variants homoplasmiques de l'ADNmt qui permettent de différencier des groupes de population définissent des « haplogroupes » ou des « haplotypes » maternels. Des discontinuités frappantes ont été observées dans la distribution des haplogroupes d'ADNmt entre différentes zones climatiques à travers le monde. Ce phénomène a été attribué à des différences adaptatives au niveau de l'efficacité de la phosphorylation oxydative et la thermogénèse qui en résulte, en accord avec les différents climats dominants qui ont régné dans les différentes régions du globe durant une grande



**Figure e18-6** Recherche clinique et biologique d'une maladie mitochondriale suspectée. ECG : électrocardiogramme ; EEG : électroencéphalogramme ; EMG : électromyogramme ; LCR : liquide céphalorachidien ; LHON : neuropathie optique de Leber ; MELAS : encéphalopathie mitochondriale, acidose lactique et accident vasculaire transitoire ; MERRF : épilepsie myoclonique avec fibres rouges déshichetées ; PCR : réaction de polymérisation en chaîne ; RFLP : polymorphisme de longueur des fragments de restriction.

partie de l'évolution humaine. Une implication potentielle de ces résultats sur la santé tient dans le fait que ces mutations pourraient avoir des effets délétères sur le métabolisme énergétique et sur l'équilibre calorique en ces temps de migration humaine mondiale, et sur la capacité à moduler le climat résidentiel.

Une extrapolation bien plus large du mécanisme précédent suggère que de nombreuses mutations homoplasmiques de l'ADNmt affectent la santé des êtres humains une fois seulement leur période de procréation passée, ce qui leur permet d'échapper totalement à la censure évolutive. Aujourd'hui où la durée de vie moyenne est élevée, on peut supposer que de telles mutations représentent un considérable fardeau de maladies liées à l'âge, complexes et fréquentes. Au cours du seul siècle dernier, l'espérance de vie moyenne est passée d'environ 47 à 77 ans dans de nombreuses régions développées du monde. Par conséquent, les effets à survenue tardive d'un sous-ensemble de mutations homoplasmiques de l'ADNmt pourraient contribuer significativement à la somme de maladies humaines uniquement dans l'ère contemporaine, où un pourcentage relativement plus élevé de la population survit au-delà de la période de procréation. Le défi consiste à identifier ces mutations homoplasmiques qui modifient le fonctionnement de l'ADNmt et contribuent à l'apparition de maladies complexes et fréquentes à survenue tardive. En effet, à la lumière de la découverte que les populations mondiales sont plus différenciées au niveau de l'ADNmt qu'elles ne le sont au niveau du génome nucléaire, il est aussi séduisant de postuler que la prédisposition à certaines maladies métaboliques complexes fréquentes à survenue tardive que l'on observe préférentiellement dans certaines populations peut être attribuée en partie à une variation de séquence de l'ADNmt spécifique de ces populations. Les maladies d'un intérêt particulier sont celles impliquant les mêmes systèmes organiques que ceux que l'on rencontre dans les syndromes classiques hétéroplasmiques de l'ADNmt décrits plus haut.

### ■ SYNDROME MÉTABOLIQUE ET DIABÈTE DE TYPE 2 (DT2)

La libération d'insuline par les cellules  $\beta$  du pancréas est modulée en réponse au métabolisme de l'ATP, et son action est perturbée par des métabolites de l'oxydation mitochondriale des acides gras. Cela a amené les chercheurs à considérer l'ADNmt lui-même comme un locus génomique potentiel de susceptibilité au DT2. Un cas particulièrement net est celui d'une mutation dans l'ADNmt au nucléotide 3243, dans le gène codant l'ARNt mitochondrial pour l'acide aminé leucine. On pense que même un faible niveau d'hétéroplasmie pour une mutation ponctuelle particulière dans le gène mitochondrial codant l'ARNt<sup>LEU</sup> contribue à la pathogenèse jusqu'à 1 p. 100 de tous les cas de DT2. Cela et d'autres découvertes aux niveaux biochimique et génétique des populations ont motivé la recherche de preuves plus définitives du rôle des variants homoplasmiques dans la prédisposition au syndrome métabolique et au DT2. De telles preuves ont été obtenues avec la découverte d'une ségrégation significative d'une mutation homoplasmique dans le gène codant un ARNt mitochondrial (transition T vers C dans le nucléotide immédiatement en 5' de l'anticodon de l'ARNt de l'isoleucine) avec un phénotype de type syndrome métabolique dans une grande famille caucasienne.

Puisque le syndrome métabolique est si fréquent et peut résulter de nombreux et différents loci de susceptibilité génétique ainsi que de nombreuses et différentes causes environnementales, et puisque de nombreux loci de susceptibilité nucléaire et de nombreux facteurs de risque environnementaux ont été identifiés, des caractéristiques particulières à cette famille étudiée ont permis de distinguer précisément les individus atteints des individus non atteints dans le but de déterminer la causalité de l'ADNmt variant. Les individus atteints présentaient des signes d'hypomagnésémie, d'hypertension et d'hypercholestérolémie. Cette mutation particulière dans un gène mitochondrial codant un ARNt souligne aussi la différence d'impact phénotypique que l'on s'attend à observer entre des mutations dans des séquences codant des ARNt dans le génome mitochondrial versus le génome nucléaire, puisqu'une mutation dans le génome nucléaire affecterait trop de produits géniques pour être compatible avec la vie.

Au-delà de la portée médicale et biologique immédiate, les découvertes faites dans cette famille sont particulièrement importantes parce qu'elles soulignent le fait que la contribution des mutations homoplasmiques fréquentes aux syndromes complexes de survenue tardive est probablement sous-estimée. Une séquence d'ADNmt

variante fréquente (T16189C) a été associée à un faible poids à la naissance, une faible moindre au glucose et un syndrome métabolique dans des populations spécifiques. Toutefois, des études d'associations rigoureuses de type cas-témoins, basées sur des populations, n'ont pas produit de preuves définitives établissant une relation entre des haplogroupes d'ADNmt et une susceptibilité au DT2 ou à ses complications.

### ■ MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES

La prééminence des lésions neurologiques dans les maladies liées à l'ADNmt classiques, ainsi que le rôle présumé des dérivés réactifs de l'oxygène dans les lésions neuronales et l'âge tardif de survenue des maladies neurodégénératives ont amené les chercheurs à envisager la possibilité que des variants homoplasmiques de l'ADNmt qui définissent des haplogroupes pourraient aussi modifier la susceptibilité aux maladies neurodégénératives comme les maladies de Parkinson et d'Alzheimer. Des configurations particulières du polymorphisme mitochondrial qui définissent des haplogroupes, désignés dans la classification phylogénétique par les labels J, T, U et K, semblent avoir un effet potentiellement protecteur contre la maladie de Parkinson dans différentes populations. Dans le cas de la maladie d'Alzheimer, certaines études ont montré que l'haplogroupe J accroît le risque, tandis que l'haplogroupe D le diminue. Des mutations dans la région régulatrice de l'ADNmt ne génèrent pas de polypeptides défectueux mais affectent à la fois les promoteurs des brins léger et lourd, ainsi que l'origine de réplication du brin lourd et par conséquent pourraient moduler la réplication et la transcription de l'ADNmt. Des variants de la région régulatrice de l'ADN mitochondrial (par exemple, T414G) ont été identifiés dans des cerveaux d'individus souffrant de la maladie d'Alzheimer, en association avec une réduction significative du nombre de copie de l'ADNmt et une réduction du nombre de transcrits spécifiques. Un certain nombre d'études se sont concentrées sur l'interaction de mutations de l'ADNmt désignant des haplogroupes avec les allèles à risque bien connus pour la maladie d'Alzheimer au locus nucléaire apoE4. De ces études, on a postulé que les mutations induisant un découplage de la CTE réduisant la production de DRO sont celles qui confèrent une protection contre les lésions neuronales, mais d'autres études seront nécessaires pour valider cette hypothèse.

### ■ AUTRES MALADIES ET TRAITS HÉRÉDITAIRES NON PATHOLOGIQUES

Pour considérer la contribution potentielle des mutations de l'ADNmt aux nombreux traits héréditaires et maladies complexes fréquentes, il faut considérer le modèle « variant courant-phénotype courant » (dont les phénotypes pathologiques) versus le modèle « variant rare-phénotype courant », qui sont également applicables au génome nucléaire. Selon le modèle « variant courant-phénotype courant », des séquences nucléiques variantes héritées de la même manière par la descendance et présentes chez un grand nombre d'individus dans une ou plusieurs populations peuvent prédisposer aux phénotypes courants. Dans le modèle « variant rare-phénotype courant », des mutations différentes à un locus ou plusieurs loci impliqués dans une voie moléculaire donnée peuvent prédisposer à un phénotype (pathologique ou non) courant. À cet égard, l'ADNmt entier peut être considéré comme un unique locus génomique. Des études d'associations pangénomiques ont été utilisées pour tenter de cartographier des variants courants responsables de maladies courantes, à l'aide des stratégies cas-témoins ou familles multiplex. Ces approches ont été également appliquées à des variants courants de l'ADNmt, comme cela a été indiqué plus haut pour le syndrome métabolique et les maladies neurodégénératives. Comme autre exemple, on peut citer la longueur variable d'une séquence polycytosine dans la région régulatrice de l'ADNmt (variant 16189) qui constitue l'un de facteurs génomiques influençant l'apparition d'une cardiomyopathie liée à l'âge associée au DT2. On a mis en évidence une association entre l'haplogroupe mitochondrial T, un polymorphisme à la position 13368 et une cardiomyopathie hypertrophique dans une population européenne, et un certain nombre d'études ont suggéré une association entre des mutations de l'ADNmt et un dysfonctionnement mitochondrial dans une prédisposition à l'insuffisance cardiaque. On a aussi fait état de l'association d'un certain nombre de mutations héréditaires homoplasmiques de l'ADNmt avec certains cancers liés à l'âge, comme ceux touchant la prostate, le rein et le sein.

L'association d'haplogroupes mitochondriaux avec au moins deux traits héréditaires non pathologiques a aussi été étudiée : l'espérance de vie et l'endurance à l'effort. On a noté que plusieurs mutations dans la région régulatrice de l'ADNmt, dont la mutation C150T qui décale l'origine de réplication de la chaîne lourde, s'accumulaient avec l'âge dans des tissus spécifiques, dont les lymphocytes de centenaires et de leurs jumeaux. La relation entre la mutation C150T et la longévité a été vérifiée chez les Italiens, les Finlandais et les Japonais, ce qui suggère une origine commune ancienne. L'hypothèse inverse, d'une convergence au cours d'évolution de cette mutation en faveur de la longévité, semble moins probable, étant donné que ce trait ne confère pas un avantage reproductif. L'association de l'haplogroupe J et de ses sous-haplogroupes avec la longévité a été démontrée dans des ensembles d'échantillons provenant du nord de l'Italie, du nord de l'Irlande et de la Finlande. Au moins dans l'étude italienne, cette association s'est avérée spécifique d'une population, puisqu'elle n'a pas été retrouvée dans des échantillons provenant de communautés de l'Italie du Sud. De plus, dans la communauté du nord de l'Italie, on a noté une autre interaction de l'haplogroupe mitochondrial nommé J2 avec plusieurs mutations adjacentes aux origines de réplication, dont la mutation C150T déjà mentionnée.

L'importance fonctionnelle d'une ou de plusieurs des mutations correspondant à l'haplogroupe J est renforcée par la découverte d'une interaction intéressante avec les mutations de l'ADNmt qui causent le syndrome LHON, comme on l'a noté plus haut. Une préférence moindre pour la maladie suggère qu'un ou plusieurs des anciens variants de séquence désignés comme haplogroupe J semblent atténuer la prédisposition à une maladie dégénérative face à d'autres facteurs de risque. On a proposé que les haplogroupes mitochondriaux associés à une longévité exceptionnelle favorisent un état relativement découplé de la CTE, avec une efficacité réduite en ce qui concerne la production d'ATP et de DRO et une augmentation de la thermogénèse. Bien que ceci n'ait pas été démontré biochimiquement, cette notion est renforcée par la découverte d'une relative rareté de ces haplogroupes mitochondriaux chez les athlètes d'endurance, chez lesquels une phosphorylation oxydative à l'efficacité maximale confère un avantage athlétique compétitif.

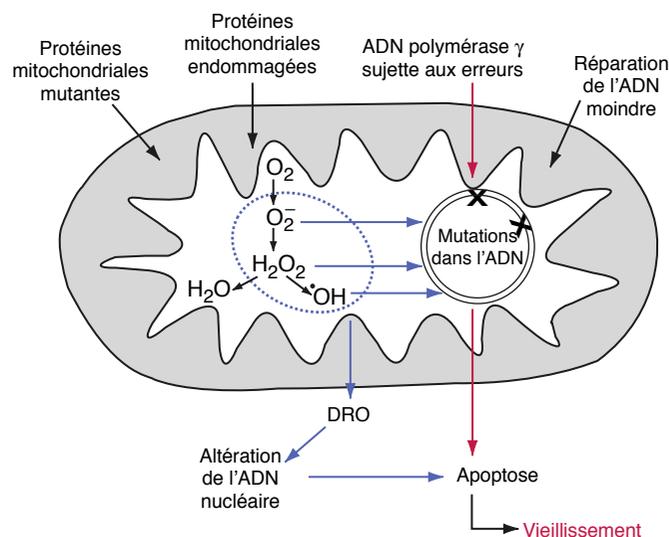
Il faut noter que toutes les études n'ont pas montré d'associations entre des haplogroupes mitochondriaux et la longévité, les performances athlétiques ou d'autres phénotypes héréditaires. La plupart de ces études sont limitées par des échantillons de petite taille, un manque de précision possible lors du génotypage, et la possibilité d'un biais dû à une stratification de la population ou à des ascendances ethniques. Étant donné que les haplogroupes mitochondriaux sont très clairement partitionnés entre les lignées phylogéographiques, il est difficile d'éliminer la possibilité qu'un haplogroupe pour lequel une association a été découverte constitue simplement un marqueur des différences existant entre des populations présentant des différences sociétales ou environnementales ou des fréquences alléliques différentes à d'autres loci, lesquels sont réellement responsables du trait héréditaire ou de la maladie d'intérêt. La difficulté à laquelle sont confrontés les chercheurs est amplifiée par le fait qu'il est ardu de générer des modèles cellulaires ou animaux pour tester l'influence fonctionnelle des variants homoplasmiques (en raison de la polyploidie mitochondriale). La formulation la plus probable est que le risque conféré par les différentes mutations homoplasmiques mitochondriales (qui définissent des haplogroupes) pour des maladies courantes dépend du fond génétique nucléaire concomitant ainsi que des influences environnementales. Pour minimiser les associations potentiellement trompeuses dans les études concernant les traits et les maladies héréditaires liées à l'ADNmt, il faudra s'efforcer de travailler sur des échantillons suffisamment larges, issus d'une base de recrutement conséquente, d'utiliser des témoins soigneusement choisis, de déterminer la structure de la population et de prendre en compte les interactions épistatiques avec d'autres loci génomiques et des facteurs environnementaux.

#### IMPACT SUR LA SANTÉ HUMAINE D'UNE MUTATION DANS L'ADNmt ACQUISE SOMATIQUEMENT

Des études portant sur des êtres humains et des animaux vieillissants ont montré une corrélation potentiellement importante entre l'âge et l'accumulation de mutations hétérogènes dans l'ADNmt, notamment dans les systèmes organiques qui subissent le plus important

phénotype de dégénérescence liée à l'âge des tissus. Le séquençage de molécules d'ADNmt indépendantes amplifiées par PCR a montré une moyenne de deux à trois mutations ponctuelles par molécule chez les sujets âgés comparés aux plus jeunes. Parmi les mutations ponctuelles observées, certaines sont connues pour être responsables à l'état hétéroplasmique de maladies héréditaires identifiées, comme par exemple les mutations A3344G et A3243G, respectivement responsables des syndromes MERRF et MELAS. Toutefois, la charge cumulée de ces mutations ponctuelles somatiques acquises avec l'âge reste bien en dessous du seuil au-delà duquel on s'attend à observer une expression phénotypique ( $< 2$  p. 100). On a également observé des accumulations de mutations ponctuelles en d'autres sites normalement non impliqués dans les maladies mitochondriales héréditaires, à des niveaux bien plus élevés dans certains tissus chez les personnes âgées, avec la présence de « points chauds » (*hot spot*) tissu-spécifiques pour des mutations ponctuelles de l'ADNmt. De la même manière, une accumulation liée à l'âge et tissu-spécifique de délétions dans l'ADNmt a été observée, dont des délétions impliquées dans des maladies mitochondriales héréditaires connues. On s'attend à ce que l'accumulation de délétions fonctionnelles dans l'ADNmt dans un tissu donné soit associée à un dysfonctionnement mitochondrial, comme on l'observe par coloration histochemique sous la forme d'une activité réduite et parcellaire de la cytochrome *c* oxydase liée à l'âge, notamment dans les muscles squelettiques et cardiaque ainsi que dans le cerveau. Un exemple particulièrement bien étudié et potentiellement important est l'accumulation de délétions dans l'ADNmt et une déficience de la cytochrome *c* oxydase observées dans les neurones de la substantia nigra chez des patients souffrant de la maladie de Parkinson.

L'accumulation progressive de DRO a été proposée comme facteur clef reliant les mutations de l'ADNmt avec le vieillissement et la pathogenèse liée à l'âge (Figure e18-7). Comme on l'a vu plus haut, les DRO sont des sous-produits de la phosphorylation oxydative et sont éliminés par des antioxydants sous la forme de fragments moins nocifs. Toutefois, une production exagérée de DRO ou une élimination



**Figure e18-7** Différentes voies menant à l'altération de l'ADN et au vieillissement. Altération de l'ADN mitochondrial et vieillissement. De multiples facteurs peuvent affecter l'intégrité de la mitochondrie, entraînant une perte de fonctions cellulaires, l'apoptose et le vieillissement. La voie classique est indiquée par des flèches bleues. La génération de DRO (anion superoxyde, peroxyde d'hydrogène et radicaux hydroxyles) – des sous-produits dérivés de la phosphorylation oxydative mitochondriale – provoque des altérations dans les macromolécules mitochondriales, dont l'ADNmt. Au niveau de l'ADNmt, les altérations constituent des mutations délétères. Quand ces facteurs altèrent l'appareil énergétique de la mitochondrie au-delà d'un seuil de fonctionnalité, des protéines, libérées de la mitochondrie, activent la voie caspase, conduisant à l'apoptose, à la mort cellulaire et au vieillissement. DRO : dérivés réactifs de l'oxygène. (D'après Loeb L et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102 : 18769.)

inefficace entraînent leur accumulation. L'une des principales victimes des DRO est l'ADN, et l'ADNmt est particulièrement vulnérable parce qu'il est dépourvu d'histones protectrices et qu'il possède des systèmes de réparation moins efficaces que l'ADN nucléaire. À son tour, l'accumulation de mutations dans l'ADNmt a pour conséquence une phosphorylation oxydative inefficace, avec potentiellement à la clef une production excessive de DRO, ce qui induit ainsi un « cercle vicieux » d'altération de l'ADNmt. Et en effet, la mesure d'un biomarqueur du stress oxydatif, la 8-hydroxy-2-désoxyguanosine, a été utilisée pour déterminer l'augmentation liée à l'âge des dommages oxydatifs sur l'ADNmt, augmentation plus rapide que celle correspondant à l'ADN nucléaire. Il faut noter que des mutations de l'ADNmt peuvent aussi se produire dans les cellules post-mitotiques, puisque la réplication de l'ADNmt et le cycle cellulaires ne sont pas synchrones. Pour relier les mutations de l'ADNmt au vieillissement autrement que par des altérations tissulaires causées par les DRO, deux autres relations ont été proposées : 1) des perturbations dans l'efficacité de la phosphorylation oxydative avec un fonctionnement cellulaire aérobie perturbé ; 2) des perturbations dans la voie apoptotique dont les étapes nécessitent une activité mitochondriale.

Des études d'intervention génétique sur des modèles animaux ont cherché à clarifier la relation potentielle de cause à effet existant entre une mutation de l'ADNmt somatique acquise et le phénotype « vieillissement », et notamment de rôle des DRO. La réplication du génome mitochondrial est assurée par la polymérase  $\gamma$ , codée par le génome nucléaire. Chez une souris transgénique homozygote pour une mutation *knock-in* dans le gène codant cette protéine, la polymérase est incapable d'assurer la lecture sur épreuve et le taux de mutations dans l'ADNmt croît d'un facteur 3 à 5. Une souris de ce type présente un vieillissement précoce, avec lipotrophie sous-cutanée, alopecie, cyphose, perte de poids et mort prématurée. Bien qu'on ait solidement établi la co-occurrence d'une augmentation des mutations mitochondriales et d'un dysfonctionnement mitochondrial avec le vieillissement, le rôle et la contribution spécifique des DRO mitochondriaux au vieillissement et aux maladies liées à l'âge chez l'homme n'ont pas encore été prouvés. De la même manière, bien que de nombreuses tumeurs présentent des niveaux plus élevés de mutations hétérogènes dans l'ADNmt, une relation de cause à effet avec la tumorigenèse n'a pas été prouvée.

Indépendamment de l'accumulation liée à l'âge de mutations ponctuelles et de délétions hétérogènes dans les cellules somatiques, un effet très différent entraîné par des mutations acquises non héréditaires dans l'ADNmt affecte les cellules souches des tissus. En particulier, des phénotypes pathologiques attribués à des mutations de l'ADNmt acquises ont été observés dans des cas sporadiques et apparemment non familiaux, impliquant un seul individu ou même un seul tissu, généralement un muscle squelettique. Le tableau clinique est une tolérance à l'effort réduite et des myalgies, progressant parfois jusqu'à la rhabdomyolyse. Comme dans le cas des syndromes classiques sporadiques avec grande délétion hétéroplasmique (PEO chronique, syndrome de Pearson et syndrome de Kearns-Sayre), l'absence d'un profil de transmission maternelle et une distribution tissulaire limitée suggèrent un mécanisme pathogène moléculaire causé par des mutations de novo dans des cellules souches musculaires après la différenciation de la lignée germinale (des mutations somatiques qui ne sont pas sporadiques et se produisent dans des cellules souches spécifiques de tissus pendant le développement fœtal, au cours du renouvellement tissulaire naturel ou lors de la réparation d'un tissu endommagé). On s'attend à ce que de telles mutations ne se propagent que dans la descendance de la cellule souche initialement concernée et affectent un tissu donné chez un individu donné, sans le moindre signe évoquant une transmission héréditaire.

#### PERSPECTIVES DE PRÉVENTION ET DE TRAITEMENT DES MALADIES LIÉES À L'ADNmt

##### ■ CONSEIL GÉNÉTIQUE ADAPTÉ AUX MALADIES MITOCHONDRIALES

Fournir un conseil génétique précis et des options en matière de planification familiale aux familles présentant des mutations dans l'ADNmt est rendu difficile par les caractéristiques génétiques uniques de l'ADN mitochondrial qui le distinguent de la génétique mendélienne. Bien qu'il n'y ait aucun risque de transmission de la maladie à partir d'un mâle atteint, le risque de transmission par voie maternelle d'un phénotype pathologique associé à des mutations hétéroplasmiques dépend de la ségrégation différentielle et du nombre de copies de l'ADNmt

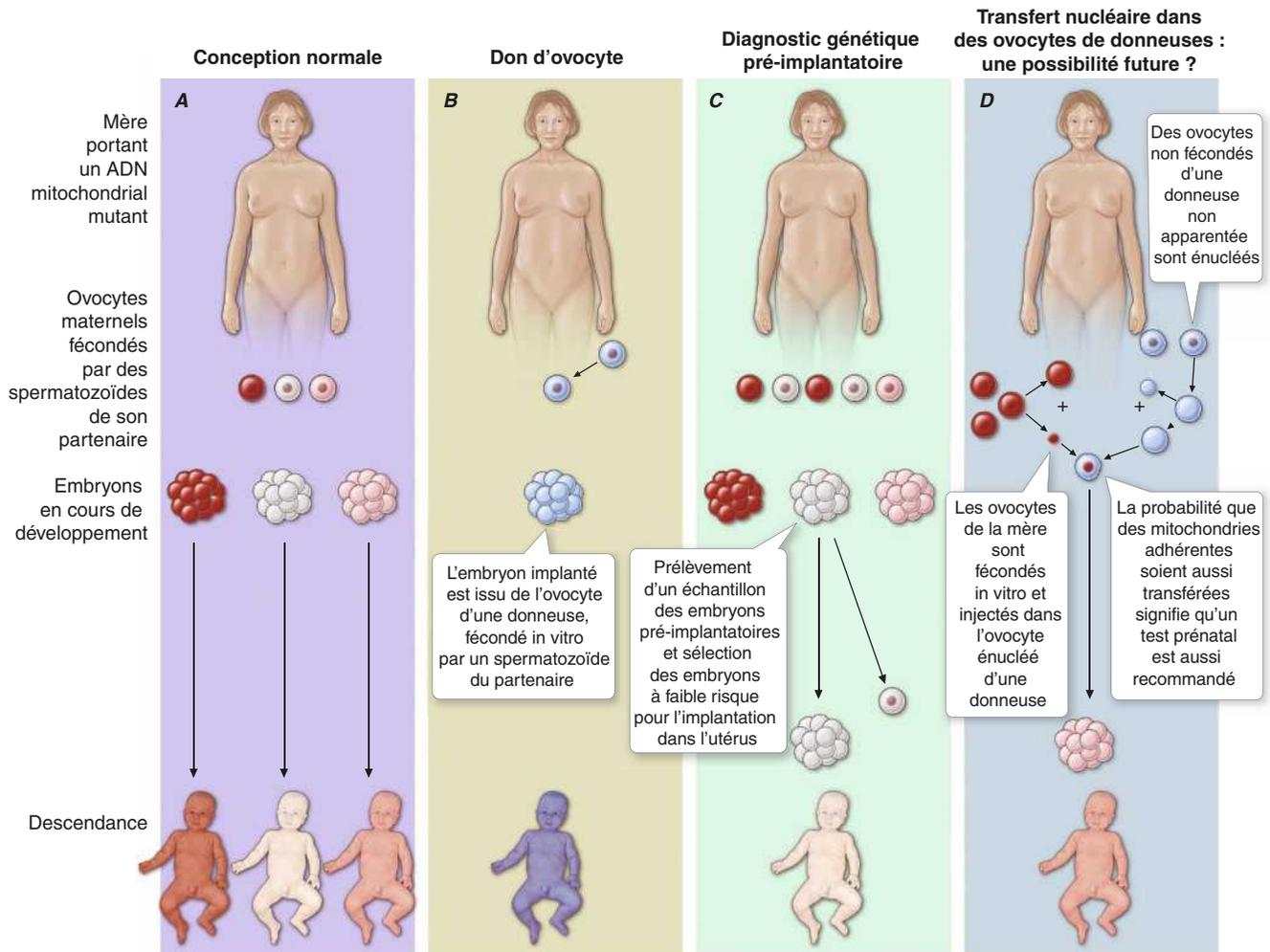
mutant qui seront présentes pendant l'ovogenèse et, par la suite, après le développement des tissus et des organes chez la descendance. Ceci est rarement prévisible avec certitude. De plus, des interactions avec le fond haplotypique de l'ADNmt et/ou le génome nucléaire (comme c'est le cas dans le syndrome LHON) constituent un autre déterminant important pour la pénétrance de la maladie. Les interactions environnementales comptent, elles aussi, comme l'illustre la forte et régulière association entre la perte de la vision dans le syndrome LHON et le tabagisme. Une pénétrance clinique de 93 p. 100 a été observée chez les hommes qui fumaient. Les porteurs asymptomatiques d'une mutation de l'ADNmt responsable du syndrome de LHON devraient donc être fortement encouragés à ne pas fumer et de modérer leur consommation d'alcool. Bien que cela ne puisse pas constituer un remède, ces interventions pourraient conjurer les manifestations cliniques accablantes des mutations responsables du syndrome de LHON. Un autre exemple est celui du syndrome familial de susceptibilité ototoxique aux aminoglycosides dans le cas de la mutation A1555G dans le gène mitochondrial codant l'ARNr 12S.

La valeur du diagnostic prénatal est aussi douteuse, en partie à cause de l'absence de données concernant les règles qui gouvernent la ségrégation des espèces mutantes et sauvages de l'ADNmt (hétéroplasmie) parmi les tissus de l'embryon en développement. Trois facteurs sont indispensables pour garantir la fiabilité d'un diagnostic prénatal : 1) une corrélation étroite entre la charge mutante et la sévérité de la maladie ; 2) une distribution uniforme de la charge mutante dans les tissus ; 3) pas de variations majeures dans la charge mutante au cours du temps. On pense que ces critères sont remplis dans le cas de la mutation T8993G responsable du syndrome NARP mais ils ne semblent pas s'appliquer aux autres maladies liées à l'ADNmt. En fait, le niveau d'ADNmt mutant dans un échantillon de villosités chorales ou de fluide amniotique peut être très différent de celui observé dans le fœtus et il serait difficile de déterminer dans quelle mesure la charge mutante trouvée dans les échantillons prénataux donne des informations utiles d'un point de vue clinique sur l'état post-natal et adulte.

##### ■ TRAITEMENT DES MALADIES LIÉES À L'ADNmt

La nature polyploïdique du génome mitochondrial, notre incapacité à délivrer des acides nucléiques thérapeutiques aux organelles par transfection mitochondriale, le phénomène d'hétéroplasmie et l'indisponibilité relative de modèles expérimentaux précliniques pratiques empêchent de progresser dans le développement de traitements curatifs pour les maladies mitochondriales. Une approche possible, qui consiste à « diluer » voire à éliminer entièrement les ADNmt mutants, n'est applicable qu'au premier stade embryonnaire et représente en réalité une forme de thérapie préventive sur la lignée germinale (Figure e18-8). Le but est de réaliser un transfert cytoplasmique de mitochondries normales dans l'ovocyte d'une femme portant une mutation hétéroplasmique de l'ADNmt ou, plus radicalement, d'introduire le noyau de l'ovocyte de la mère atteinte dans un ovocyte qu'on aura préalablement énucléé provenant d'une donneuse non atteinte. Ces approches n'ont pas rencontré de succès cliniques largement annoncés. Dans une étude plus récente, le noyau (contenant à la fois l'ADN maternel, l'ADN paternel et quelques rares mitochondries adhérentes) issu d'un embryon humain sévèrement anormal a été transplanté dans un ovocyte de donneuse, duquel on avait préalablement ôté tout l'ADN nucléaire. L'embryon résultant s'est développé normalement pendant les six premiers jours, au bout desquels il a été mis de côté pour des raisons non médicales. La faisabilité future à long terme de cette approche est renforcée par des études similaires de remplacement de l'ADNmt dans des ovules de primates non humains qui ont été menées avec succès jusqu'à la naissance d'une descendance en bonne santé. L'effet seuil, qui fait que même une petite augmentation du nombre de copies d'ADNmt non mutantes ou l'amélioration limitée d'un fonctionnement métabolique perturbé peut grandement améliorer le phénotype pathologique et être bénéfique à la santé du patient, nourrit les espoirs de voir cette approche réduire le fardeau des maladies mitochondriales humaines dans le futur.

Néanmoins, avant que de telles interventions génétiques n'entrent dans la routine clinique, contrecarrer les modifications métaboliques les plus préjudiciables représente actuellement la base du traitement. Éviter les facteurs de risque environnementaux bien caractérisés comme



**Figure e18-8** Approches possibles pour prévenir les maladies liées à l'ADNmt. **A)** Pas d'intervention : la quantité d'ADN mitochondrial mutant varie grandement dans la descendance. **B)** Don d'ovocytes : autorisé en France mais limité par le nombre de donneuses. **C)** Diagnostic génétique pré-implantatoire : disponible pour certaines maladies liées à l'ADNmt (fiable pour déterminer le risque associé aux haplotypes mis en évidence dans le génome

nucléaire). **D)** Transfert nucléaire : au stade de la recherche, avec des études initiales sur des primates non humains. La couleur rouge représente d'ADN mitochondrial mutant, le rose et le blanc représentent successivement des proportions plus élevées d'ADNmt normal, et le bleu représente le matériel génétique d'un donneur non apparenté. (Reproduit avec autorisation d'après Poulton et al.)

on l'a indiqué plus haut, tels que le tabac dans le cas du syndrome de LHON et les aminoglycosides dans le cas de la mutation mitochondriale A1555G, s'avère très profitable. D'autres interventions moins spécifiques dans le cas d'autres maladies impliquent des stratégies de traitements combinés et comprennent une intervention diététique et la suppression de métabolites toxiques. On recourt très souvent à des compléments du type vitamines et co-facteurs dans le traitement des maladies liées à la phosphorylation oxydative mitochondriale, bien qu'il y ait peu de preuves, mis à part des rapports anecdotiques, pour valider leur utilisation. On administre notamment des accepteurs artificiels d'électrons, comme la vitamine K<sub>3</sub>, la vitamine C et l'ubiquinone (co-enzyme Q<sub>10</sub>) ; des co-facteurs (co-enzymes) comme la riboflavine, la carnitine et la créatine ; des piègeurs de radicaux libres de l'oxygène, comme la vitamine E, le cuivre, le sélénium, l'ubiquinone et l'idebenone. Les médicaments qui peuvent interférer avec les anomalies mitochondriales, comme les agents anesthésiques propofol, barbituriques et de hautes doses de valproate, doivent être évités. Une complémentation en L-arginine, substrat de l'oxyde nitrique synthétase, a été évoquée comme traitement vasodilatateur pendant les accidents vasculaires transitoires.

Dans le cas des variants homoplasmiques de l'ADNmt qui prédisposent à une maladie complexe fréquente à survenue tardive, il est plus réaliste de les considérer chez un patient donné comme un facteur de risque non modifiable, qui motivera une intervention médicale agres-

sive vis-à-vis des facteurs de risques modifiables associés à la même maladie. Par exemple, l'identification d'une mutation homoplasmique de l'ADNmt définissant un haplogroupe qui confère un risque supplémentaire vis-à-vis du syndrome métabolique doit déclencher une intervention intensive, tant au niveau de la diététique que de l'hygiène de vie et du suivi médical, pour réduire les autres facteurs qui promeuvent le syndrome métabolique et ses complications. Dans le cas des mutations somatiques acquises – dans la mesure où un cercle vicieux de production de DRO et de mutations dans l'ADNmt joue un rôle –, des stratégies thérapeutiques à base d'antioxydants efficaces et de piégeurs des DRO peuvent s'avérer bénéfiques.

#### LECTURES COMPLÉMENTAIRES

- BANDELT HJ et al. Exaggerated status of "novel" and pathogenic mtDNA sequence variants due to inadequate database searches. *Hum Mutat*, 2009, 30 : 191.
- BREDENOORD AL et al. PGD to reduce reproductive risk : the case mitochondrial DNA disorders. *Hum Reprod*, 2008, 23 : 2392.
- CALVO S et al. Systematic identification of human mitochondrial disease genes through integrative genomics. *Nat Genet*, 2006, 38 : 576.
- CRAVEN L et al. Pronuclear transfer in human embryos to prevent transmission of mitochondrial DNA disease. *Nature*, 2010, 465 : 82.

- CREE LM et al. A reduction of mitochondrial DNA molecules during embryogenesis explains the rapid segregation of genotypes. *Nat Genet*, 2008, 40 : 249.
- DI DONATO S. Multisystem manifestations of mitochondrial disorders. *J Neurol*, 2009, 256 : 693.
- DIMAURO S. Mitochondrial DNA medicine. *Biosci Rep*, 2007, 27 : 5.
- FILOSTO M, MANUSCO M. Mitochondrial diseases : a nosological update. *Acta Neurol Scand*, 2007, 115 : 211.
- HUDSON G et al. Clinical expression of Leber hereditary optic neuropathy is affected by the mitochondrial DNA-haplogroup background. *Am J Hum Genet*, 2007, 81 : 228.
- HUDSON G et al. Mutation of OPA1 causes dominant optic atrophy with external ophthalmoplegia, ataxia, deafness and multiple mitochondrial DNA deletions : a novel disorder of mtDNA maintenance. *Brain*, 2008, 131 : 329.
- MANCUSO M et al. Mitochondrial DNA-related disorders : natural selection shaped regional mtDNA variation in humans. *Biosci Rep*, 2007, 27 : 31.
- MCKENZIE M et al. Mitochondrial disease : mutations and mechanism. *Neurochem Res*, 2004, 29 : 589.
- NEIMI AK, MAJAMAA K. Mitochondrial DNA and ACTN3 genotypes in Finnish elite endurance and sprint athletes. *Eur J Hum Genet*, 2005, 13 : 965.
- POULTON J et al. Preventing transmission of maternally inherited mitochondrial DNA diseases. *Br Med J*, 2009, 338 : b94.
- SALAS A et al. A critical reassessment of the role of mitochondria in tumorigenesis. *PLoS Med*, 2005, 2 : 1158.
- SPINAZZOLA A, ZEVIANI M. Disorders from perturbations of nuclear-mitochondrial intergenomic cross-talk. *J Intern Med*, 2009, 265 : 174.
- SUISSA S et al. Ancient mtDNA genetic variants modulate mtDNA transcription and replication. *PLoS Genet*, 2009, 5 : e1000474.
- WALLACE D. The mitochondrial genome in human adaptive radiation and disease : on the road to therapeutics and performance enhancement. *Gene*, 2005, 354 : 169.
- WILSON FH et al. A cluster of metabolic defects caused by mutation in a mitochondrial tRNA. *Science*, 2004, 306 : 1190.
- ZEVIANI M, CARELLI V. Mitochondrial disorders. *Curr Opin Neurol*, 2007, 20 : 564.