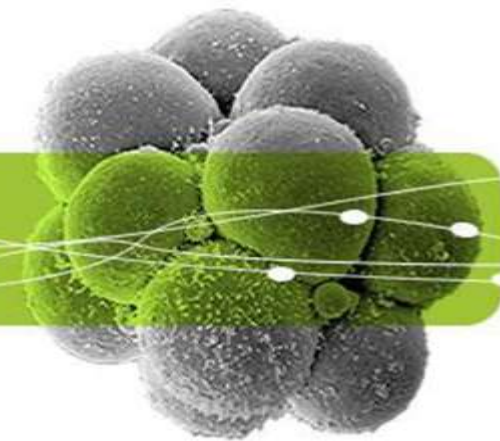


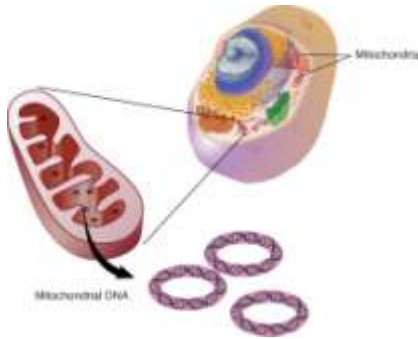


Мітохондрії. Роль у передімплантаційному розвитку. Мітохондріальні хвороби

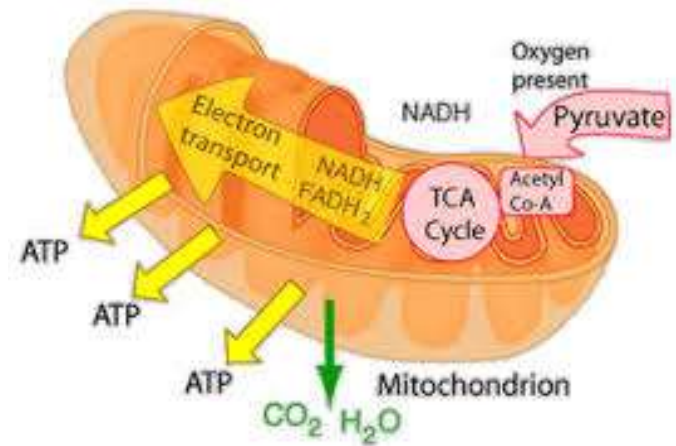
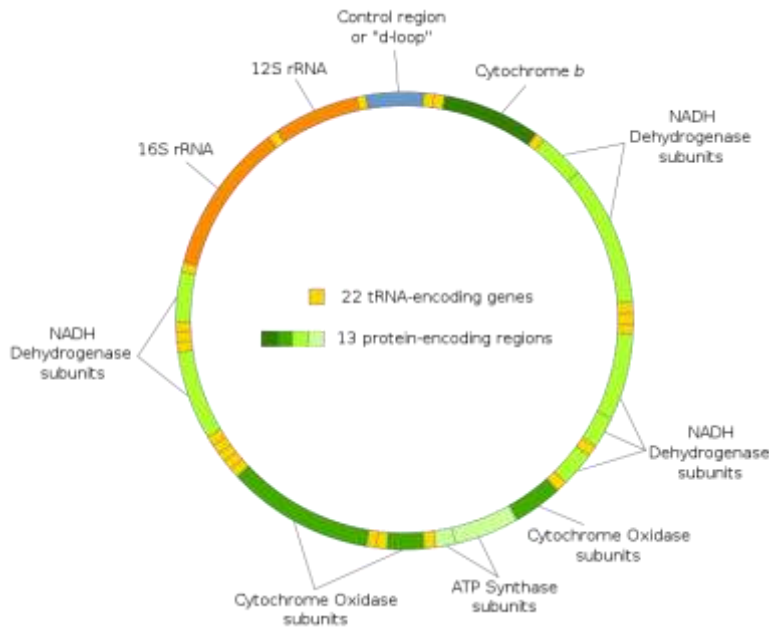
Пилип Лариса,
зав. цитогенетичним відділом клініки «Надія», Київ

КРІМ 46 ХРОМОСОМ ЧИ Є У КЛІТИНАХ ЛЮДИНИ ІНШИЙ ГЕНЕТИЧНИЙ МАТЕРІАЛ?

Так звана «24-а хромосома» – ДНК мітохондрій або **мтДНК**



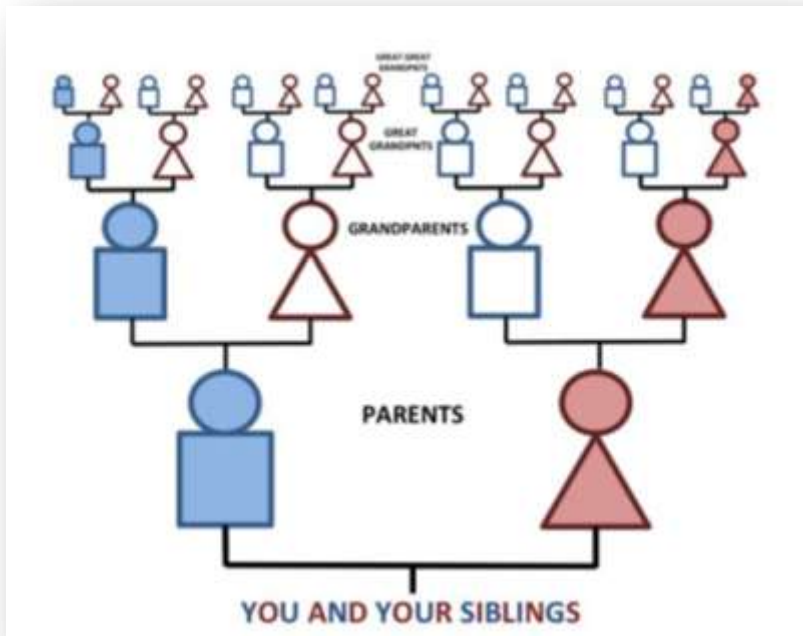
Кожна мітохондрія містить **1 – 10 кільцевих молекул мтДНК**



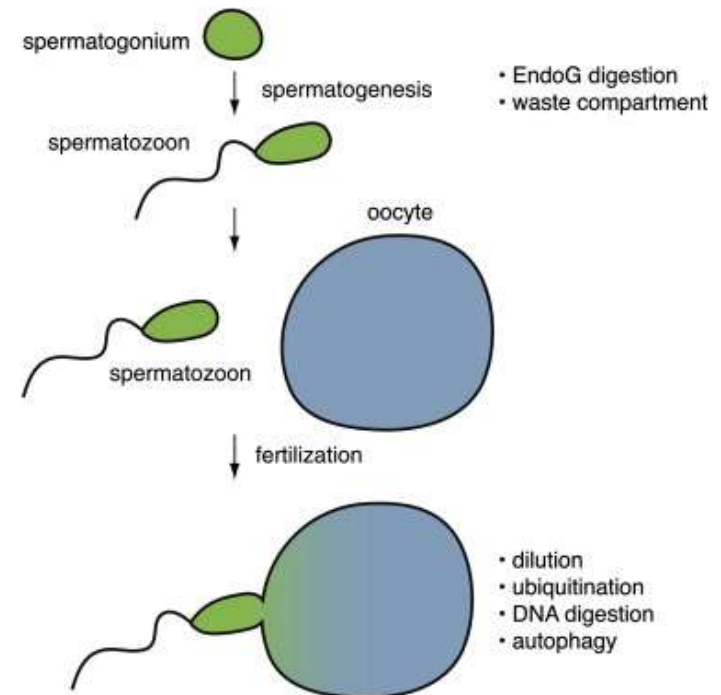
Мітохондрії - «*клітинні електростанції*», які у процесі окисного фосфорилювання утворюють молекули АТФ

АТФ – основна «енергетична валюта» клітин

ТИП УСПАДКУВАННЯ мтДНК - МАТЕРИНСЬКИЙ



Після запліднення мтДНК сперматозоїда
мітиться убіквітином і лізується в
протеасомах – **ГОМОПЛАЗМІЯ**



ГОМОПЛАЗМІЯ – ЯВИЩЕ УМОВНЕ

Частота **мутацій** в мтДНК у
7-10 разів вища, ніж у
ядерній ДНК

Причини:

1. Відсутність гістонів
2. Близькість ЕТЛ (високі концентрації вільних радикалів)
3. Відсутність репарації



ГЕТЕРОПЛАЗМІЯ



Мутації в мтДНК



Гетероплазмія



Зниження біоенергетичного
потенціалу клітин



Мітохондріальні хвороби

ТИП УСПАДКУВАННЯ мтДНК - МАТЕРИНСЬКИЙ

Перша реплікація мтДНК відбувається на стадії бластоцисти; тобто, розвиток ембріону від запліднення і до 5-ї доби забезпечується енергією, яку виробляють мітохондрії ооцита

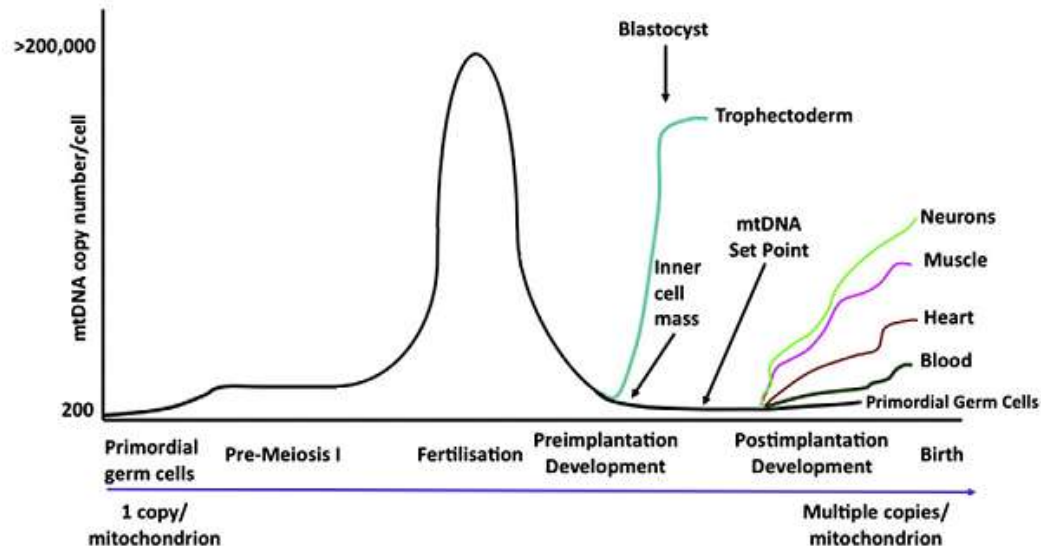


Fig. 2. The control of mtDNA copy number at key stages during development. During oogenesis, mtDNA copy number increases up to the metaphase II stage. In larger mammals, it then undergoes significant reduction during preimplantation development. At the blastocyst stage, replication is initiated at the blastocyst stage but this is confined to the trophectoderm. MtDNA copy number undergoes continual reduction in the inner cell mass cells to establish the 'mtDNA set point'. This ensures that specialised cell types, once they have differentiated, acquire the appropriate mtDNA copy number to meet their needs for ATP production in a cell type specific manner.

Manuscript to Cell & Developmental Biology, 01/2020, 104-109



Contents lists available at ScienceDirect
Seminars in Cell & Developmental Biology
[Journal homepage: www.elsevier.com/locate/seccdb]



Review
Mitochondria in early mammalian development

Jonathan Van Hlercom^{a,b,*}

^aDepartment of Molecular Cellular and Developmental Biology, University of Toronto, Toronto, ON M5S 1A5, Canada
^bDepartment of Molecular Cellular and Developmental Biology, University of Toronto, Toronto, ON M5S 1A5, Canada

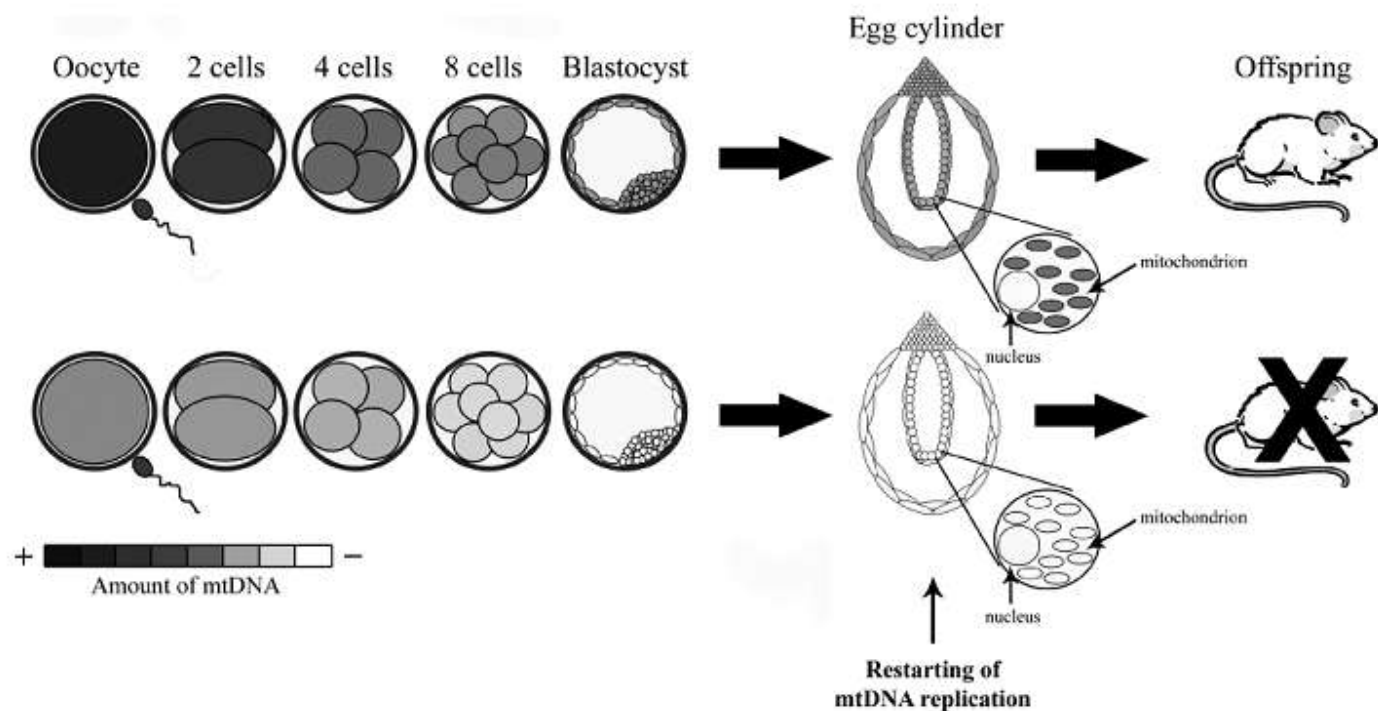
Review

Mitochondria in early mammalian development

Jonathan Van Blerkom^{a,b,*}^a Department of Molecular, Cellular and Developmental Biology, University of Colorado, Boulder, CO 80302, United States^b Colorado Reproductive Endocrinology and Infertility Center, Denver, CO, United States

Скільки мтДНК в ооцитах??

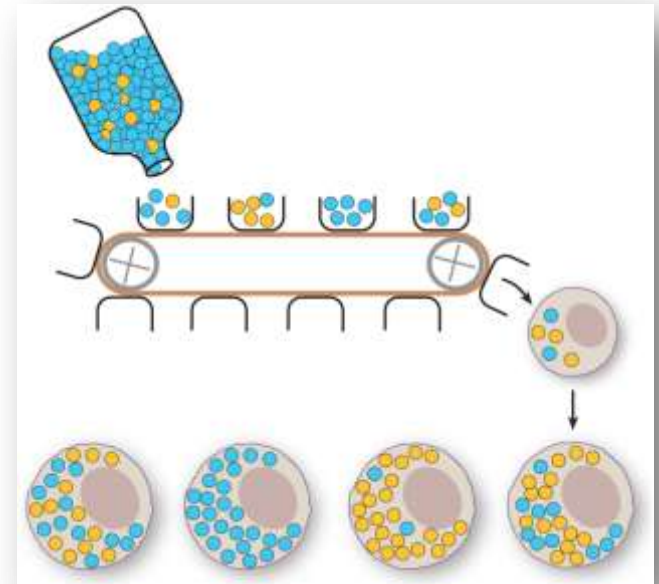
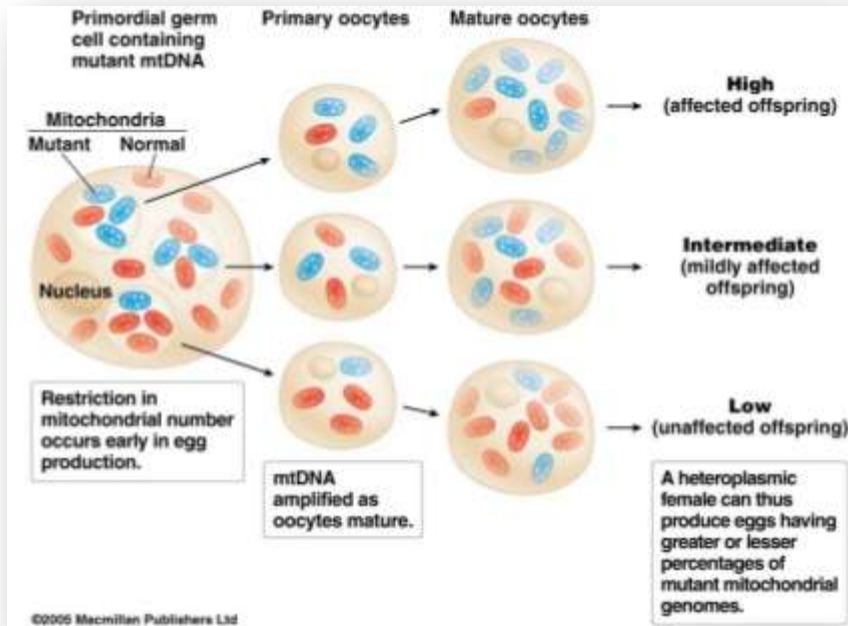
- Ооцит на стадії MII містить фіксовану кількість мтДНК, яка не реплікується до стадії бластоцисти
- Від 50 000 до 1 000 000 000 копій мтДНК в ооциті



УСПАДКУВАННЯ МІТОХОНДРІАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

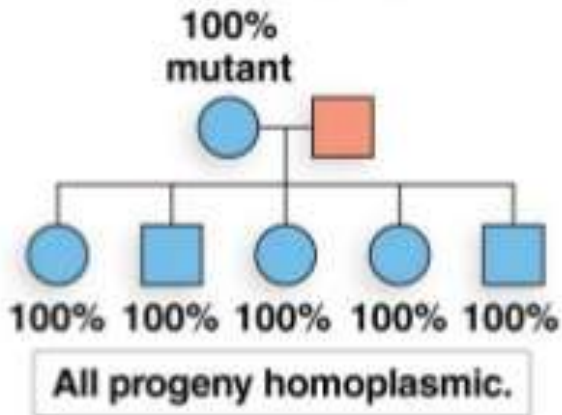
Передача мтДНК:

1. При поділах примордіальних зародкових клітин кількість мтДНК знижується
1. При утворенні ооцитів відбувається вибіровий розподіл мітохондрій із мтДНК – ефект пляшкового горлишка (bottleneck effect)

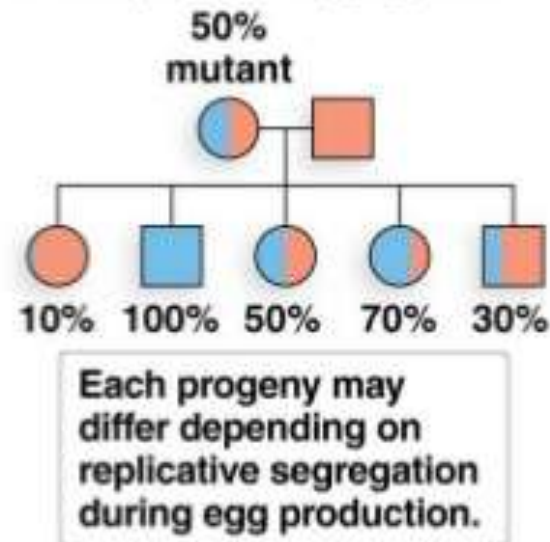


УСПАДКУВАННЯ МІТОХОНДРІАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

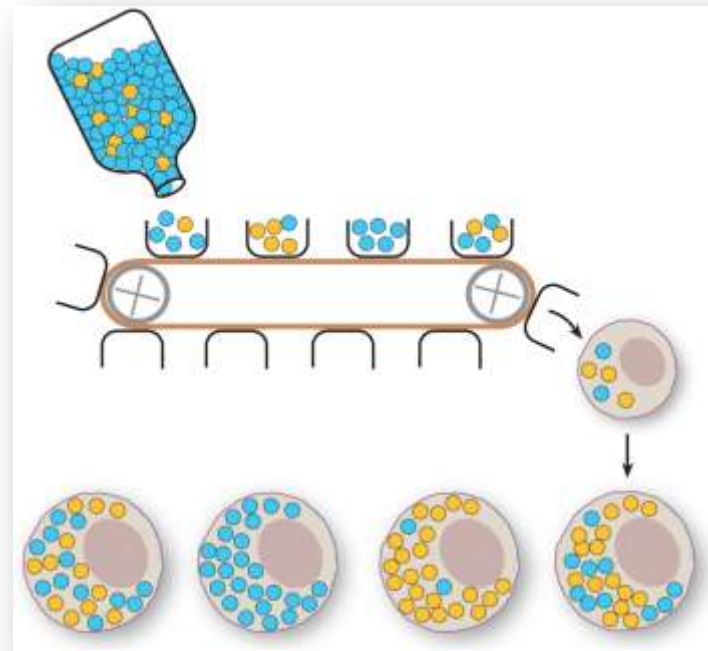
Homoplasmic segregation



Heteroplasmic segregation



Матері без симптомів із допороговими рівнями мутації можуть мати дітей із високими рівнями мутації та клінічним проявом захворювання



Перші симптоми мітохондріальних хвороб можуть виникати у дорослому віці, відповідно, мутації мтДНК можуть успадковуватись дітьми до появи клінічних проявів у дорослих

Мутації в мтДНК



Гетероплазмія

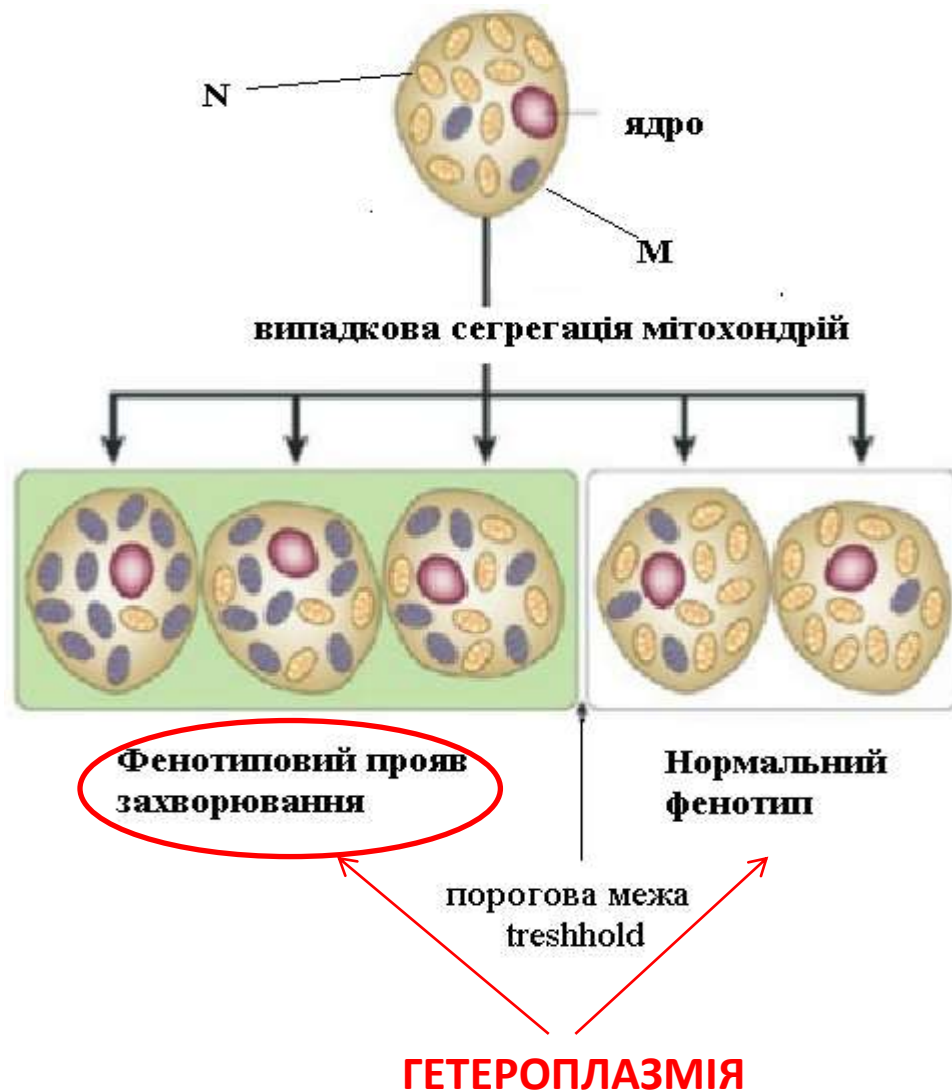


Зниження біоенергетичного
потенціалу клітин



Мітохондріальні хвороби

ПОРОГОВА МЕЖА для ФЕНОТИПОВОГО ПРОЯВУ МІТОХОНДРІАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

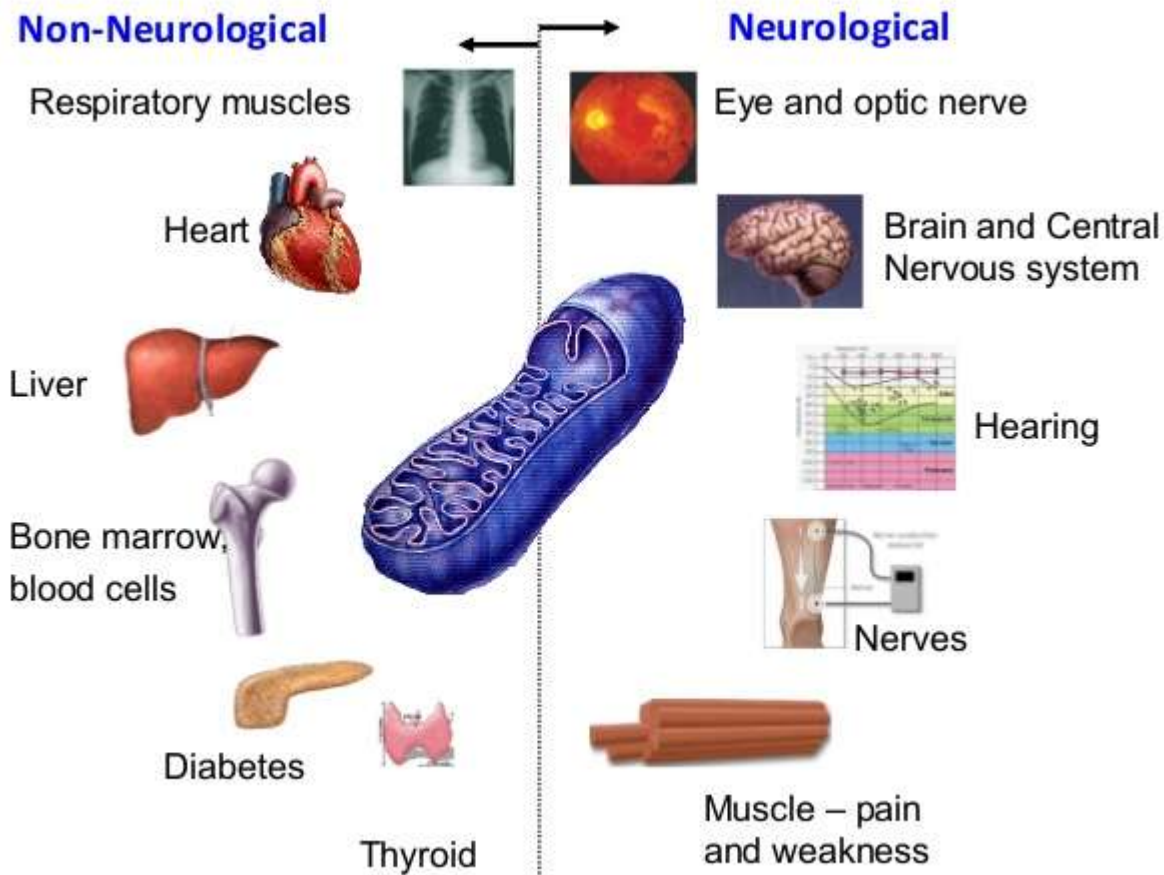


Порогова межа для клінічного прояву мітохондріальних хвороб, як правило, становить понад 60%

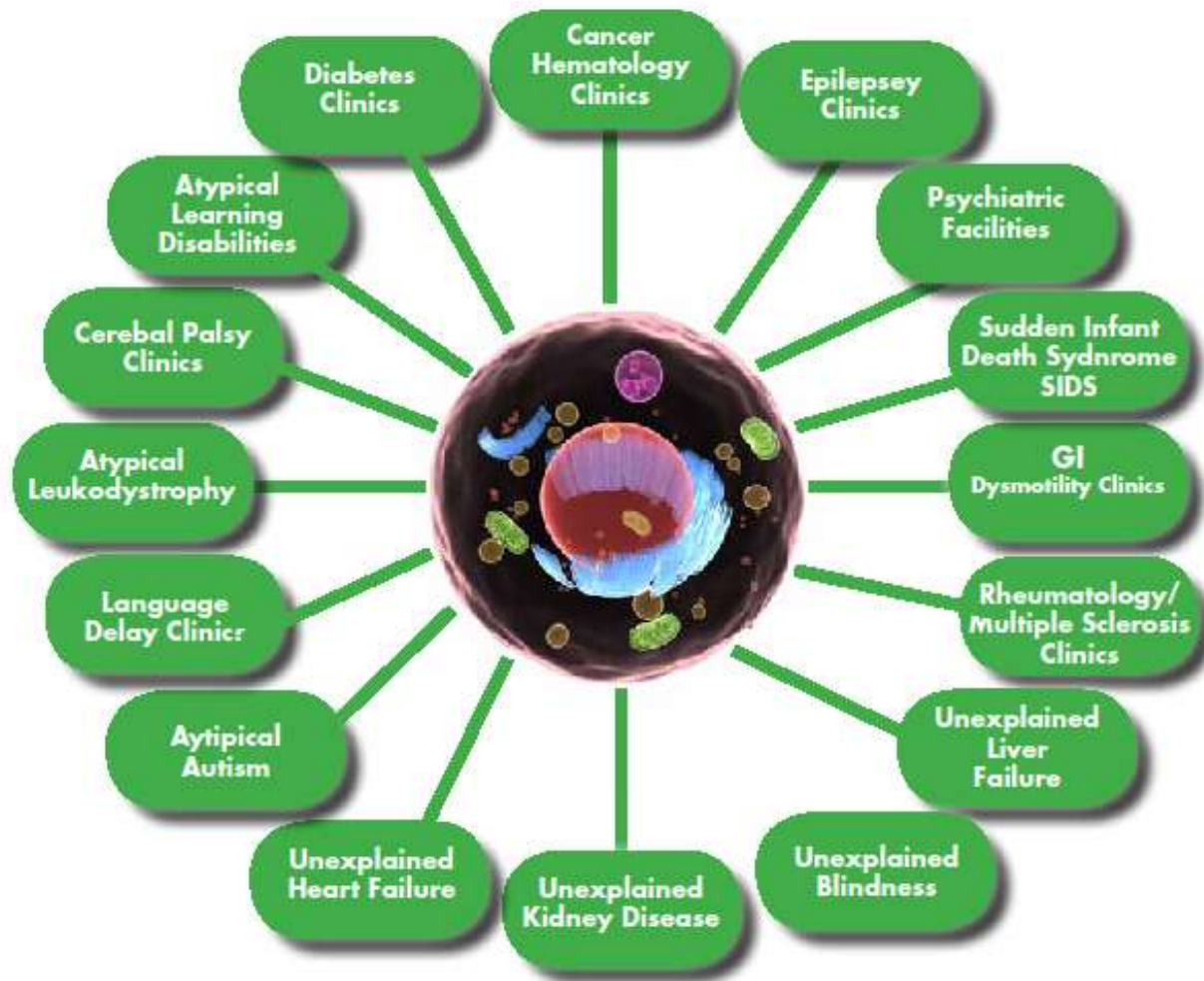
МІТОХОНДРІАЛЬНІ ХВОРОБИ

- Частота – 1:7 500 малюків, народжених живими
- Клінічно та генетично гетерогенна група
- Можуть бути обумовленими як мутаціями в мтДНК, так і мутаціями в ядерній ДНК
- Виникають у результаті дисфункції електрон-транспортного ланцюга мітохондрій та зниження продукції АТФ (зниження біоенергетичного потенціалу клітин)
- Клінічні прояви: а) ураження окремих органів (спадкова нейропатія зорового нерву Лебера); б) множинні ураження органів та систем в основному з нейрологічними та нейропатичними симптомами (MELAS)
- Можуть проявлятися у будь-якому віці; в основному ті, що заковані у ядерній ДНК – у дитинстві, в мтДНК – у дорослому віці

Органи із переважним ураженням



Where does Mitochondrial Disease Hide?



ДІАГНОСТИКА

- Клінічний фенотип
- Тип успадкування (родинні випадки)
- Ступінь прояву (біохімічні та гістологічні знахідки)
- Молекулярно-генетичні дослідження (ядерна та мтДНК)

ПРОФІЛАКТИКА

ПРЕНАТАЛЬНА ДІАГНОСТИКА

ПРЕІМПЛАНТАЦІЙНА ГЕНЕТИЧНА
ДІАГНОСТИКА

ПРЕКОНЦЕПЦІЙНА ДІАГНОСТИКА

ПРЕНАТАЛЬНА ДІАГНОСТИКА МІТОХОНДРІАЛЬНИХ ХВОРОБ

EJHG Open

European Journal of Human Genetics (2014) 22, 1255–1259
© 2014 Macmillan Publishers Limited All rights reserved 1018-4813/14
www.nature.com/ejhg



ARTICLE

A national perspective on prenatal testing for mitochondrial disease

Victoria Nesbitt¹, Charlotte L Alston², Emma L Blakely², Carl Fratter^{2,3}, Catherine L Feeney², Joanna Poulton^{2,4}, Garry K Brown^{2,5}, Doug M Turnbull^{1,2}, Robert W Taylor^{1,2} and Robert McFarland^{*,1,2}

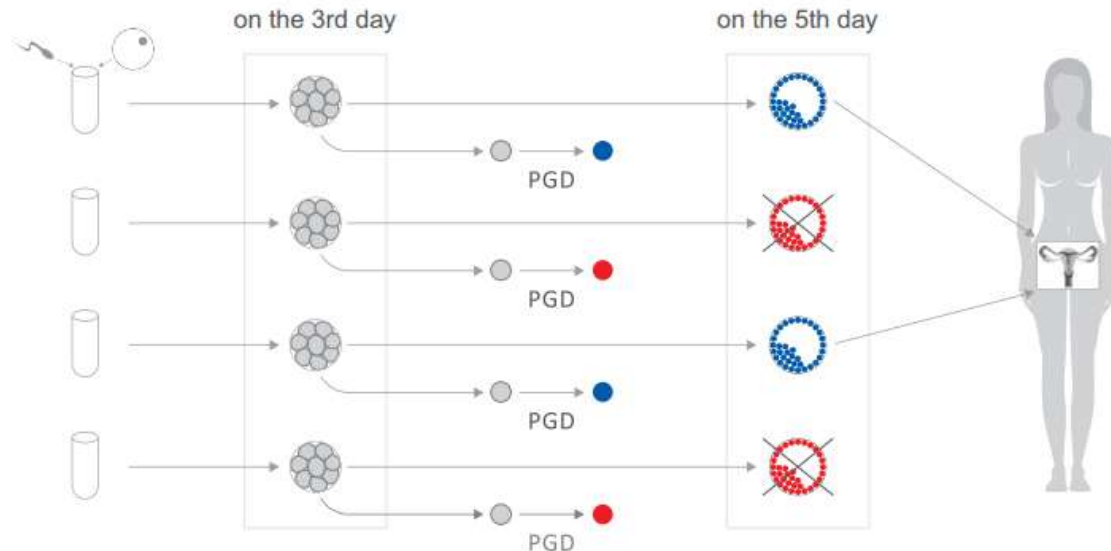
Mitochondrial diseases affect > 1 in 7500 live births and may be due to mutations in either mitochondrial DNA (mtDNA) or nuclear DNA (nDNA). Genetic counselling for families with mitochondrial diseases, especially those due to mtDNA mutations, provides unique and difficult challenges particularly in relation to disease transmission and prevention. We have experienced an increasing demand for prenatal diagnostic testing from families affected by mitochondrial disease since we first offered this service in 2007. We review the diagnostic records of the 62 prenatal samples (17 mtDNA and 45 nDNA) analysed since 2007, the reasons for testing, mutation investigated and the clinical outcome. Our findings indicate that prenatal testing for mitochondrial disease is reliable and informative for the nuclear and selected mtDNA mutations we have tested. Where available, the results of mtDNA heteroplasmy analyses from other family members are helpful in interpreting the prenatal mtDNA test result. This is particularly important when the mutation is rare or the mtDNA heteroplasmy is observed at intermediate levels. At least 11 cases of mitochondrial disease were prevented following prenatal testing, 3 of which were mtDNA disease. On the basis of our results, we believe that prenatal testing for mitochondrial disease is an important option for couples where appropriate genetic analyses and pre/post-test counselling can be provided.

European Journal of Human Genetics (2014) 22, 1255–1259; doi:10.1038/ejhg.2014.35; published online 19 March 2014

ПЕРЕДІМПЛАНТАЦІЙНА ДІАГНОСТИКА МІТОХОНДРІАЛЬНИХ ХВОРОБ

1. Мітохондріальні хвороби, які виникають у результаті мутацій в ядерній ДНК (80% хвороб):

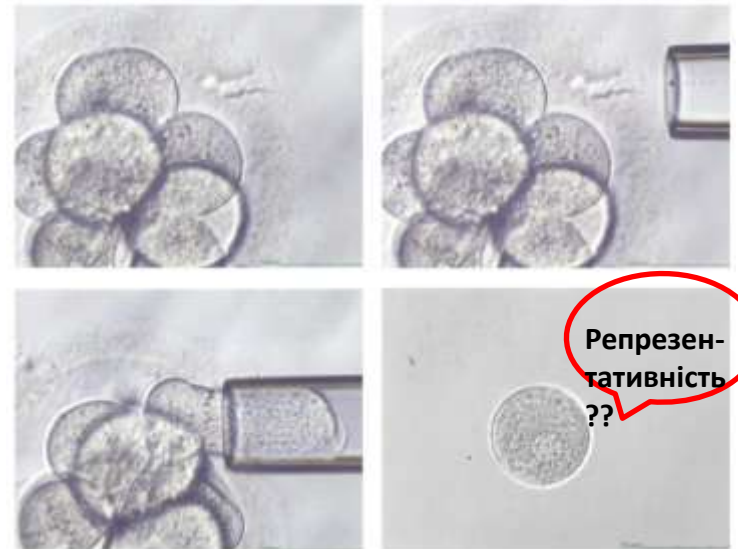
НЕОБХІДНО: відома мутація



ПЕРЕДІМПЛАНТАЦІЙНА ДІАГНОСТИКА МІТОХОНДРІАЛЬНИХ ХВОРОБ

1. Мітохондріальні хвороби, які виникають у результаті мутацій в мтДНК (20% хвороб):

А) ГЕТЕРОПЛАЗМІЯ???



Б) ЗМІНА РІВНЯ МУТАЦІЙ ІЗ ЧАСОМ

ВИПАДКИ ПОМИЛКОВОЇ ДІАГНОСТИКИ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ПГД У НОСІЇВ МІТОХОНДРІАЛЬНИХ ХВОРОБ

Blastocyst preimplantation genetic diagnosis (PGD) of a mitochondrial DNA disorder

Nathan R. Treff, Ph.D.,^{a,b,c} Jessyca Campos, M.S.,^{a,b} Xin Tao, M.S.,^a Brynn Levy, Ph.D.,^d Kathleen M. Ferry, B.S.,^a and Richard T. Scott Jr., M.D.^{a,b}

^a Reproductive Medicine Associates of New Jersey, Morristown; ^b Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Science, University of Medicine and Dentistry of New Jersey, Robert Wood Johnson Medical School, New Brunswick; ^c Department of Genetics, Rutgers University, Piscataway, New Jersey; and ^d Department of Pathology, College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York, New York.

Objective: To evaluate the utility of trophectoderm biopsy for preimplantation genetic diagnosis (PGD) of mitochondrial (mt) DNA mutation load.

Design: A PGD case and analysis of blastocyst mosaicism.

Setting: Academic center for reproductive medicine.

Patient(s): A 30-year-old carrier of 35% 3243A>G mtDNA mutation load with a daughter affected by mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) syndrome.

Intervention(s): Blastocyst biopsy for PGD of mutation load and gender.

Main Outcome Measure(s): Variation in mutation load within and among embryos, and newborn mutation load after PGD-based selection.

Result(s): Oocytes and embryos were found to possess a variety of 3243A>G mutation loads from 9% to 90% in oocytes and 7% to 91% in embryos, demonstrating that PGD would be a relevant procedure. Highly consistent results were obtained within multiple biopsies of both cleavage- and blastocyst-stage embryos. Importantly, mutation loads observed in trophectoderm were predictive of the inner cell mass ($r^2 = 0.97$).

Transfer of a male embryo, predicted to possess 12% mutation load, resulted in the delivery of a boy with tissue-specific mutation loads ranging from undetectable to 12% in different tissues. **Conclusion(s):** This study represents the first successful clinical application of PGD to reduce the risk of an mtDNA disorder and supports the applicability of blastocyst trophectoderm PGD for carriers of mtDNA mutations attempting reproduction. (Fertil Steril® 2012;98:1236–40. ©2012 by American Society for Reproductive Medicine.)

Key Words: Mitochondrial DNA, MELAS, preimplantation genetic diagnosis, mutation load

Discuss: You can discuss this article with its authors and with other ASRM members at <http://fertilityforum.com/blastocyst-preimplantation-genetic-diagnosis-of-a-mitochondrial-dna-disorder/>

Cell Reports
Letter

and genetic diagnosis laboratory on samples collected from the boy at the ages of 6 weeks and 18 months demonstrated mutant m.3243A>G heteroplasmy loads of 47% and 46% in blood and 52% and 42% in urine, respectively (Table S1).

OPEN
ACCESS
CellPress

Limitations of Preimplantation Genetic Diagnosis for Mitochondrial DNA Diseases

Shoukhrat Mitalipov,^{1,2,*} Paula Amato,² Samuel Parry,³ and Mami J. Falk⁴

¹Division of Reproductive and Developmental Sciences, Oregon National Primate Research Center, Oregon Health & Science University, Beaverton, OR 97006, USA

²Division of Reproductive Endocrinology, Department of Obstetrics and Gynecology, Oregon Health & Science University, Portland, OR 97239, USA

³Division of Maternal-Fetal Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, PA 19104, USA

⁴Divisions of Human Genetics and Metabolic Disease, Department of Pediatrics, The Children's Hospital of Philadelphia and University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, PA 19104, USA

*Correspondence: mitalipo@ohsu.edu

<http://dx.doi.org/10.1016/j.celrep.2014.05.004>

ПРЕІМПЛАНТАЦІЙНА ДІАГНОСТИКА МІТОХОНДРІАЛЬНИХ ХВОРОБ

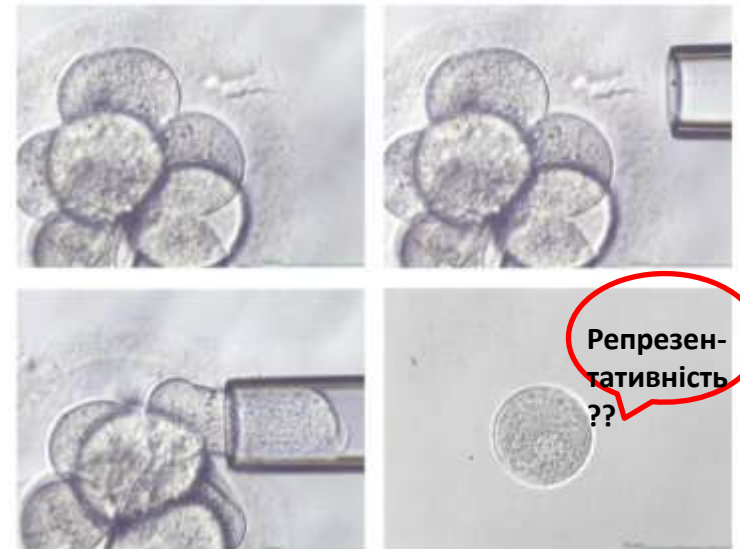
1. Мітохондріальні хвороби, які виникають у результаті мутацій в мтДНК (20% хвороб):

А) ГЕТЕРОПЛАЗМІЯ???

ооцит з
гетероплазмєю

8-клітинний
ембріон

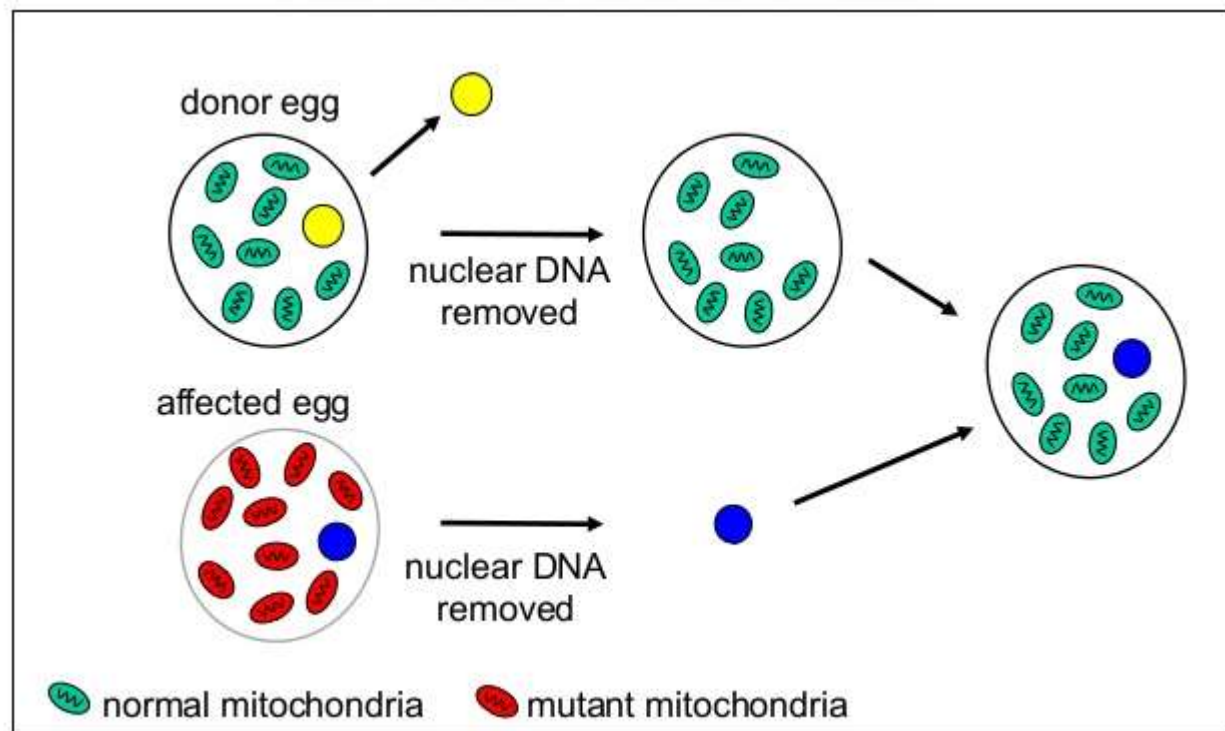
Бластоциста



Б) ЗМІНА РІВНЯ МУТАЦІЙ ІЗ ЧАСОМ

АЛЬТЕРНАТИВА??

Донація
мітохондрій??

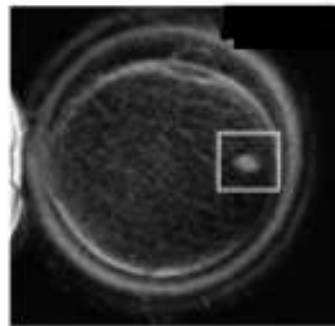


«Донація мітохондрій»

- Transfer can be performed at different stages

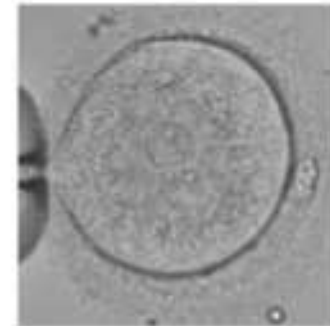


Polar Body
Transfer



Maternal Spindle
Transfer (MST)

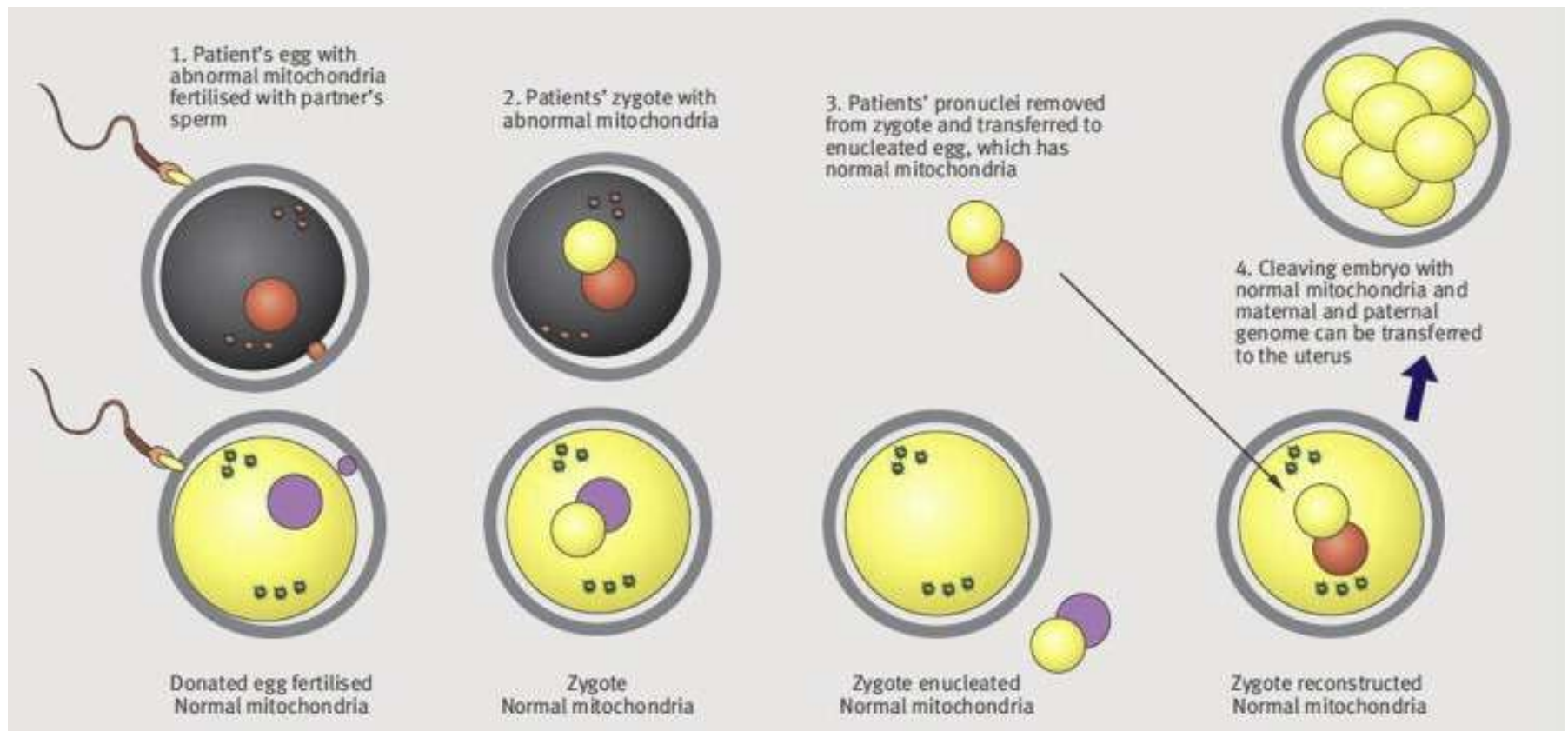
Greggains et al, Sci Rep. 2014 Jan 24;4:3844



Pronuclear
Transfer (PNT)

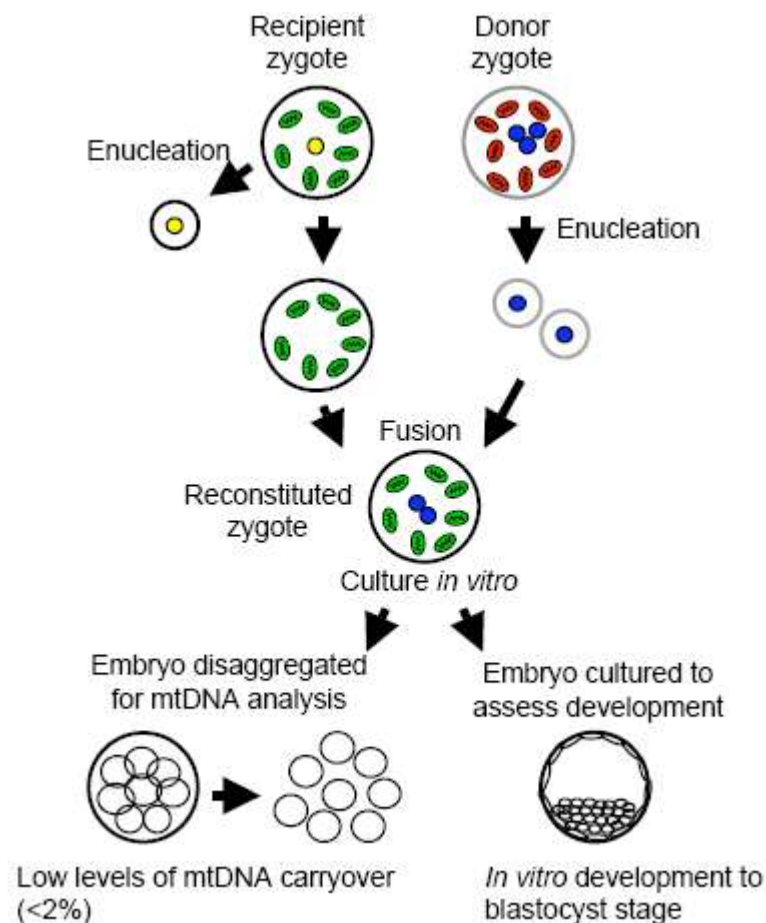
ПРОФІЛАКТИКА МІТОХОНДРІАЛЬНИХ ХВОРОБ

Трансфер пронуклеуса



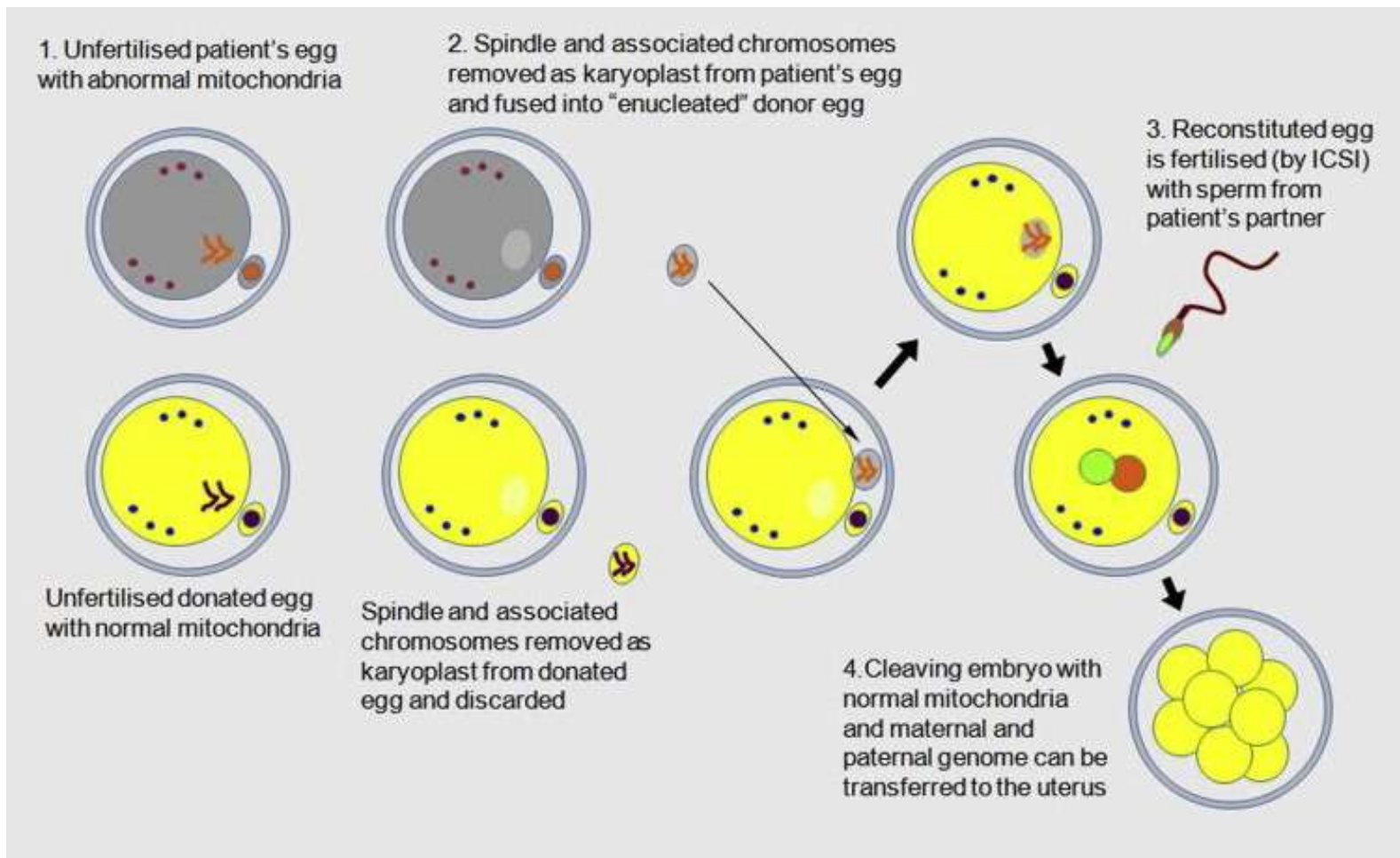
Pronuclear transfer in human embryos to prevent transmission of mitochondrial DNA disease

Lyndsey Craven¹, Helen A Tuppen¹, Gareth D Greggains^{2,3}, Stephen J Harbottle², Julie L Murphy¹, Lynsey M Cree¹, Alison P Murdoch^{2,4}, Patrick F Chinnery¹, Robert W Taylor¹, Robert N Lightowlers¹, Mary Herbert^{2,3,4}, and Douglass M Turnbull^{1,4,5}



ПРЕКОНЦЕПЦІЙНА ПРОФІЛАКТИКА МІТОХОНДРІАЛЬНИХ ХВОРОБ

Трансфер вертена (каріопласта)



Article

Metaphase II karyoplast transfer from human in-vitro matured oocytes to enucleated mature oocytes



Dr Atsushi Tanaka

Dr Atsushi Tanaka is one of the pioneers of Japanese private infertility clinic. He obtained his PhD in 1981 at the Juntendo University (Tokyo, Japan), where he worked from 1975 to 1981 in the Department of Obstetrics and Gynaecology. After working at the Koshigaya Municipal Hospital (Saitama, Japan), where he performed the first successful GIFT (gamete intra-Fallopian transfer) in Japan, he started the Saint Mother Obstetrics and Gynecology Clinic and Institute for ART (Fukuoka, Japan) in 1988. His current interest lies in a wide range of human infertility.

Трансфер вертена (каріопласта)

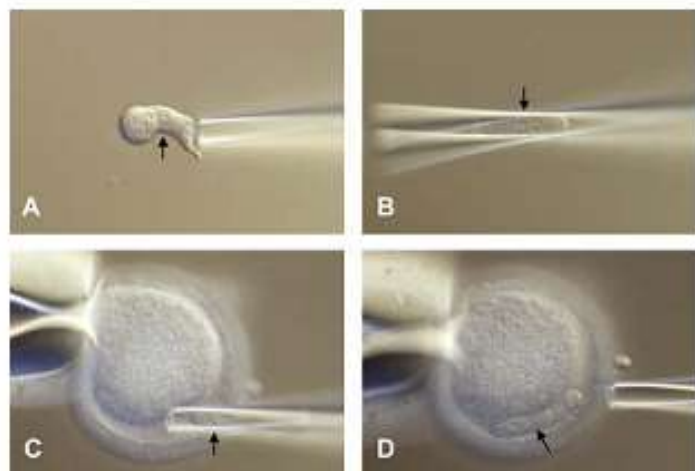
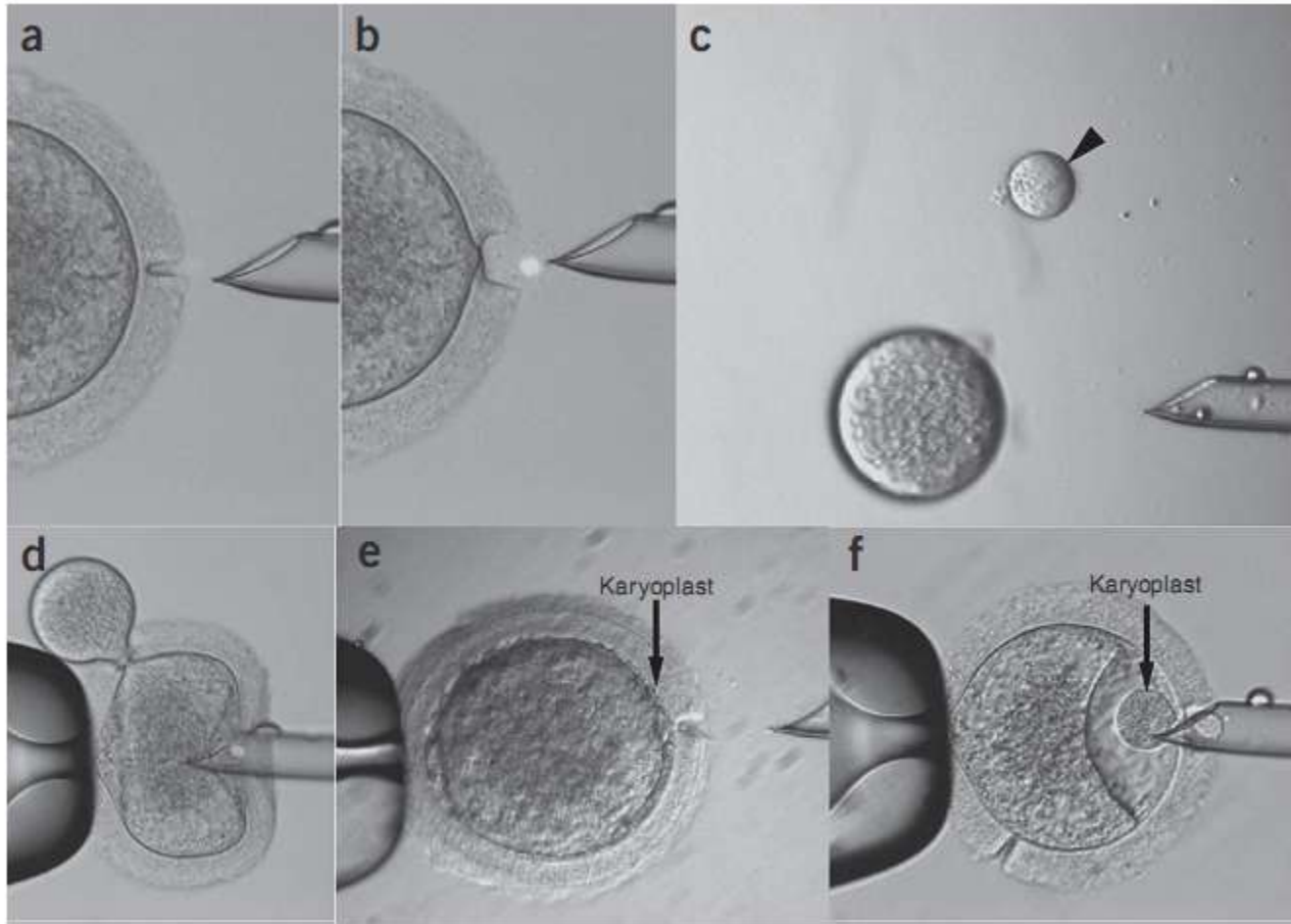


Figure 3. Inserting a karyoplast into the perivitelline space of an enucleated metaphase II human oocyte matured *in vivo*. Isolated karyoplast (A) was aspirated again into the pipette (B). The pipette was inserted (C) and the karyoplast transferred into the perivitelline space (D). Arrows indicate metaphase II chromosome. Original magnification, 400 $\times$.

Трансфер вертена (каріопласта)



Mitochondrial Donation: ethical issues



"Due to the health and social benefits to individuals and families of living free from mitochondrial disorders, and where potential parents express a preference to have genetically-related children, on balance we believe that if these novel techniques are adequately proven to be acceptably safe and effective as treatments, **it would be ethical for families to use them**, if they wish to do so and have been offered an

Mitochondrial Donation: legal issues

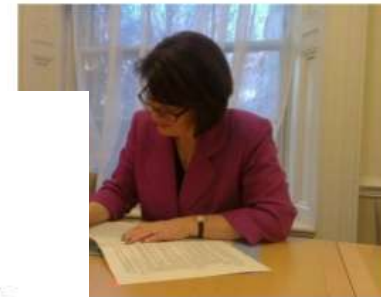
- 3rd February 2015: debate and vote in the House of Commons to decide whether to approve the draft Regulations to allow mitochondrial donation



The House of Commons voted by **382 to 128** in support of the Regulations

Mitochondrial Donation: legal issues

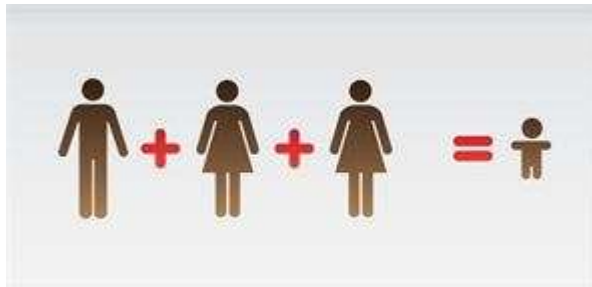
Mitochondrial donation into law in the UK on the 4th March 2015



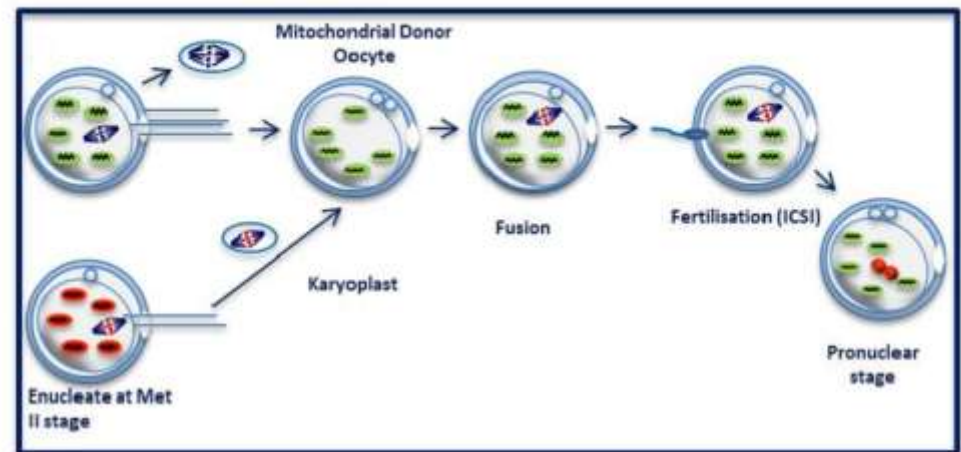
У Великобританії законодавчо дозволено донацію мітохондрій

Донація мітохондрій. Не лише для профілактики мітохондріальних хвороб??

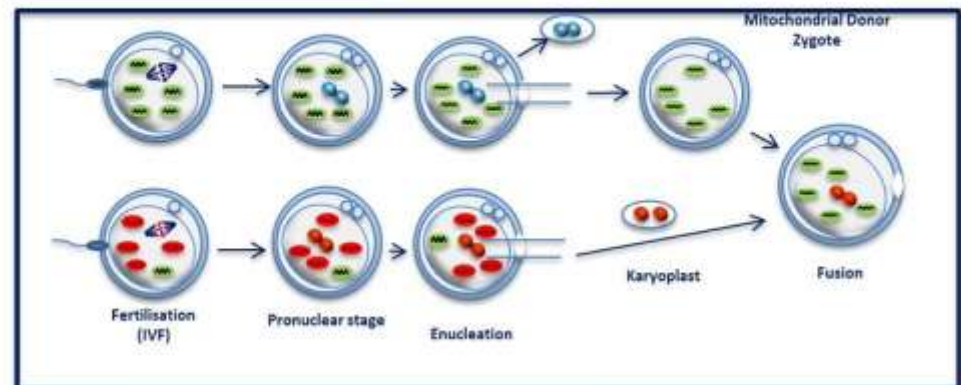
А як щодо пацієнтів старшого віку??

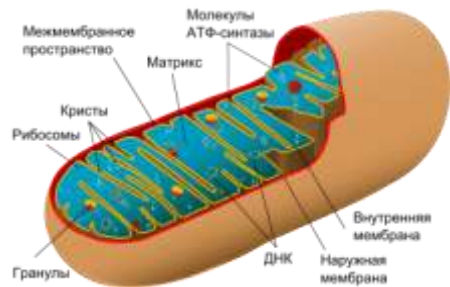


Spindle Transfer



Pronuclear Transfer





АТФ

ROS

Пошкодження мтДНК

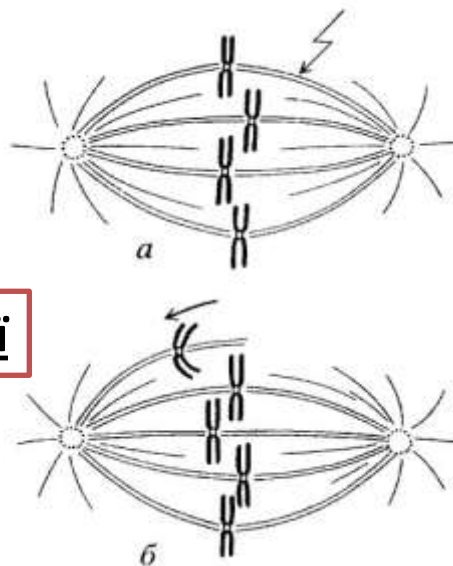
Мітохондріальні хвороби

Зниження біоенергетичного потенціалу клітин

Вплив на теломери

анеуплоїдії

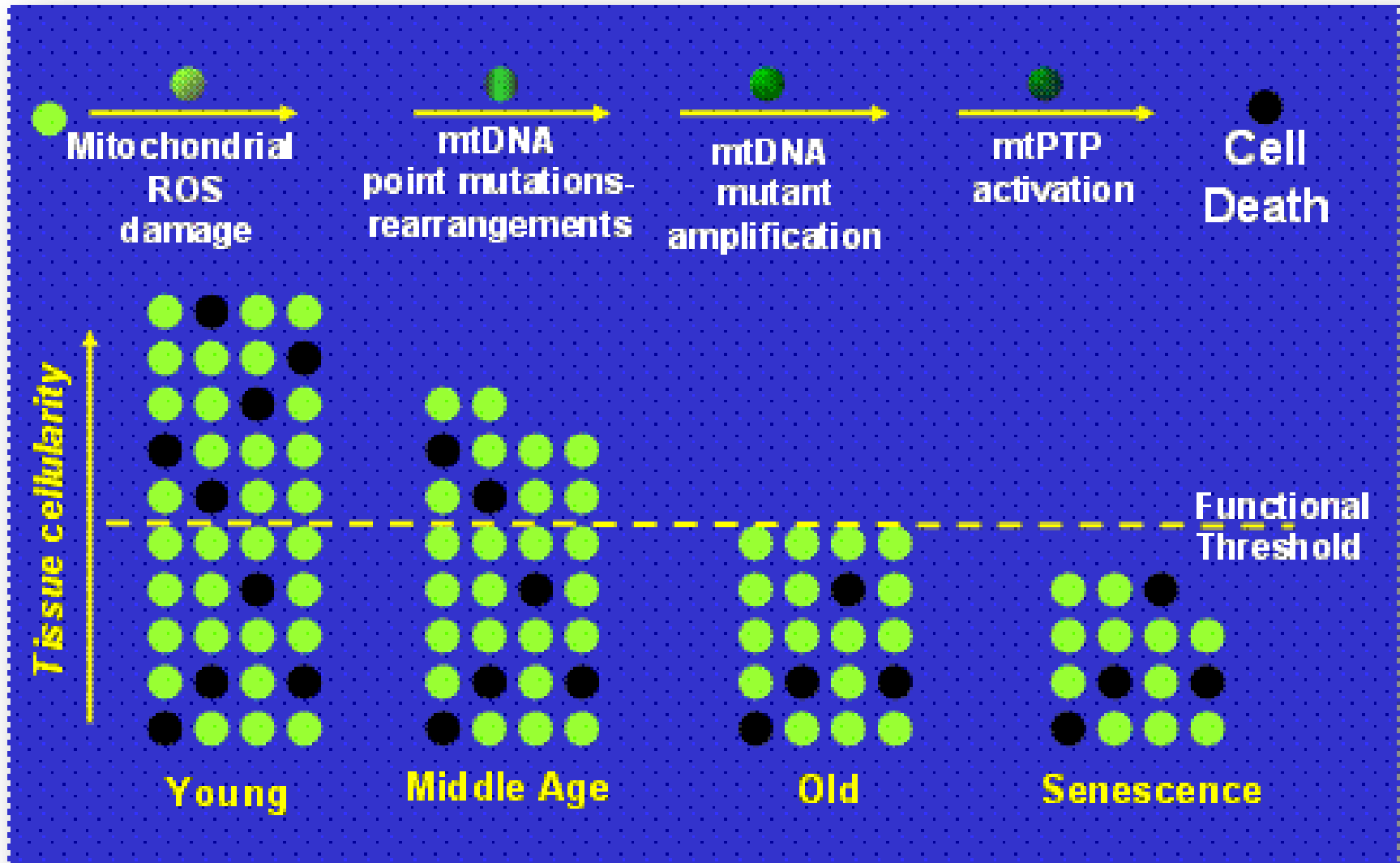
Порушення клітинного поділу – зупинка розвитку
Відсутність запліднення, імплантації, мітотичний мозаїцизм



Клітинний поділ:

1. Полімеризація ікروتрубочок
2. Регуляція
3. Сегрегація хромосом
4. Біосинтез мембран

Роль мітохондрій у старінні



Кількість і «якість» мітохондрій (і мтДНК) є показником біоенергетичного потенціалу клітини

На сьогодні показані кореляції між:

- Кількістю мтДНК ооцитів і віком жінки
- Кількістю мтДНК ооцитів і частотою запліднення
- Кількістю мтДНК ооцитів і частотою анеуплоїдій
- Кількістю мтДНК бластоцист та імплантаційним потенціалом

ORIGINAL ARTICLES: GENETICS



Simultaneous assessment of aneuploidy, polymorphisms, and mitochondrial DNA content in human polar bodies and embryos with the use of a novel microarray platform

Michailis Konstantinidis, Ph.D.,^a Samer Alfarawati, Ph.D.,^a Douglas Hurd, Ph.D.,^a Marta Pailucci, Ph.D.,^a John Shoverton, B.Sc.,^b Elpidia Fragoul, Ph.D.,^{a,b} and Dagan Wells, Ph.D.,^{a,c}

^aReprogenetics UK, ^bOxford Gene Technology, and ^cNuffield Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Oxford, Oxford, United Kingdom

Mitochondrial content reflects oocyte variability and fertilization outcome

Teresa Almeida Santos, Ph.D.,^a Shahe El Shourbagy, M.D.,^b and Justin C. St. John, Ph.D.,^b

^aServiço de Genética Médica do Departamento de Medicina Materno-Infantil, Genética e Reprodução Humana dos Hospitais da Universidade de Coimbra and Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal; and ^bMitochondrial and Reproductive Genetics Group, Medical School, University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom

FERTILITY AND STERILITY®

VOL. 79, NO. 2, FEBRUARY 2003

Copyright ©2003 American Society for Reproductive Medicine

Published by Elsevier Science Inc.

Printed on acid-free paper in U.S.A.

Chaotic mosaicism in human preimplantation embryos is correlated with a low mitochondrial membrane potential

Martin Wilding, Ph.D.,^a Giuseppe De Placido, M.D.,^b Loredana De Matteo, Ph.D.,^c Marcella Marino, B.Sc.,^a Carlo Alviggi, M.D.,^b and Brian Dale, D.Sc.,^a

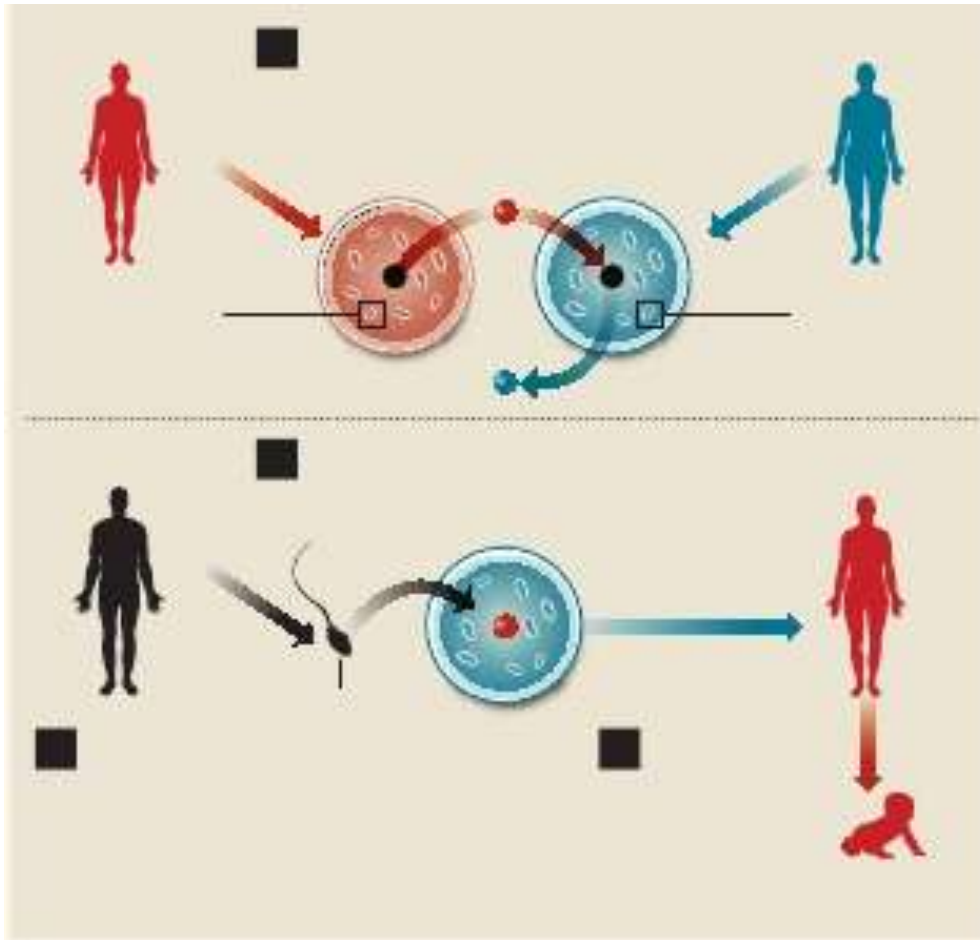
^aCenter for Reproductive Biology, Clinica Villa del Sole, Naples, Italy

Human Reproduction, Vol. 15, (Suppl. 2), pp. 160-172, 2000

Chromosomal non-disjunction in human oocytes: is there a mitochondrial connection?

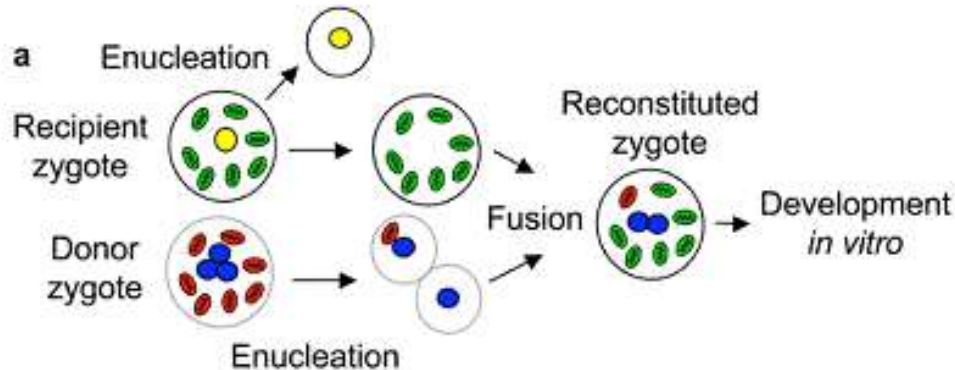
Eric A.Schon^{1,2,6}, Sang Ho Kim¹, José C.Ferreira³,
Paulo Magalhães¹, Marcy Grace⁴, Dorothy Warburton^{2,5}
and Susan J.Gross³

Кількість і «якість» мітохондрій (і мтДНК) є показником біоенергетичного потенціалу клітини



«Донація мітохондрій»
- «перезарядка»
ембріонів пацієнтів
старшого віку??

ПРОБЛЕМА: при будь-якому переносі в ооцит потрапляє чужорідна мтДНК, яка становить від 6 до 69% - гетероплазмія



Потенційні ефекти гетероплазмії:

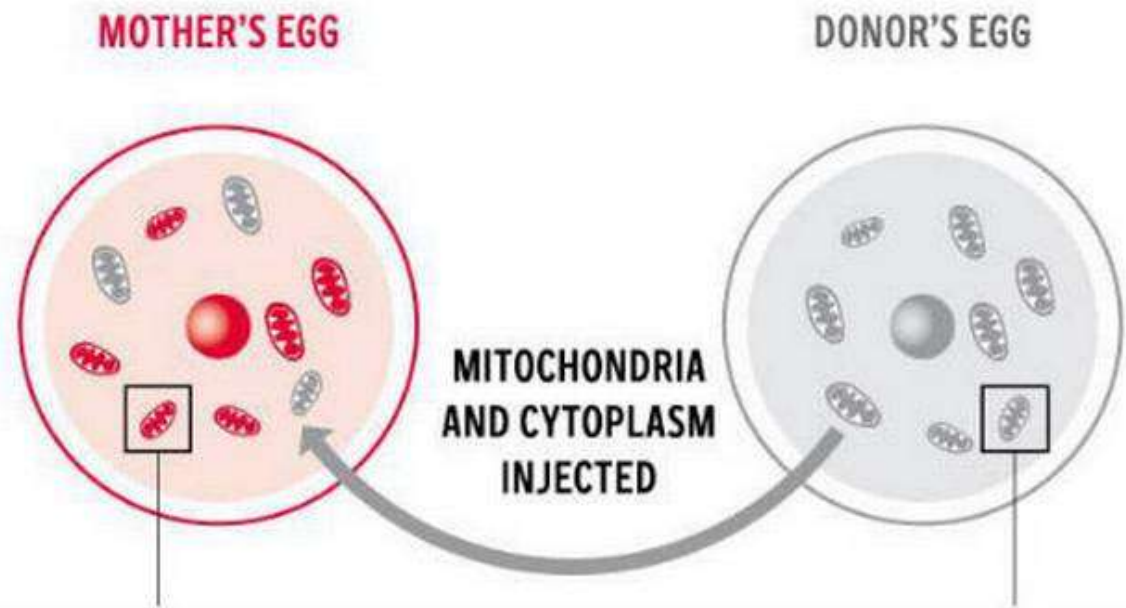
[McCreath et al., 2000](#) – вівці після ядерного трансферу: з віком з'явилися симптоми, схожі на симптоми мітохондріальних хвороб (порушення роботи мозку, нирок та печінки)

[Cibelli et al., 2002](#) те саме у мишей

[St. John et al., 2005b](#) те саме у свині

[Steinborn et al., 2002](#) – інші послідовності мтДНК – інші білки зі зміненою послідовністю амінокислот – інша структура ЕТЛ – зниження рівнів синтезу АТФ – симптоми схожі на симптоми мітохондріальних хвороб

Цитоплазматичний перенос



Офіційно: у світі народилося 30 дітей після цитоплазматичного переносу
У США: розпочали у 1996, заборонили у 2002

Epigenetic and experimental modifications in early mammalian development: Part II

Cytoplasmic transfer in assisted reproduction

Jason A. Barritt¹, Steen Willadsen, Carol Brenner and Jacques Cohen

Gamete and Embryo Research Laboratory, Institute for Reproductive Medicine and Science of Saint Barnabus, West Orange, New Jersey, 07052, USA

¹To whom correspondence should be addressed. E-mail: jason.barritt@embryos.net

This report details the use of cytoplasmic transfer in human oocytes. The introduction of a small amount of ooplasm from a donor oocyte or zygote may alter the function of oocytes, with probable deficiencies. Cytoplasmic transfer from fertile donor oocytes or zygotes into compromised oocytes from patients with recurrent implantation failure after assisted reproduction has now led to the birth of nearly 30 healthy babies worldwide. Transfer of small amounts of cytoplasm probably involves mRNAs, proteins and mitochondria, as well as other factors and organelles. Even though the use of cytoplasmic transfer has been employed in several IVF clinics—and pregnancies have resulted—it is not known definitively whether the physiology of the early embryo is affected. This review outlines the experimental cytoplasmic transfer techniques and postulates the future impact in assisted reproduction.

5 – 15 % донорської ооплазми

Epigenetic and experimental modifications in early mammalian development: Part II

Cytoplasmic transfer in assisted reproduction

Jason A.Barritt¹, Steen Willadsen, Carol Brenner and Jacques Cohen

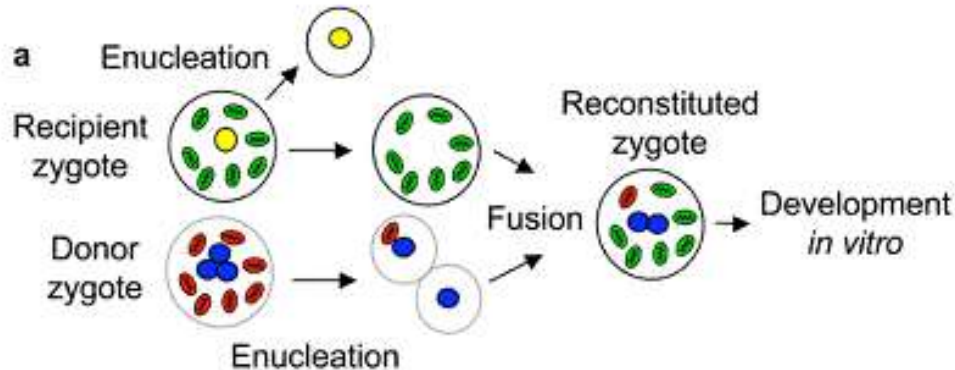
Gamete and Embryo Research Laboratory, Institute for Reproductive Medicine and Science of Saint Barnabas, West Orange, New Jersey, 07052, USA

¹To whom correspondence should be addressed. E-mail: jason.barritt@embryos.net

Table I. Cytoplasmic transfer cases performed

Type of cytoplasm transferred to recipient oocytes	No. of procedures	Pregnancies achieved	Offspring delivered	Reference(s)
Synchronized fresh oocytes by electrofusion	3	0	0	Cohen <i>et al.</i> (1998)
Synchronized fresh oocytes by injection (USA)	30	13 ^a	16	Cohen <i>et al.</i> (1997, 1998); Brenner <i>et al.</i> (2000); Barritt <i>et al.</i> (2000, 2001)
Synchronized fresh oocytes by injection (Israel)	15	5	6	J.Levron <i>et al.</i> (pers. commun.)
Synchronized frozen oocytes by injection	4	1	2	Lanzendorf <i>et al.</i> (1999)
Asynchronous 3-PN zygotes by injection	9	4	5	Huang <i>et al.</i> (1999)

ПРОБЛЕМА: при будь-якому переносі в ооцит потрапляє чужорідна мтДНК, яка становить від 6 до 69% - гетероплазмія



Потенційні ефекти гетероплазмії:

[McCreath et al., 2000](#) – вівці після ядерного трансферу: з віком з'явилися симптоми, схожі на симптоми мітохондріальних хвороб (порушення роботи мозку, нирок та печінки)

[Cibelli et al., 2002](#) те саме у мишей

[St. John et al., 2005b](#) те саме у свині

[Steinborn et al., 2002](#) – інші послідовності мтДНК – інші білки зі зміненою послідовністю амінокислот – інша структура ЕТЛ – зниження рівнів синтезу АТФ – симптоми схожі на симптоми мітохондріальних хвороб

PUGH



*'You're quite sure you just
want to buy the one
Mother's Day card?'*



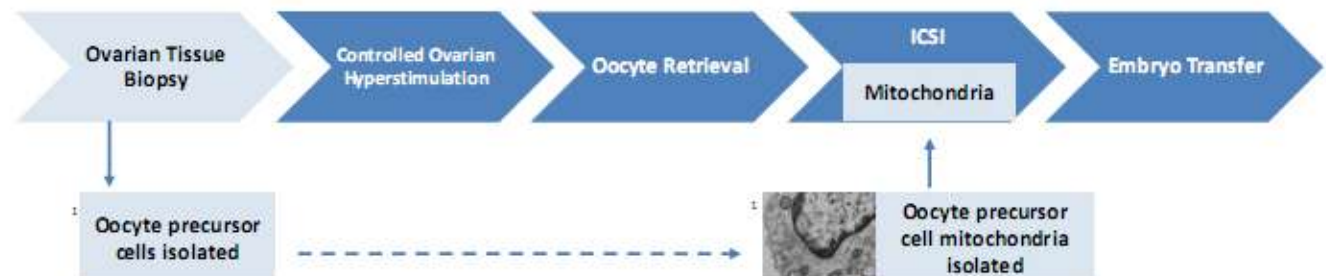
Альтернатива для «вікових» пацієнтів – введення аутологічних мітохондрій

Autologous mitochondrial injection to increase
energy in oocytes

Robert Casper, M.D., F.R.C.S.C.

University of Toronto
TCART Fertility Partners

AUGMENTSM Process



Clinical Experience Shows Improved Pregnancy Rates Compared to Baseline

	Previous IVF History	AUGMENT SM
Total cycles initiated	71	34
Average cycles initiated per patient	2	1
Total embryo transfers (fresh & frozen)	79	26
Clinical pregnancies	8	12
Clinical pregnancy rate per cycle initiated	11%	35%
Clinical pregnancy rate per embryo transfer	10%	46%
Ongoing clinical pregnancies and live births (rate per cycle initiated)	No ongoing and 1 live birth (1%)	9 including 1 live birth (26%)

Дякую за увагу !!!