

ASPECTE MOLECULARE ȘI GENETICE ALE MELAS: ROL ÎN MEDICINA PERSONALIZATĂ

Valentina Ivanova

Conducător științific: Igor Cemortan

Catedra de biologie moleculară și genetică umană, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

Introducere. MELAS este o tulburare mitocondrială rară, moștenită matern. Caracteristicile clinice cheie includ episoade recurente asemănătoare accidentului vascular cerebral, convulsii, acidoză lactică, slăbiciune musculară, intoleranță la exerciții fizice, pierderea auzului și declin neurologic progresiv. **Scop.** Studiarea mecanismelor moleculare și genetice implicate în patogeneza MELAS, analiza interacțiunilor dintre genomul nuclear și cel mitocondrial, și evaluarea țintelor terapeutice. **Material și metode.** Au fost selectate și studiate șapte articole științifice pe această temă din bazele de date electronice PubMed, GeneCards, ResearchGate, MedlinePlus și Google Scholar, folosind cuvintele-cheie. Criteriile de selecție au inclus articole științifice în engleza, publicate în perioada 2015-2025, care conțineau informații relevante despre MELAS. **Rezultate.** Mutațiile în ADNmt, în special m.3243A>G în gena MT-TL1, care codifică tRNA^{Leu} (UUR), perturbă sinteza proteinelor mitocondriale, conducând la scăderea fosforilării oxidative și a sintezei de ATP, cu acumularea lactatului. Alte gene mutante asociate cu MELAS: MT-ND5, MT-TC, MT-TF, MT-TH, MT-TK, MT-TL2, MT-TQ, MT-TS1, MT-TS2, MT-ND1, MT-ND6, MT-CO2, MT-CO3 și MT-CYB. Genele nucleare codifică proteine mitocondriale critice, iar disfuncția mitocondrială poate activa căi retrograde de semnalizare care modifică expresia genelor nucleare. Tratamentul include administrarea L-arginină, taurină, carnitină, coenzima Q10 și dieta ketogenică. **Concluzii.** MELAS este o afecțiune multifactorială, determinată de mutații în genomul mitocondrial. O înțelegere profundă a mecanismelor moleculare, genetice inclusiv și epigenetice ale MELAS oferă perspective promițătoare pentru diagnosticul molecular precoce și dezvoltarea terapiei personalizate. **Cuvinte-cheie:** MELAS, ADNmt, gena MT-TL1, mitocondrii, encefalomiopatie.

MOLECULAR AND GENETIC ASPECTS OF MELAS: ROLE IN PERSONALIZED MEDICINE

Valentina Ivanova

Scientific adviser: Igor Cemortan

Department of Molecular Biology and Human Genetics, Nicolae Testemițanu University, Chișinău, Republic of Moldova

Introduction. MELAS is a rare mitochondrial disorder, maternally inherited. Key clinical features include recurrent stroke-like episodes, seizures, dementia, lactic acidosis, recurring headaches, short stature, muscle weakness, exercise intolerance, sensorineural hearing loss, and progressive neurological decline. **Objective.** To study the molecular and genetic mechanisms involved in MELAS pathogenesis, analyze the interactions between nuclear and mitochondrial genomes, and evaluate therapeutic targets. **Material and methods.** Seven scientific articles on this topic were selected and studied from electronic databases: PubMed, GeneCards, ResearchGate, MedlinePlus, and Google Scholar, using the keywords. The selection criteria included scientific articles in English-language, published between 2015 - 2025 with contained relevant information about MELAS. **Results.** Mutations in mitochondrial DNA, particularly m.3243A>G in the MT-TL1 gene, which encodes tRNA^{Leu} (UUR), impair mitochondrial protein synthesis, reduce oxidative phosphorylation and ATP production, and lead to lactate accumulation. Other mutated genes associated with MELAS: MT-ND5, MT-TC, MT-TF, MT-TH, MT-TK, MT-TL2, MT-TQ, MT-TV, MT-TS1, MT-TS2, MT-ND1, MT-ND6, MT-CO2, MT-CO3, and MT-CYB. Nuclear genes encode critical mitochondrial proteins, and mitochondrial dysfunction may activate retrograde signaling pathways affecting nuclear gene expression. Treatment includes L-arginine, taurine, carnitine, coenzyme Q10, and ketogenic diet. **Conclusion.** MELAS is a multifactorial disorder caused by mutations in the mitochondrial genome. A deeper understanding of the molecular, genetic, and epigenetic mechanisms involved in MELAS provides promising perspectives for early molecular diagnosis and development of personalized therapy. **Keywords:** MELAS, mtDNA, MT-TL1 gene, mitochondria, encephalomyopathy.