

Approccio diagnostico delle citopatie mitocondriali del bambino

M. Rio, A.-S. Lebre, A. Rötig, A. Munnich

Le citopatie mitocondriali raggruppano delle patologie eterogenee clinicamente e geneticamente, il cui denominatore comune è una disfunzione della catena respiratoria mitocondriale. La catena respiratoria mitocondriale ha, come ruolo essenziale, la sintesi dell'energia necessaria a tutte le cellule dell'organismo. Così, un malfunzionamento della catena respiratoria può manifestarsi con qualsiasi sintomo e interessare qualsiasi organo o tessuto, ad ogni età e con tutte le modalità di eredità possibili, tenuto conto della doppia origine genetica della catena respiratoria mitocondriale. L'indagine diagnostica delle malattie mitocondriali si esegue in diversi passaggi. Le indagini cliniche, paracliniche e metaboliche ricercheranno degli argomenti a favore della malattia, che permetteranno di ipotizzare la diagnosi. Le indagini enzimatiche e molecolari hanno lo scopo di confermare la diagnosi. La grande variabilità di espressione clinica, la necessità di procedure diagnostiche invasive e la grande eterogeneità genetica fanno della diagnosi delle citopatie mitocondriali una sfida importante per il medico e richiedono una collaborazione stretta tra medici e laboratori di diagnosi con esperienza biochimica e molecolare di queste patologie.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tutti i diritti riservati.

Parole chiave: Citopatie mitocondriali; Catena respiratoria mitocondriale; Mitocondrio; DNA mitocondriale; Geni nucleari

Struttura dell'articolo

■ Introduzione	1
■ Fisiologia	1
■ Genetica	2
Generalità	2
DNA mitocondriale	2
Indagini genetiche	3
■ Presentazioni cliniche	3
■ Iter diagnostico	4
Indagini cliniche e laboratoristiche	4
Indagini metaboliche	5
Indagini enzimologiche	5
Studi istopatologici e immunoistochimici	6
Studi molecolari	6
■ Diagnosi prenatale	6
■ Trattamento	6
■ Conclusioni	7

■ Introduzione

Le citopatie mitocondriali raggruppano delle patologie il cui denominatore comune è un malfunzionamento della catena respiratoria mitocondriale (CR). La catena respiratoria ha come

ruolo essenziale la sintesi di acido adenosina trifosfato (ATP), necessario per tutte le cellule dell'organismo. Questa sintesi avviene a partire da cinque complessi multiproteici localizzati nella membrana interna del mitocondrio^[1]. Il ruolo fisiologico primordiale e il carattere ubiquitario della CR, la complessità della sua organizzazione e i molteplici geni implicati nel suo funzionamento spiegano la gravità e la grande frequenza delle citopatie mitocondriali fra le malattie metaboliche, con una prevalenza stimata di 10-15 casi per 100 000 persone^[2]. La grande variabilità di espressione clinica, l'assenza di bioindicatori specifici, la necessità di procedure diagnostiche invasive e la grande eterogeneità genetica richiedono una stretta collaborazione tra i medici e i laboratori di diagnosi con esperienza enzimologica e molecolare di queste malattie e contribuiscono a un'incertezza diagnostica che persiste in molti di casi.

■ Fisiologia

Il mitocondrio è sede di numerose reazioni di catabolismo cellulare, come quelle che conducono all'ossidazione degli acidi grassi, degli acidi carbossilici derivanti dagli zuccheri (ciclo di Krebs) o degli aminoacidi. Esso è anche considerato come la centrale energetica della cellula. In effetti, è la sede del processo di fosforilazione ossidativa, che permette la sintesi di energia sotto forma di ATP a partire da molecole organiche. Questa ha luogo a livello della catena respiratoria mitocondriale, localizzata nella membrana interna del mitocondrio^[1].

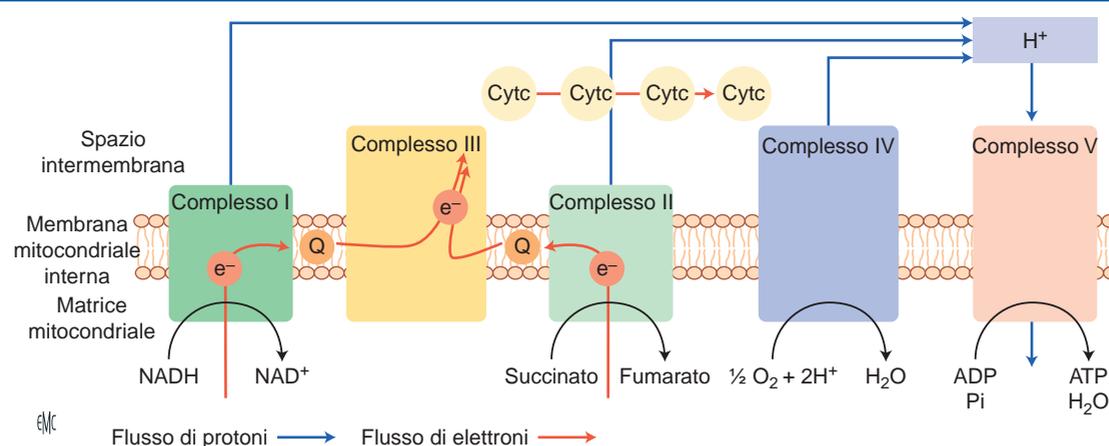


Figura 1. Catena respiratoria mitocondriale. NADH: nicotinamide adenosina dinucleotide; ATP: acido adenosina trifosfato; ADP: acido adenosina difosfato; Pi: fosfato inorganico; CytC: citocromo; e⁻: elettrone; Q: coenzima Q.

La catena respiratoria è composta da cinque unità funzionali, o complessi multiproteici (Fig. 1). I quattro primi complessi intervengono nel trasporto di elettroni: il complesso I (NADH-CoQ [nicotinamide adenosina dinucleotide-coenzima Q] reduttasi, composto da circa quaranta subunità), il complesso II (succinato-CoQ reduttasi, quattro subunità), il complesso III (ubichinone citocromo C-reduttasi, undici subunità) e il complesso IV (citocromo C-ossidasi, tredici subunità). Il complesso V, o ATP sintetasi, composto da quattordici subunità, assicura la sintesi dell'ATP a partire dall'ADP (adenosina difosfato) e da fosfato inorganico nella matrice mitocondriale.

Il NADH è ossidato dal complesso I. Il FADH₂ (flavina adenina dinucleotide-2) è ossidato dal complesso II. Gli elettroni si sposteranno dal complesso I o dal complesso II fino all'ossigeno molecolare, attraverso i complessi III e IV. Il coenzima Q e il citocromo C agiscono come navetta tra i complessi (trasferimento degli elettroni tra il complesso I o II e il complesso III per il coenzima Q e trasferimento degli elettroni tra il complesso II e il complesso IV per il citocromo C). L'ossigeno molecolare, accettore finale degli elettroni, è ridotto in H₂O. Nel corso di questo trasferimento di elettroni, dei protoni sono espulsi a livello dei complessi I, III e IV e si accumulano nello spazio intermembrana. Il ritorno dei protoni nella matrice avviene attraverso l'ATP sintetasi, che permette la fosforilazione dell'ADP intramitocondriale in ATP.

Genetica

Generalità

La catena respiratoria mitocondriale si compone di circa 87 proteine diverse, codificate da altrettanti geni. Tredici di queste proteine sono codificate dal genoma mitocondriale, in quanto i mitocondri possiedono un proprio materiale genetico (acido desossiribonucleico mitocondriale, DNAmT). Le altre 74 proteine sono codificate da geni nucleari. L'assemblaggio e la manutenzione di tutte queste proteine richiedono l'intervento di diverse decine di geni nucleari [3-5]. Le proteine implicate nei meccanismi di replicazione, trascrizione, riparazione e manutenzione del DNAmT sono codificate anche da geni nucleari [6-8]. La traduzione delle proteine mitocondriali richiede dei geni mitocondriali ma anche quasi 100 geni nucleari [9]. Anche i cofattori della CR (coenzima Q, citocromo C) sono codificati da geni nucleari. Si stima così pari a circa 1 500 il numero di proteine codificate dal genoma nucleare (1 000 geni), aventi un ruolo nel funzionamento del mitocondrio [10]. Una citopatia mitocondriale può derivare da una mutazione in una di queste migliaia di geni, nucleare o mitocondriale. A tutt'oggi, delle mutazioni sono state segnalate in più di 228 geni nucleari [11, 12]. Nel bambino, le modificazioni del DNAmT spiegano solo un 10-20% dei casi di citopatie mitocondriali, poiché il difetto genetico all'origine della maggioranza delle citopatie mitocondriali è di origine nucleare [13]. Tenuto conto della dop-

pia origine genetica della CR, sono possibili tutte le modalità di eredità: caso sporadico in rapporto con una mutazione ex novo del DNAmT o di un gene nucleare, trasmissione materna per le mutazioni del DNAmT ed eredità recessiva autosomica, dominante autosomica o legata all'X per i geni nucleari.

DNA mitocondriale

Il DNA mitocondriale umano è una molecola circolare a doppio filamento di 16 569 coppie di basi e possiede un proprio codice genetico [14]. Esso è situato nella matrice mitocondriale. Ogni mitocondrio comporta diverse molecole di DNAmT. Ogni molecola contiene 37 geni che hanno la particolarità di non possedere introni; 24 geni sono necessari per la traduzione mitocondriale (2 acidi ribonucleici [RNA] ribosomiali e 22 RNA transfert) e 13 codificano delle subunità della catena respiratoria (7 subunità del complesso I, 1 subunità del complesso III, 3 subunità del complesso IV e 2 subunità del complesso V) [14]. Il genoma mitocondriale differisce dal genoma nucleare per tre aspetti: eredità materna, eteroplasmia e segregazione mitotica. Queste specificità sono particolarmente importanti per la comprensione delle patologie mitocondriali.

Il genoma mitocondriale è di trasmissione materna. Le madri trasmettono il proprio DNAmT ai figli, maschi e femmine, ma solo le figlie lo trasmetteranno alla loro progenie. Teoricamente, i maschi non trasmettono mai il proprio DNAmT.

Ogni cellula umana possiede da diverse centinaia a diverse migliaia di molecole di DNAmT. Nei soggetti sani, tutte le molecole di DNAmT sono identiche (omoplasmia). Spesso, le mutazioni patologiche del DNAmT colpiscono solo una parte delle molecole di DNAmT. Così, cellule e tessuti possono comportare due popolazioni di DNAmT (normale e mutante), condizione conosciuta sotto il nome di eteroplasmia. Durante le divisioni cellulari, le molecole mutate e normali sono distribuite a caso nelle cellule figlie (segregazione mitotica) e la loro percentuale può essere molto variabile da una cellula all'altra e da un organo all'altro e può anche variare nel corso del tempo all'interno di uno stesso organo. È necessario un numero minimo critico di molecole di DNAmT mutante prima della comparsa di un difetto della fosforilazione ossidativa e la comparsa di segni clinici: è l'effetto soglia. Più un tessuto è dipendente dal metabolismo ossidativo, più la soglia è bassa (cervello, cuore, muscolo scheletrico). Eteroplasmia, segregazione mitotica ed effetto soglia contribuiscono alla grande variabilità dei segni clinici nel tempo e all'eterogeneità clinica osservata nei pazienti, spiegando, così, l'esistenza, all'interno di una stessa famiglia, di portatori della mutazione poco sintomatici o asintomatici.

Alterazioni qualitative del DNAmT

Le anomalie qualitative del DNAmT sono di due tipi: mutazioni puntiformi e delezioni di grandi dimensioni.

Le mutazioni puntiformi hanno sede o in geni che codificano per delle proteine della CR o in geni che codificano per dei RNA

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3049348>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3049348>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)