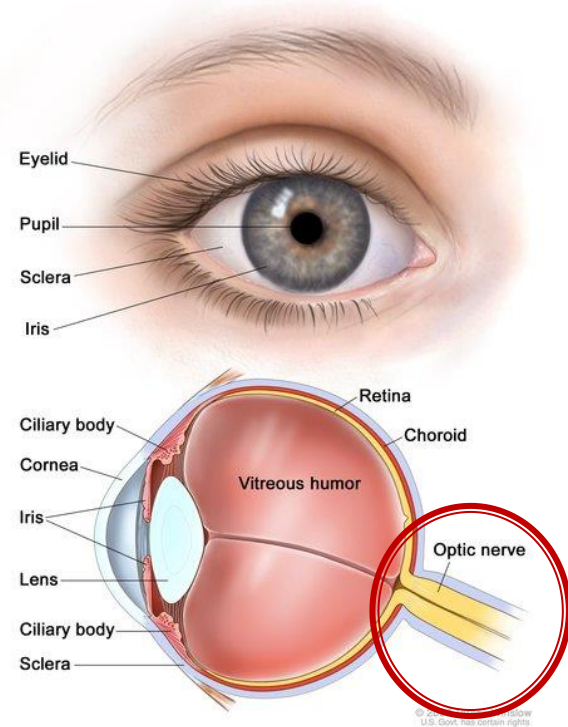


# Neuropatia ereditaria di Leber (LHON)

---

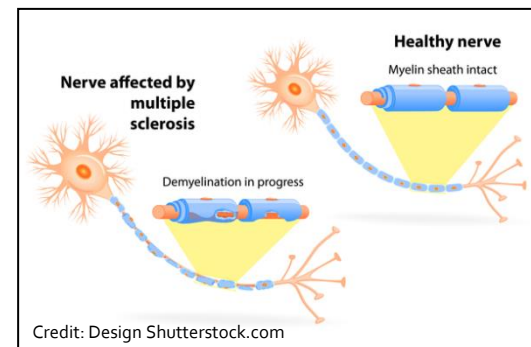
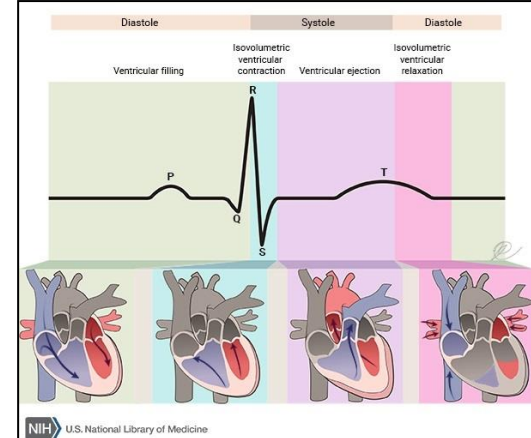
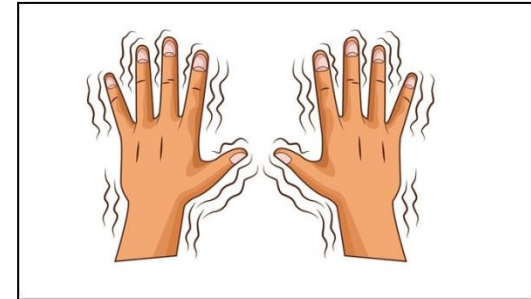
# Neuropatia ereditaria di Leber (LHON): sintomatologia

- La neuropatia ereditaria di Leber (Leber hereditary optic neuropathy - LHON) si presenta *inizialmente* con appannamento della vista; *con il tempo*, la vista in entrambi gli occhi peggiora con una grave perdita di nitidezza (acuità visiva) e visione dei colori.
- La perdita riguarda la visione centrale rendendo difficile leggere, guidare o rilevare i volti.
- La perdita della vista inizia in un occhio, ma è comune che si verifichi anche la perdita della vista nell'altro occhio entro settimane o mesi.
- I primi sintomi di solito si presentano nel corso dell'adolescenza
- Nella maggior parte dei casi, la perdita della vista è grave e permanente dovuta alla morte delle cellule nervose nel nervo ottico.



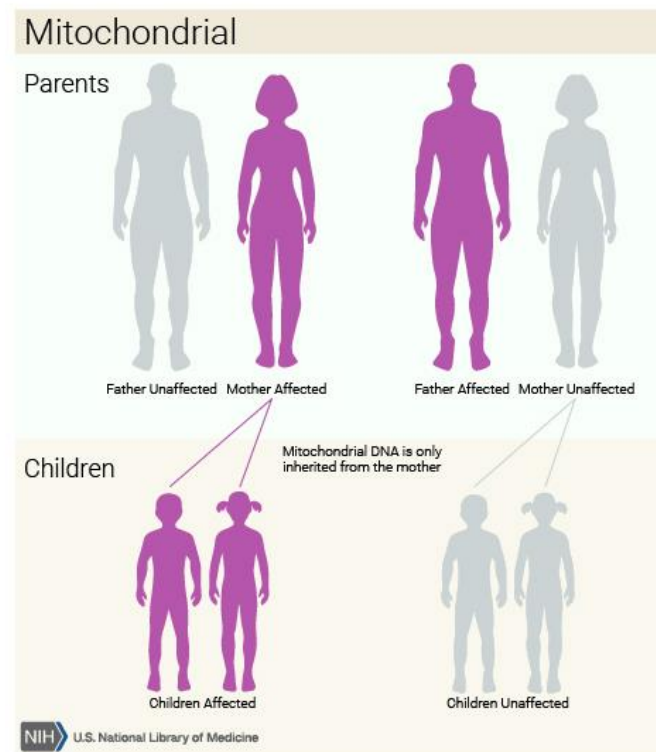
# Neuropatia ereditaria di Leber (LHON Plus): sintomatologia

- La perdita della vista è in genere l'unico sintomo di LHON; tuttavia, alcune famiglie presentano segni e sintomi aggiuntivi, condizione è descritta come "LHON plus".
- Oltre alla perdita della vista, le caratteristiche di LHON plus possono includere disturbi del movimento, tremori e anomalie dei segnali elettrici che portano a difetti nel battito cardiaco.
- Alcuni soggetti affetti sviluppano caratteristiche simili alla sclerosi multipla, che è un disturbo cronico caratterizzato da debolezza muscolare, scarsa coordinazione, intorpidimento e una varietà di altri problemi.



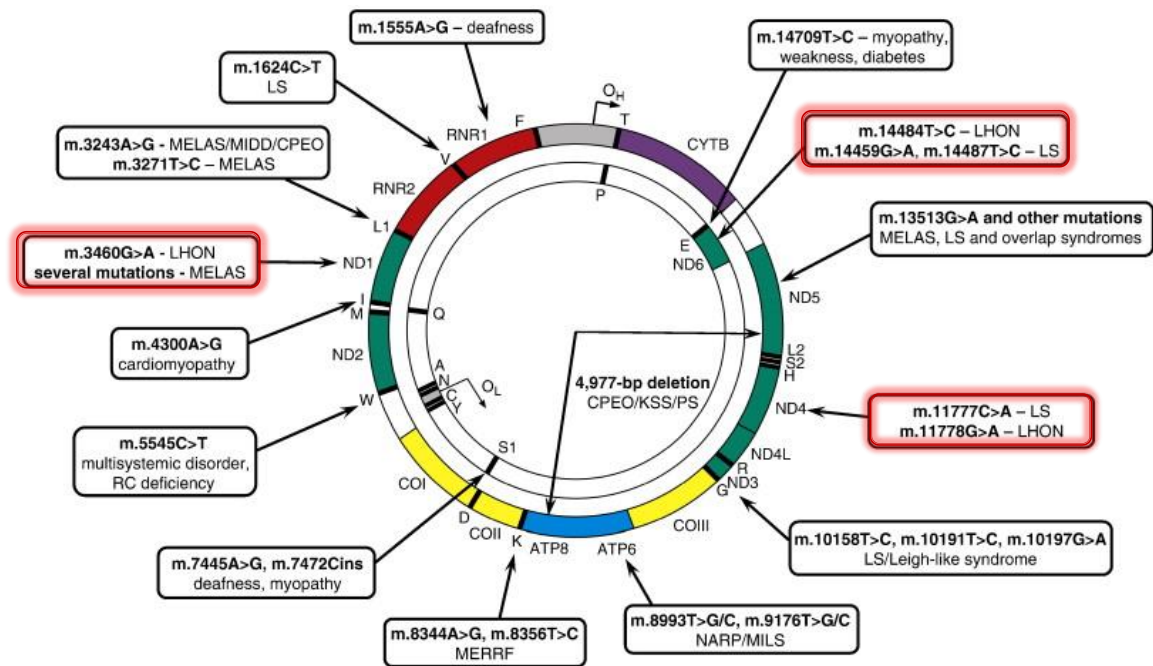
# Neuropatia ereditaria di Leber (LHON): genetica

- LHON colpisce circa 1 su 30.000 / 50.000 individui in Europa
- Una percentuale significativa di persone con una mutazione che causa LHON non sviluppa alcuna caratteristica del disturbo.
- In particolare, oltre il 50% dei maschi ed oltre l'85% delle femmine non subiscono mai perdita della vista o problemi di salute correlati.
- fattori ambientali come fumo e l'uso di alcol, o cambiamenti in ulteriori geni potrebbero contribuire allo sviluppo dei sintomi.



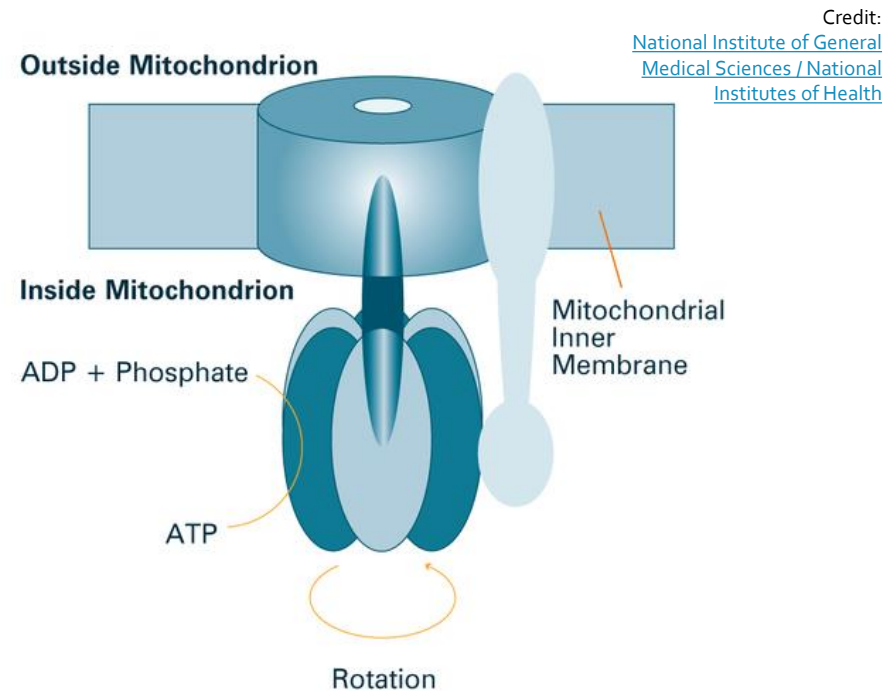
# Neuropatia ereditaria di Leber (LHON): alterazioni genetiche

- La LHON è principalmente causata da mutazioni alle posizioni nucleotidiche 11778 G>A, 3460 G>A e 14484 T>C, rispettivamente nei geni *ND4*, *ND1* e *ND6*, codificanti per subunità del complesso I della catena della fosforilazione ossidativa.
- Questi geni codificano per NADH deidrogenasi, coinvolte nella fosforilazione ossidativa, processo per la produzione di ATP nei mitocondri → *vedi INCISO*



# Inciso: Fosforilazione Ossidativa

- La fosforilazione ossidativa è composta da due parti:
- Catena di trasporto degli elettroni: gli elettroni trasportati da NADH e FADH<sub>2</sub> vengono scambiati dalla catena enzimatica transmembrana, per generare un gradiente elettronico, sfruttato dalla ATP sintetasi
- sintesi di ATP: tramite fosforilazione di ADP dall'enzima ATP sintetasi con catalisi rotazionale







# Neuropatia ereditaria di Leber (LHON): Diagnosi e tests

- La diagnosi di LHON viene stabilita in un probando con insufficienza visiva bilaterale sviluppatasi in un giovane adulto

e / o

- mediante l'identificazione tramite test genetici molecolari di una delle comuni varianti patogene del mtDNA:
  - m. 3460 G> A in MT-ND1,
  - m. 11778G> A in MT-ND4
  - m. 14484T> C in MT-ND6
  - o altre meno frequenti

% of Mutated Alleles	Mitochondrial DNA Nucleotide Change	Gene	Predicted Protein Change	Reference Sequences <sup>1</sup>
90%	m.11778G>A	<i>MT-ND4</i>	p.Arg340His	<a href="#">AC_000021.2</a> <a href="#">NP_536852.1</a>
	m.14484T>C	<i>MT-ND6</i>	p.Met64Val	<a href="#">AC_000021.2</a> <a href="#">NP_536854.1</a>
	m.3460G>A	<i>MT-ND1</i>	p.Ala53Thr	<a href="#">AC_000021.2</a> <a href="#">NP_536843.1</a>
m.3635G>A				
m.3700G>A				
m.3733G>A	p.Glu143Lys			
10% <sup>2</sup>	m.4171C>A		p.Leu289Met	
	m.10663T>C	<i>MT-ND4L</i>	p.Val65Ala	<a href="#">AC_000021.2</a> <a href="#">NP_536851.1</a>
	m.14459G>A	<i>MT-ND6</i>	p.Ala72Val	<a href="#">AC_000021.2</a> <a href="#">NP_536854.1</a>
	m.14482C>A			
	m.14482C>G		p.Met64Ile	
	m.14495A>G		p.Leu60Ser	
	m.14568C>T			



# Counseling genetico

- Un maschio (affetto o non affetto) con una variante patogena del mtDNA che causa LHON primaria non può trasmettere la variante a nessuna delle sue prole.
- Una femmina (affetta o non affetta) con una variante patogena del mtDNA che causa LHON primaria trasmette la variante a tutta la sua prole.
- La consulenza genetica per LHON è complicata dalla penetranza incompleta ed espressività variabile del fenotipo associato alle principali varianti patologiche.
- Penetranza incompleta. La madre di un probando (individuo che presenta il carattere) di solito ha la variante patogena del mtDNA, ma può o meno presentare sintomi. Nella maggior parte dei casi è presente una storia di perdita della vista che colpisce parenti materni in giovane età, ma fino al 40% dei casi ciò si verifica in un singolo individuo della famiglia.
- Espressività variabile. La presenza della variante patogena del mtDNA non solo non predice l'insorgenza della malattia, ma neppure l'età di insorgenza, o la gravità o il tasso di progressione.
- Inoltre, per la difficoltà di quantificare con precisione la proporzione di eteroplasmia, la diagnosi prenatale per le varianti patologiche mitocondriali è molto complessa anche se si conosce la variante nella famiglia.

FINE