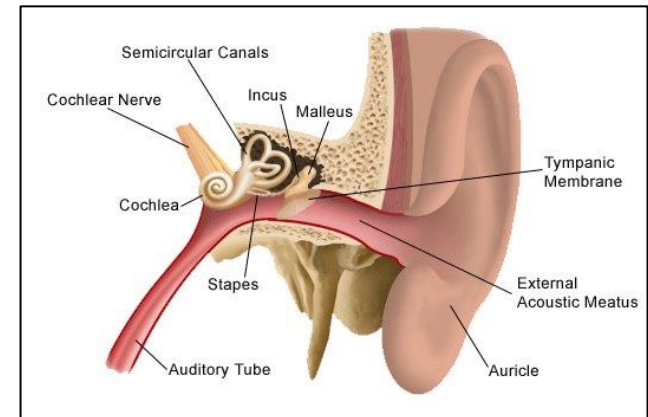


Maternally inherited diabetes and deafness (MIDD)

Esempio di malattia mitocondriale causata da difetti in geni codificanti tRNA

MIDD: caratteristiche cliniche

- La sindrome *maternally inherited diabetes and deafness (MIDD)* o *mitochondrial diabetes* è un sottotipo di diabete
- È dovuta a mutazioni nel DNA mitocondriale.
- È ovviamente caratterizzato da comparsa di diabete e perdita dell'udito
- Oltre l'85% delle persone portatrici delle specifiche mutazioni nel DNA mitocondriale (vedi oltre) presentano diabete
- Il 75% delle persone portatrici delle stesse mutazioni soffre di perdita dell'udito.
- Tali sintomi appaiono di solito in età adulta, ma possono verificarsi anche in giovane età: l'età media alla quale viene generalmente diagnosticata la MIDD in una persona è 37 anni, ma può variare tra 11 e 68 anni.



MIDD: caratteristiche cliniche

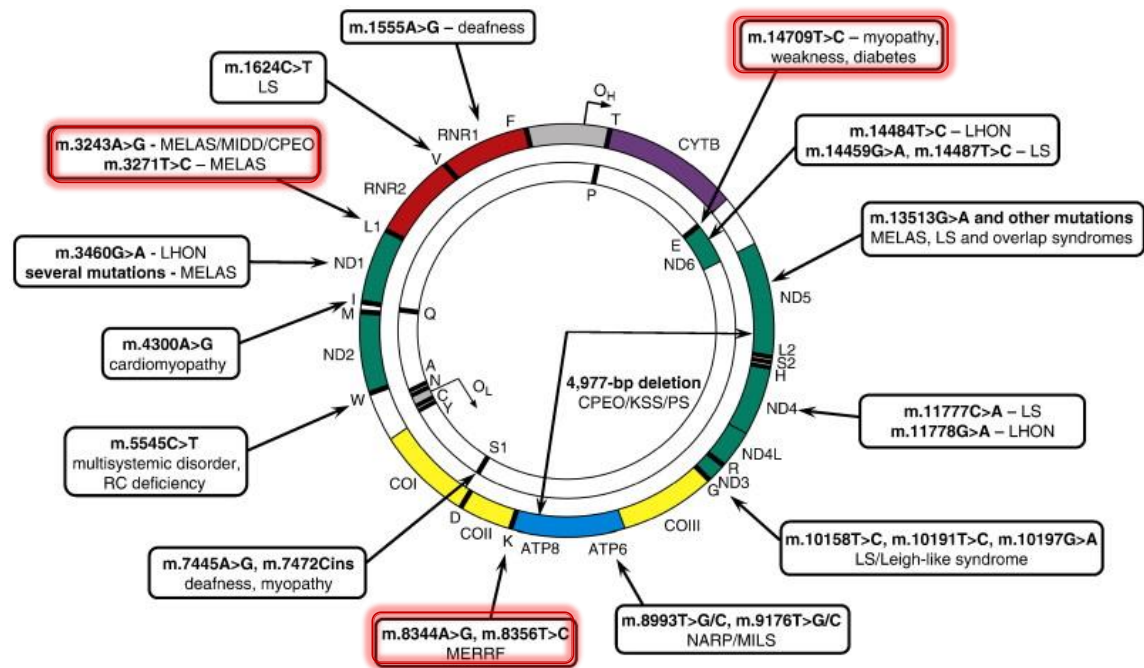
- In questi pazienti possono essere presenti altre caratteristiche.
- Infatti, tutti gli organi metabolicamente attivi possono essere affetti da complicanze

Organo interessato	Complicanze
Orecchio (coclea)	Perdita dell'udito
Ipotalamo	Bassa statura
Occhio	Distrofia maculare dell'occhio
Cuore	Insufficienza cardiaca
Rene	Glomerulosclerosi segmentale
Intestino	Malassorbimento o costipazione
Cervello	Atrofia del cervelletto o del cervello
Muscolo	miopatia

MIDD: Alterazioni geniche

MIDD è causato da tre diverse mutazioni nel DNA mitocondriale

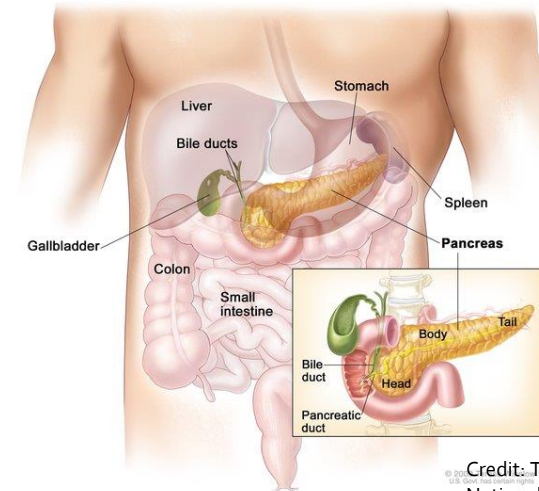
- **m.3243A>G**, nel tRNA^{Leu}(UUR)
- **m.14709T>C**, nel tRNA^{Glu}
- **m.8296A>G**, nel tRNA^{Lys}
<<< da notare che questa ultima mutazione (m.8296A>G) è anche associata ad altre due malattie mitocondriali: (i) myoclonic epilepsy with ragged-red fibers (MERRF) and (ii) Leigh syndrome.



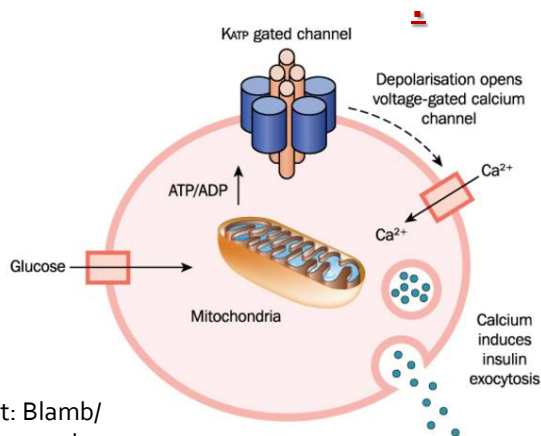
Le mutazioni causano una ridotta funzione dei tRNA e quindi una ridotta sintesi proteica.

MIDD: Patogenesi

- In alcune cellule del pancreas chiamate cellule beta, i mitocondri svolgono un ruolo nel controllo della quantità glucosio nel sangue
- In risposta a livelli elevati di glucosio, i mitocondri promuovono il rilascio di insulina, che induce l'assorbimento di glucosio da parte delle cellule

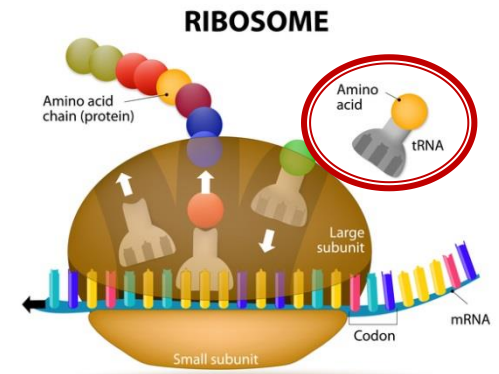


Credit: Terese Winslow LLC for the National Cancer Institute



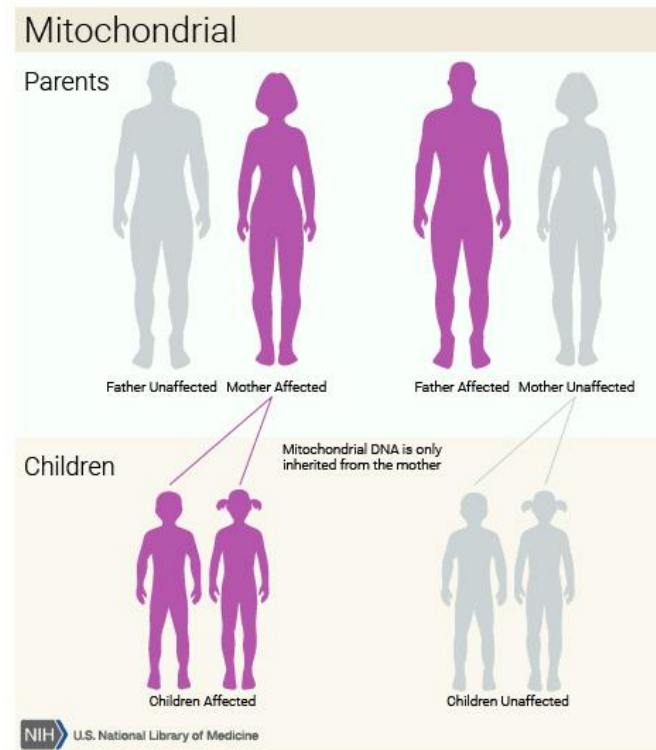
Credit: Blamb/
Shutterstock.com

Le mutazioni causano una ridotta funzione dei tRNA e quindi una ridotta sintesi di proteine mitocondriali.



MIDD: genetica

- MIDD si ritrova in circa 1% degli individui affetti da diabete mellito.
- La maggior parte delle cellule del corpo contiene migliaia di mitocondri, ciascuno con una o più copie di mtDNA.
- Queste cellule possono avere una miscela di mitocondri contenente DNA mutato e non mutato (eteroplasmia).
- La gravità del MIDD è associata alla percentuale di mitocondri con mutazione (eteroplasmia).



MIDD: Diagnosi e tests

La diagnosi di MIDD prevede che si ritrovino:

- Clinicamente, la combinazione di diabete e sordità in un individuo di giovane età
- Una storia familiare compatibile con una trasmissione matrilineare
- l'identificazione tramite test genetici molecolari di una delle comuni varianti patogene del mtDNA:
 - m.3243A>G, tRNA^{Leu(UUR)}
 - m.14709T>C, tRNA^{Glu}
 - m.8296A>G, tRNA^{Lys}

Consulenza genetica

- MIDDS è causato da varianti patogene nel mtDNA ed è perciò trasmesso per via matrilineare.
- La madre di un probando di solito ha la variante patogena del mtDNA e può avere o meno sintomi.
- Una donna con una variante patogena del mtDNA (sintomatica o asintomatica) trasmette la variante a tutta la sua prole.
- Un uomo con una variante patogena del mtDNA non può trasmettere la variante a nessuno dei suoi discendenti.
- La diagnosi prenatale per MIDD è possibile se è stata rilevata una variante patogena del mtDNA nella madre.
- Tuttavia, risulta poco utile poiché la eteroplasmia nei tessuti embrionali e fetali campionati (amniociti e villi coriali) potrebbe non corrispondere a quella presente nei rimanenti tessuti fetali, impedendo una previsione certa sul fenotipo.

FINE