

# **Mitochondrial *E*ncephalomyopathy, *L*actic Acidosis and *S*troke-like episodes (MELAS)**

Esempio di malattia mitocondriale causata da difetti  
in geni codificanti tRNA o in geni codificanti proteine

# MELAS: caratteristiche cliniche

MELAS presenta le seguenti manifestazioni cliniche comuni:

- episodi simil-ictus
- encefalopatia con convulsioni e / o demenza
- debolezza muscolare
- intolleranza all'esercizio
- mal di testa ricorrenti
- vomito ricorrente
- compromissione dell'udito
- neuropatia periferica
- difficoltà di apprendimento

Ma anche

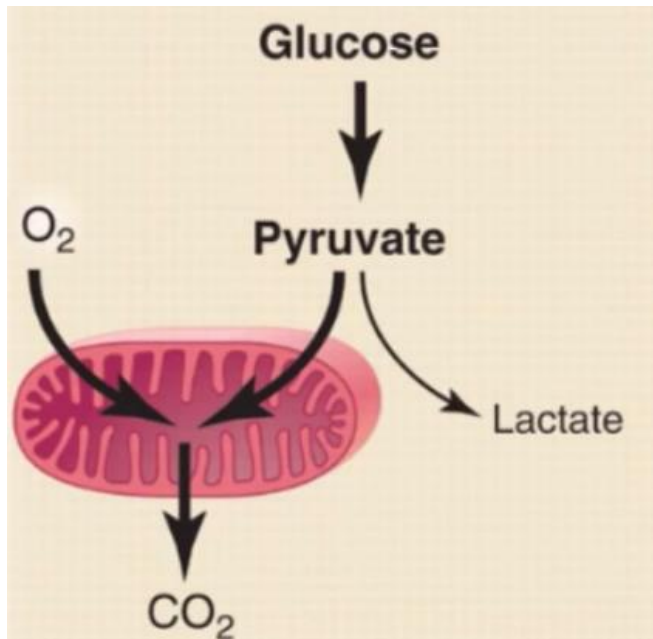
- Cardiomiopatie
- Diabete

Manifestazioni coinvolgono tessuti ad alto consumo energetico, in particolare i tessuti neuromuscolari

- L'acidemia lattica è molto comune (sia nel sangue che nel liquor) <<< **La disfunzione mitocondriale porta il piruvato ad essere convertito in acido lattico**
- Le biopsie muscolari in genere mostrano fibre rosse sfilacciate.

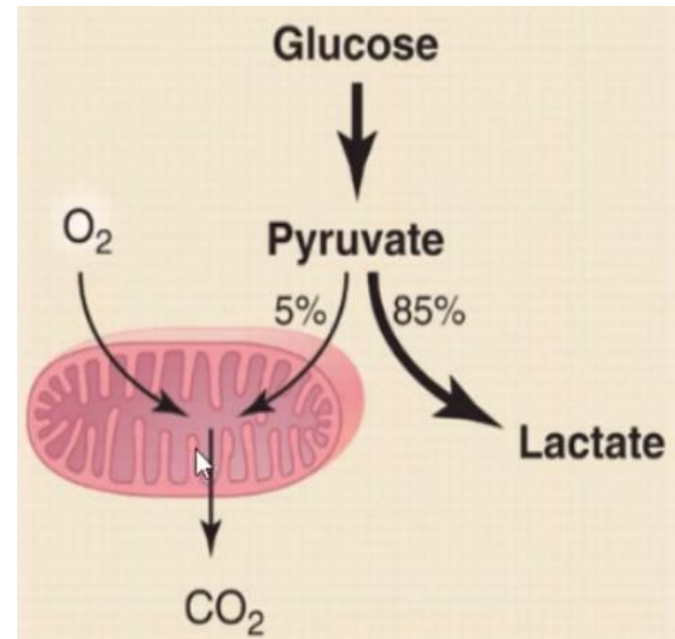
# Inciso: destino del piruvato

## MITOCONDRIO FUNZIONANTE



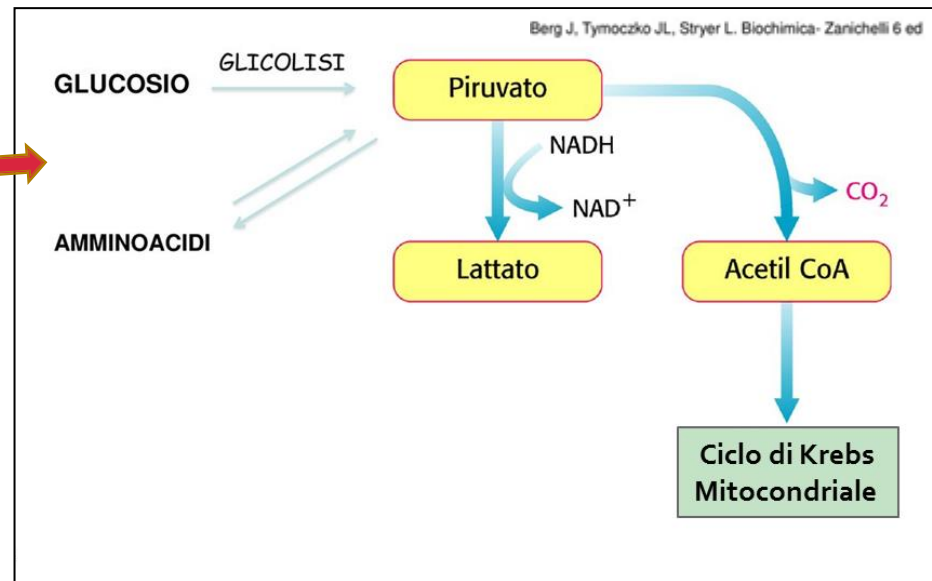
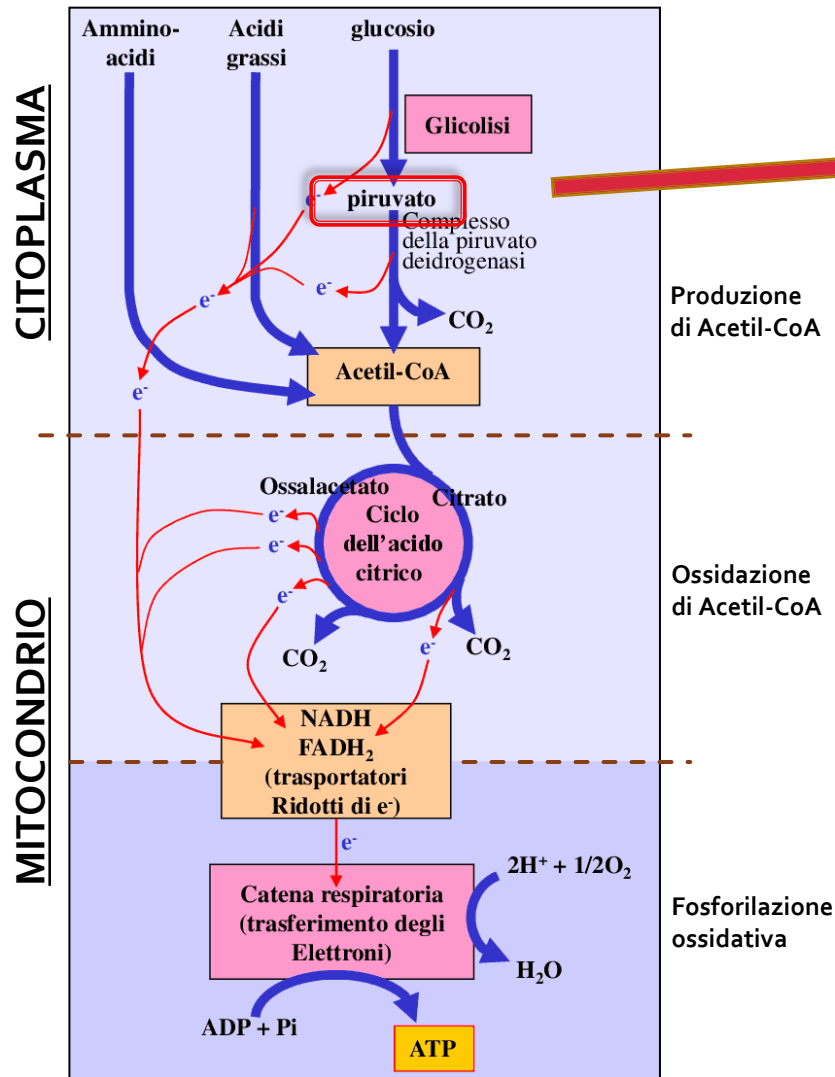
Circa **36** mol ATP /  
mol Glucosio

## MITOCONDRIO DISFUNZIONALE



Circa **4** mol ATP /  
mol Glucosio

# Inciso: destino del piruvato



In caso di disfunzioni mitocondriali, vi è accumulo di prodotti a monte della catena respiratoria, portando inevitabilmente all'incremento di piruvato e sua conversione in lattato, tipicamente osservato in malattie mitocondriali (acidemia lattica in MELAS ed altre sindromi mitocondriali e metaboliche)

# MELAS: alterazioni genetiche

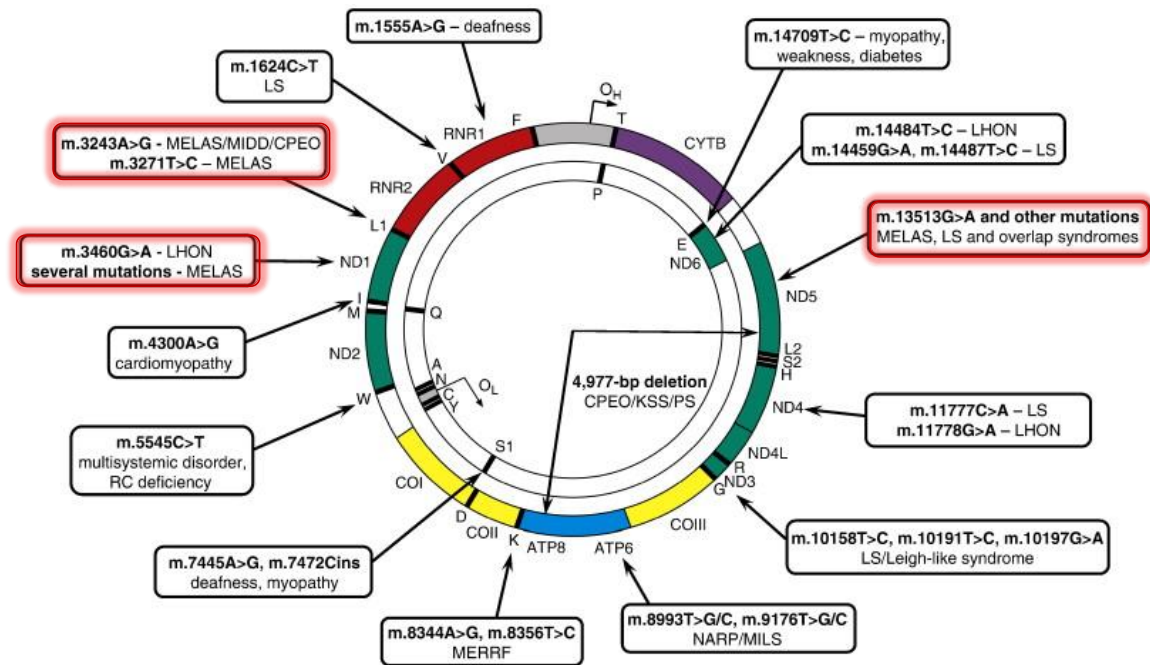
- La MELAS è causata da varie mutazioni nel DNA mitocondriale che colpiscono sia tRNA (*MT-TL<sub>1</sub>*, *MT-TL<sub>2</sub>*, *MT-TC*, *MT-TF*, *MT-TV*, *MT-TQ*, *MT-TW*, *MT-TS<sub>1</sub>*, *MT-TS<sub>2</sub>*, *MT-TH*, and *MT-TK*) che geni codificanti proteine (*cytochrome c oxidase subunit II*, *cytochrome c oxidase subunit III*, *cytochrome b*, *NADH dehydrogenase subunit 1*, *NADH dehydrogenase subunit 5*, *NADH dehydrogenase subunit 6*)

- Le più frequenti colpiscono tRNA-LEU, MITOCHONDRIAL, 1 (MT-TL<sub>1</sub>):

- m.3243A>G (circa 80%)
- m.3271T>C (<10%)
- m.3252A>G (<5%)

- NADH-DEHYDROGENASE, SUBUNIT 5 (MT-ND5):

- m.13513G>A (p.Asp393Asn) (<10%)

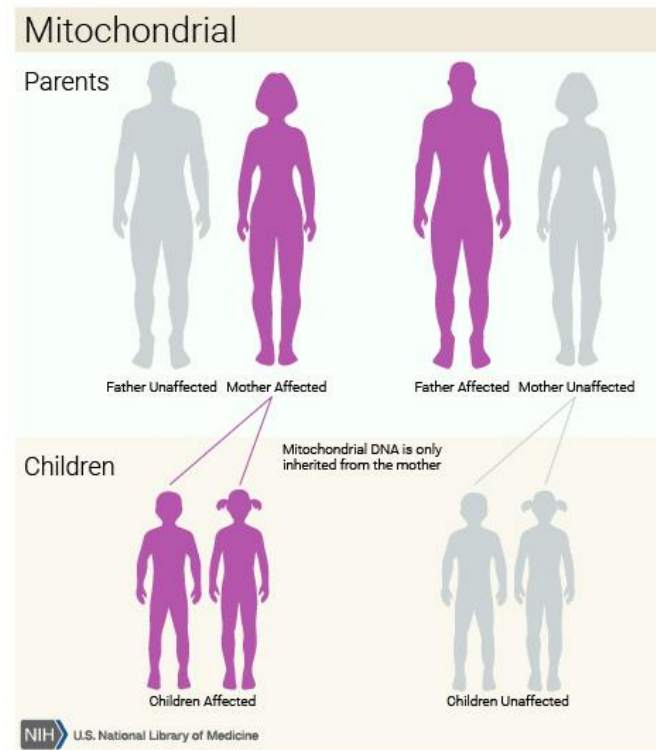


Le varianti patogene nei tRNA compromettono la sintesi proteica mitocondriale.

Varianti patogene nelle proteine determinano una ridotta funzionalità della fosforilazione ossidativa.

# MELAS: genetica

- L'esatta incidenza di MELAS non è nota.
- Le manifestazioni cliniche di MELAS possono infatti essere osservate in un'ampia varietà di malattie mitocondriali.
- Tuttavia, MELAS è una delle condizioni più comuni tra le malattie mitocondriali che, nel loro insieme, si osservano in circa 1 su 4.000 individui.
- La gravità del MELAS è associata alla percentuale di mitocondri con mutazione (eteroplasmia).



# MELAS: diagnosi e test

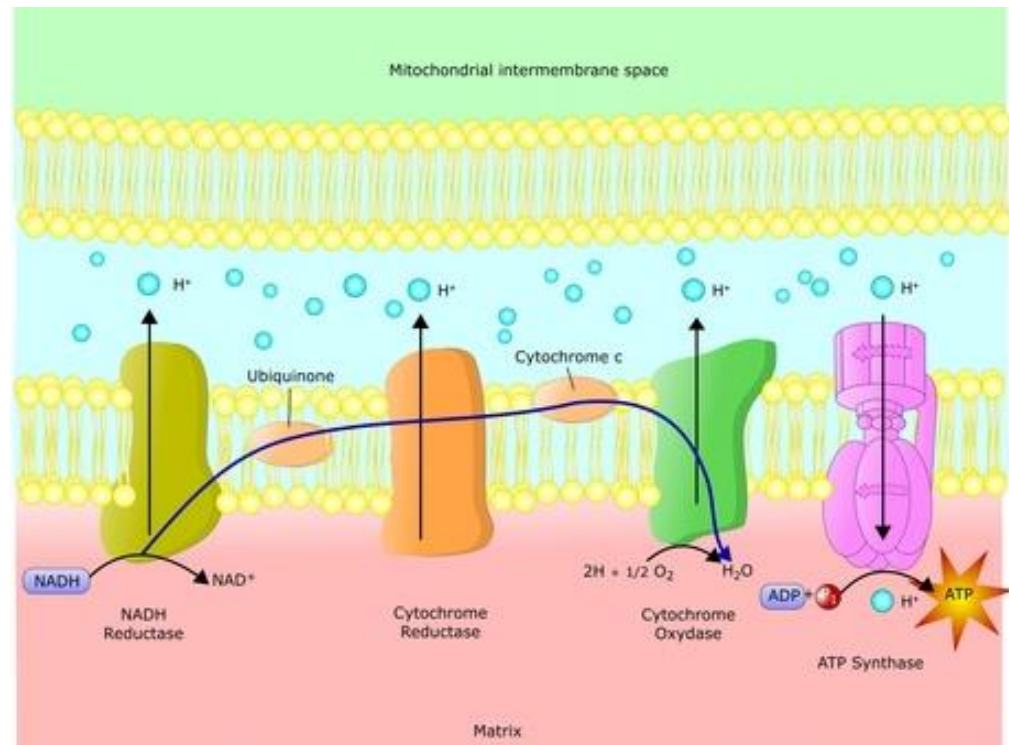
La diagnosi di MELAS si basa su:

1. presenza di caratteristiche tipiche della sintomatologia clinica
  2. identificazione di una variante patogena in uno dei geni associati a MELAS.
- La variante patogena m.3243A>G nel gene mitocondriale *MT-TL1* è la più comune: presente in circa l'80% degli individui con MELAS.
  - Varianti patogene in altri geni del mtDNA, in particolare *MT-ND5*, possono anche causare questa malattia.

% of Affected Individuals	Mitochondrial DNA Nucleotide Change	Gene	Predicted Protein Change
~80%	m.3243A>G	<i>MT-TL1</i>	No protein translated
<10%	m.3271T>C		
<5%	m.3252A>G		
	m.3291T>C		
	m.3256C>T		
Rare	m.3260A>G	<i>MT-TF</i>	
	m.583G>A	<i>MT-TV</i>	
	m.1642G>A		
	m.1644G>A	<i>MT-TQ</i>	
	m.4332G>A	<i>MT-TW</i>	
	m.5521G>A	<i>MT-TC</i>	
	m.5814A>G	<i>MT-TS1</i>	
	m.7512T>C		
	m.12207G>A	<i>MT-TS2</i>	
	m.12146A>G	<i>MT-TL2</i>	
	m.12299A>C		
	m.8316T>C	<i>MT-TK</i>	
	m.8296A>G		
	m.12147G>A	<i>MT-TH</i>	
		m.3481G>A	<i>MT-ND1</i>
	m.3697G>A	p.Gly131Ser	
	m.3946G>A	p.Gln214Lys	
	m.3949T>C	p.Tyr215His	
	m.7023G>A	<i>MT-CO2</i>	p.Val374Met
	m.9957T>C	<i>MT-CO3</i>	p.Phe251Leu
<10%	m.13513G>A	<i>MT-ND5</i>	p.Asp393Asn
	m.12770A>G		p.Glu145Gly
	m.13042G>A		p.Ala236Thr
	m.13084A>T		p.Ser250Cys
	m.13514A>G		p.Asp393Gly
		m.13528A>G	p.Thr398Ala
Rare	m.14453G>A	<i>MT-ND6</i>	p.Ala74Val
	m.14787delTTAA (4-bp del)	<i>MT-CYB</i>	p.Ile14Thrfs
	m.14864T>C		p.Cys40Arg

# MELAS: patogenesi

- Le varianti patogene nei tRNA compromettono la sintesi proteica mitocondriale.
- Varianti patogene nelle proteine (cytochrome c oxidase, cytochrome b, NADH dehydrogenase subunits) determinano una ridotta funzionalità del processo di fosforilazione ossidativa





# MELAS: trattamento

- il trattamento per MELAS è generalmente di supporto.
- L'ipoacusia neurosensoriale è trattata con impianto cocleare;
- le convulsioni rispondono alla terapia anticonvulsivante tradizionale
- Ptosi, cardiomiopatia, difetti della conduzione cardiaca, nefropatia e emicrania vengono trattati in modo standard.
- Il diabete mellito è gestito da modificazione dietetica, agenti ipoglicemizzanti orali o terapia insulinica.
- L'intolleranza all'esercizio fisico e la debolezza possono rispondere all'esercizio aerobico.

# MELAS: Consulenza genetica

- MELAS 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 MELAS 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