

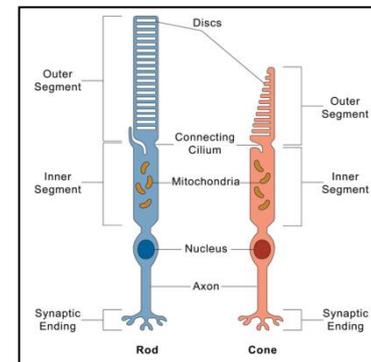
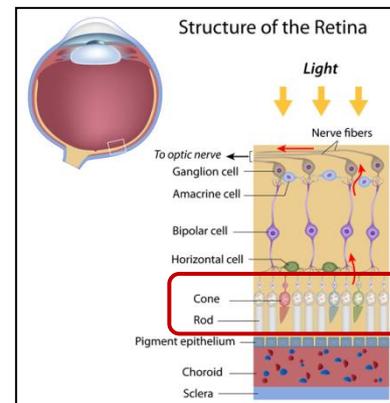
Neuropatia, Atassia e Retinite pigmentosa (NARP) e sindrome di Leigh (LS)

Esempio di malattia mitocondriale con forme ad eredità mitocondriale e forme ad eredità autosomica

NARP: caratteristiche cliniche

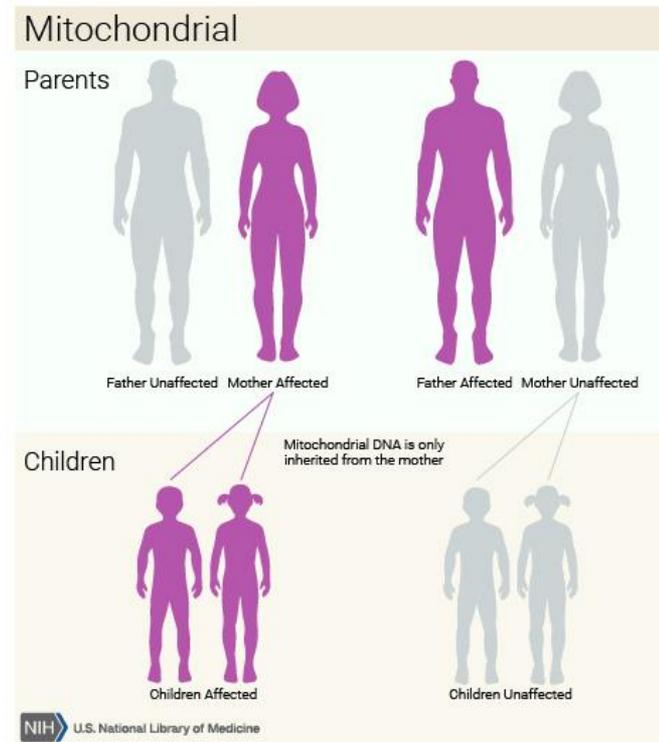
Insorge solitamente in giovani adulti e tende a peggiorare. È caratterizzata da:

- Neuropatia sensoriale (intorpidimento e dolori a braccia e gambe)
- Atassia (problemi di andatura e coordinamento)
- Debolezza muscolare,
- Retinite pigmentosa (perdita progressiva della vista fino alla cecità).
- Ritardi nello sviluppo intellettuale sono presenti nei bambini e progrediscono fino alla demenza nell'anziano



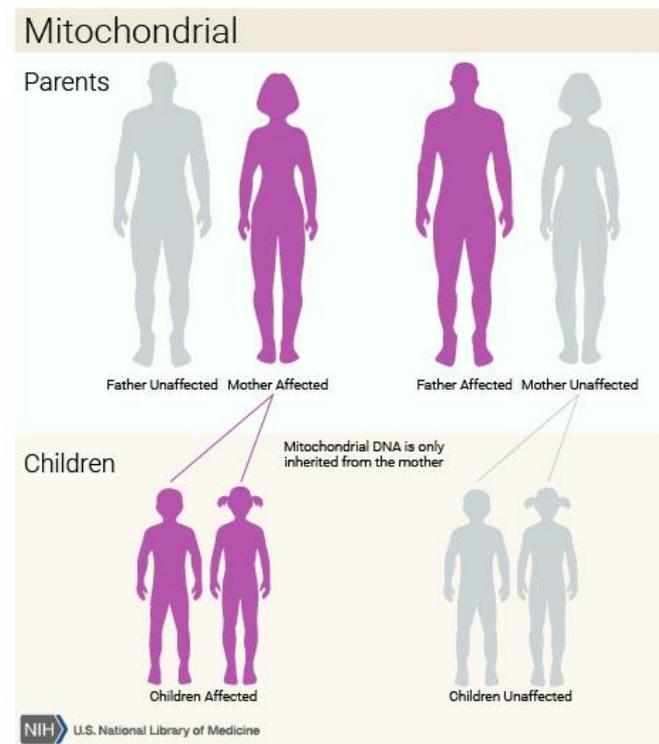
NARP : genetica

- Frequenza non nota con esattezza. Si stima circa 1 su 40.000 individui
- La severità della malattia dipende dal livello di eteroplasmia:
- La maggior parte degli individui con NARP presenta la mutazione in MT-ATP6 con eteroplasmia al 70-90%.
- Quando questa mutazione è presente con una percentuale superiore al 90%, di solito provoca una condizione più grave nota come sindrome di Leigh.



NARP : genetica

- Le due condizioni, **NARP e Leigh syndrome**, derivano in parte dagli stessi cambiamenti genetici e
- possono verificarsi in membri di una singola famiglia
- Si ritiene pertanto che le due condizioni rappresentino uno spettro di caratteristiche sovrapponibili, piuttosto che due distinte sindromi

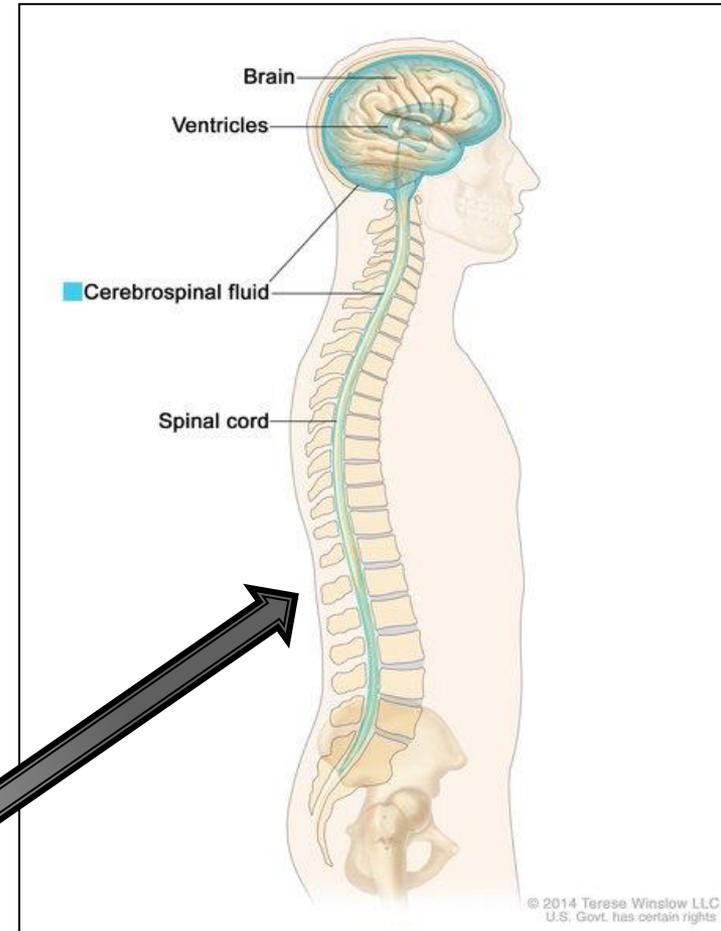


Leigh Syndrome: caratteristiche cliniche

- La sindrome di Leigh è un grave disordine neurologico
- Questa condizione è caratterizzata da una progressiva perdita delle capacità mentali e di movimento (regressione psicomotoria).
- di solito diventa evidente già nel primo anno di vita e provoca la morte entro due o tre anni a causa di insufficienza respiratoria

Analogamente a NARP, gli individui affetti presentano:

- a. **Ipotonia**: debolezza muscolare
 - b. **Distonia**: contrazioni muscolari involontarie
 - c. **Atassia**: problemi di movimento ed equilibrio
 - d. **Neuropatia periferica**: con perdita di sensibilità e debolezza degli arti
 - e. **Degenerazione del nervo ottico**
 - f. **Cardiomiopatia ipertrofica**
- I pazienti presentano un accumulo di acido lattico nel fluido cefalo rachidiano, nel sangue e nell'urina

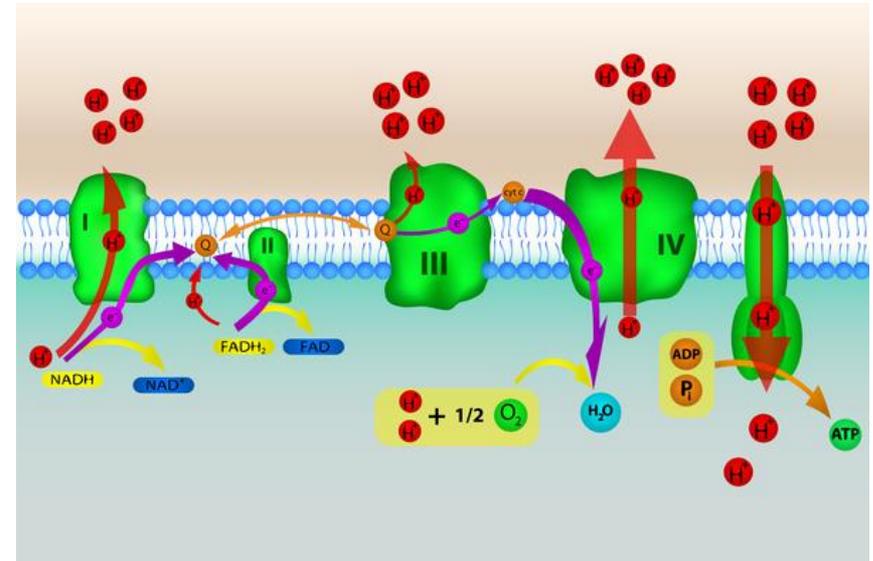


Sindrome di Leigh: alterazioni genetiche

- Le mutazioni nel gene *MT-ATP6* sono causa solo di una frazione dei casi (circa il 20%) di sindrome di Leigh
- La maggior parte delle mutazioni colpisce invece geni nucleari, ma coinvolti nel processo di *fosforilazione ossidativa*, per la produzione di ATP nei mitocondri.

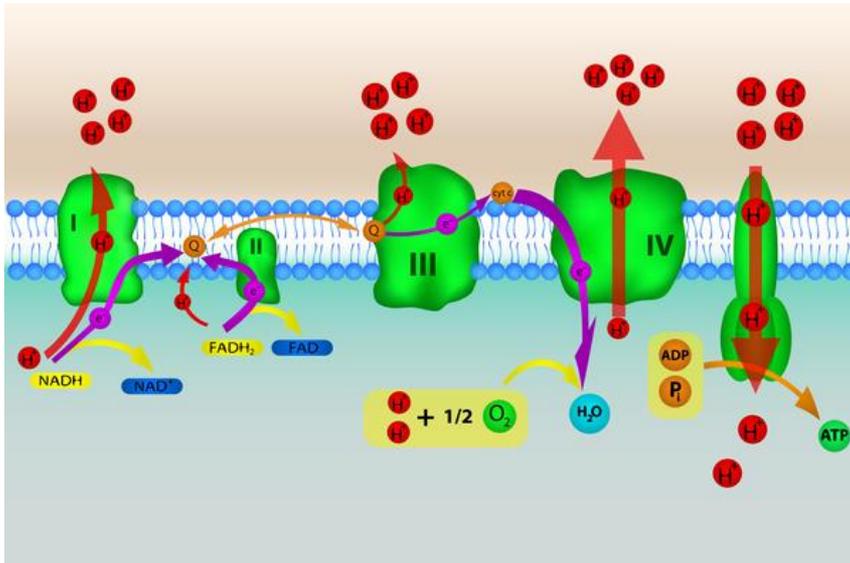
Complessi proteici coinvolti nella fosforilazione ossidativa

- Cinque complessi proteici, ciascuno composto da diverse proteine, sono coinvolti nella fosforilazione ossidativa.
- I complessi sono denominati
 - a. complesso I
 - b. complesso II
 - c. complesso III
 - d. complesso IV
 - e. complesso V
- Durante la fosforilazione ossidativa, i complessi proteici guidano la produzione di adenosina trifosfato (ATP), la principale fonte di energia della cellula



Mutazioni che riducono o eliminano l'attività di uno o più di questi complessi possono portare alla sindrome di Leigh

Sindrome di Leigh: alterazioni genetiche



Mutazioni in geni mitocondriali

- Mutazioni nel gene mitocondriale *MT-ATP6*, codificante per una subunità del complesso V, ATP sintetasi, sono causa di circa il 10-20% dei casi di LS, oltre che il 100% di NARP V
- Mutazioni in *MT-ND2*, *MT-ND3*, *MT-ND5*, *MT-ND6* e *MT-CO1* I

Casi di LS sono attribuire anche a mutazioni in geni nucleari:

- Disfunzioni del complesso I, NADH: ubiquinone ossidoreduttasi, sono la causa più comune, rappresentando circa il 30% dei casi di sindrome di Leigh. I
- Disfunzioni del complesso IV, citocromo c ossidasi o COX, sono pure una causa comune della sindrome di Leigh, circa il 15% dei casi. IV
- Uno dei geni più frequentemente mutati è *SURF1*. Questo gene nucleare codifica per una proteina necessaria ad assemblare il complesso proteico COX. La sua perdita compromette la formazione di complessi COX, pregiudicando la produzione di ATP.

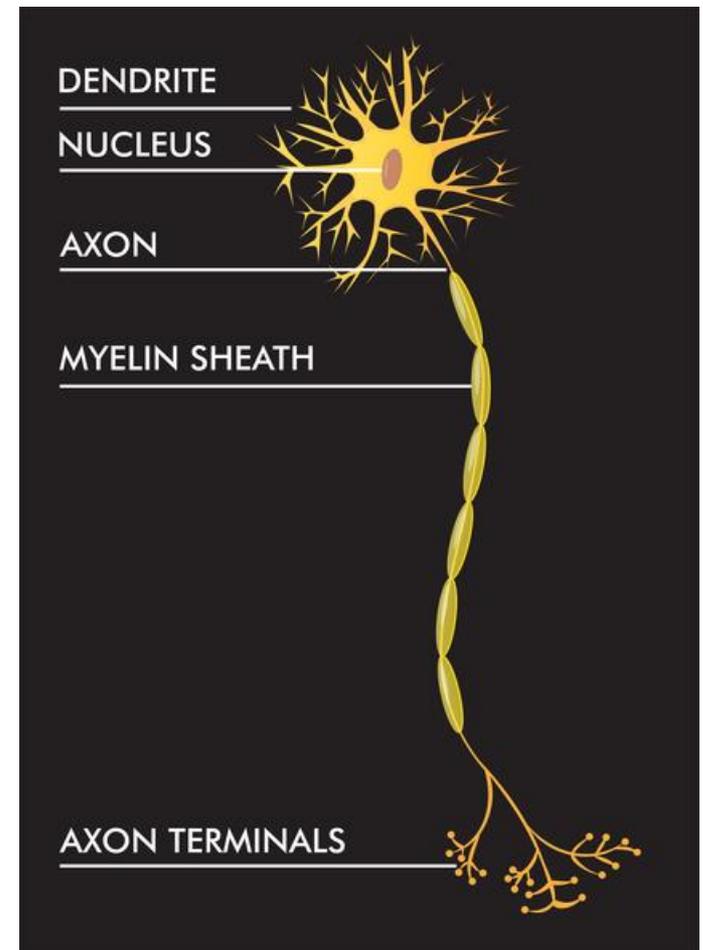
Sindrome di Leigh: Lista dei geni implicati

Svariate decine sono i geni coinvolti nella sindrome di Leigh, codificate sia da geni nucleari che mitocondriali, sia codificanti proteine che tRNA

AIFM1	BCS1L	BTD	C12orf65	COX10	COX15	DLAT	DLD	EARS2
ECHS1	ETHE1	FARS2	FBXL4	FOXRED1	GFM1	GFM2	GTPBP3	
HIBCH	IARS2	LIAS	LIPT1	LRPPRC	MT-ATP6	MT-CO3	MT-ND1	
MT-ND2	MT-ND3	MT-ND4	MT-ND5	MT-ND6	MT-TI	MT-TK	MT-TL1	
MT-TV	MT-TW	MTFMT	NARS2	NDUFA1	NDUFA2	NDUFA4	NDUFA9	
NDUFA10	NDUFA11	NDUFA12	NDUFAF2	NDUFAF5	NDUFAF6	NDUFS1		
NDUFS2	NDUFS3	NDUFS4	NDUFS7	NDUFS8	NDUFV1	NDUFV2	PDHA1	
PDHB	PDHX	PDSS2	PET100	PNPT1	POLG	SCO2	SDHA	SDHAF1
SERAC1	SLC19A3	SLC25A19	SUCLA2	SUCLG1	SURF1	TACO1	TPK1	
TRMU	TSMF	TTC19	UQCRCQ	mitochondrial DNA				

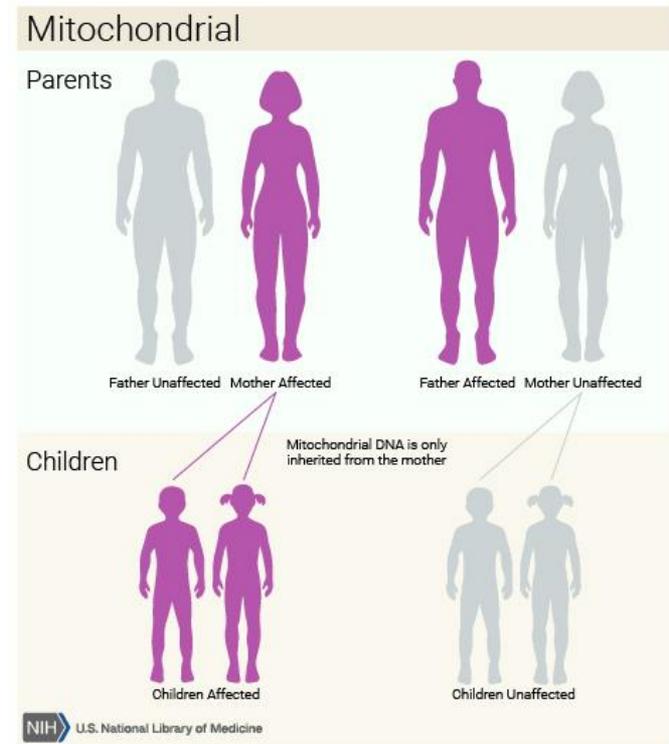
NARP / LS: patogenesi

- I sintomi della sindrome di Leigh sono causati da danni o lesioni in aree progressivamente più ampie di tessuto cerebrale.
- Si ritiene che la compromissione della fosforilazione ossidativa possa portare alla morte cellulare a causa della ridotta energia disponibile nella cellula o agli incrementati livelli di acido lattico.
- Alcuni tessuti che richiedono grandi quantità di energia o che sono più sensibili al lattato, come cervello, muscoli e cuore, sarebbero particolarmente colpiti.
- La morte cellulare nel cervello e in altri tessuti sensibili sarebbe causa della sintomatologia caratteristica.
- Le lesioni cerebrali colpiscono la mielina (il rivestimento attorno ai nervi), probabile causa della ridotta capacità dei nervi di attivare i muscoli o di trasmettere informazioni sensoriali.



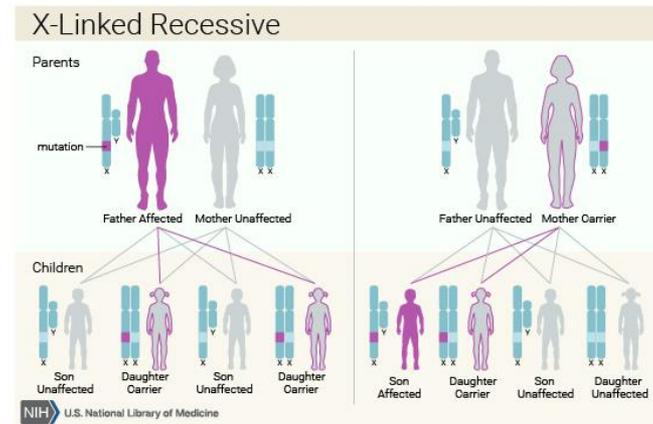
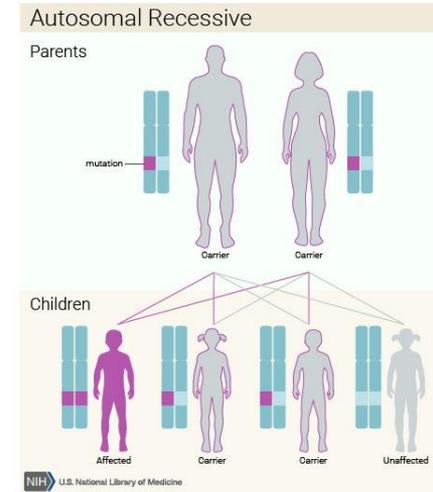
Sindrome di Leigh: genetica

- Si stima che colpisca circa 1 su 40.000 neonati
- La sindrome di Leigh presenta multiple forme di ereditarietà
- Come detto, circa il 20% delle famiglie presenta una trasmissione mitocondriale a causa di mutazioni in *MT-ATP6*
- Numerose altre mutazioni in geni mitocondriali, inclusi i geni *MT-ND2*, *MT-ND3*, *MT-ND5*, *MT-ND6* e *MT-CO1*, sono associate a sindrome di Leigh
- La severità della malattia dipende dal livello di eteroplasmia:
- In genere, con eteroplasmia al 70-90%, individui affetti da NARP; >90%, sindrome di Leigh.



Sindrome di Leigh: genetica

- La trasmissione più comune è invece di tipo autosomico recessivo
- Questo tipo di ereditarietà si applica alla maggior parte dei geni nucleari associati alla sindrome di Leigh, incluso *SURF1* e ad una trentina di altri geni
- Rari casi presentano una trasmissione X-linked recessiva
- Dovuta a mutazioni del gene X-linked *PDHC*, che codifica per una subunità del complesso piruvato deidrogenasi.



NARP / LS: diagnosi e test

La diagnosi di sindrome di Leigh è suggerita da evidenze cliniche e confermata con test di laboratorio e genetici

La diagnosi della sindrome di Leigh è stabilita attraverso i seguenti parametri:

- Clinici: presenza di una malattia neurologica progressiva con ritardo dello sviluppo motorio e intellettuale
- Laboratoristici: presenza di concentrazione elevata di lattato nel sangue e/o liquido cerebrospinale.
- Genetici: neuropatologia simile comparsa anche in un fratello

Test molecolari per confermare la diagnosi

- Identificazione di mutazioni in uno dei geni nucleari o mitocondriali implicati nella sindrome
- Analisi svolta mediante sequenziamento di ampi pannelli genici

NARP / LD: Consulenza genetica

- La consulenza genetica richiede il riconoscimento della modalità di trasmissione
- Poiché le possibilità sono molteplici, l'individuazione dell'alterazione genica è fondamentale anche per chiarire la modalità di trasmissione
- Compreso questo aspetto, sarà possibile fornire al consultando indicazioni sul rischio di trasmettere la malattia alla progenie
- Il riconoscimento della mutazione permetterà eventualmente di svolgere indagini prenatali
- Oppure si renderà possibile un percorso preimpianto di procreazione assistita

FINE