**(rifacendosi alla numerazione della sbobina precedente)**

**8) IMPRINTING GENOMICO**

È un meccanismo di regolazione dell’espressione genica che determina l’espressione differenziale di un gene in base alla sua origine paterna o materna. In caso di imprinting paterno, i geni imprinted (= non espressi, silenziati) sono quelli di origine materna che vengono espressi durante ovogenesi; in caso di imprinting materno, la situazione è quella inversa. Questo fenomeno rappresenta quindi un’espressione differenziale dei geni a seconda se originano dalla madre o dal padre. In sintesi: l’imprinting riflette una modificazione funzionale del gene, temporanea, avvenuta durante la gametogenesi.

Per alcuni disturbi l'espressione del fenotipo patologico dipende dall'origine dell'allele mutato o del cromosoma anomalo (ovvero dipende se è di origine paterna o materna).

Grazie a questo meccanismo viene regolata la quantità di prodotti necessari per lo sviluppo embrio-fetale.

L’imprinting si manifesta subito dopo la formazione dello zigote e non interessa tutti i geni, ma intorno ai 200 geni che saranno detti imprinted. Questi sono i geni che giocano un ruolo fondamentale nel differenziamento e nello sviluppo.

Vi è, quindi, un’espressione monoallelica, di geni biallelici, poiché gli alleli sottoposti ad imprinting risultano essere inattivi, cioè silenziati in tutte le cellule somatiche anche se in alcuni tessuti, in alcuni periodi possono essere riattivati. È quindi un meccanismo reversibile.

**L’imprinting**

L’imprinting si deve a una **modifica epigenetica** (così come nel caso dell’inattivazione dell’X); non varia la sequenza nucleotidica del gene, poiché la modifica non è dovuta a mutazioni, ma alla metilazione del DNA nella zona delle isole CpG e l’acetilazione degli istoni.

**Si ha quindi una modificazione della cromatina che altera l’espressione genica, ma non la sequenza.**

Ogni sua modificazione epigenetica si cancella durante la gametogenesi successiva.

Esso è quindi trasmissibile da una cellula ad un’altra (ma non da genitore in figlio).

Meccanismi tipici dell’imprinting: Esistono dei centri di inattivazione che permettono la metilazione dei centri CpG(controllano lo switch on/off). Nelle isole CpG, la citosina e la guanina sono legate grazie ad un legame fosfodiesterico (le metilazioni si dividono in CpG e non CpG).

Le isole CpG sono regioni di circa 200bp(paia di basi) contenenti un rapporto G/C al ~ 50%. Le isole CpG rappresentano lo 0.7% del genoma umano(una parte piccolissima) e generalmente si trovano nella parte del promotore dei geni che rappresenta il sito d'inizio della trascrizione. Il 60% dei promotori umani contiene le isole CpG.

La metilazione avviene quasi esclusivamente a livello della citosina dei mammiferi convertendo la citosina in 5-metilcitosina (la metilazione è il meccanismo epigenetico più studiato) e l’aggiunta del gruppo metilico porta ad un ingombro sterico che impedisce l’attacco dei fattori di trascrizione, e dunque l’inizio di quest’ultima. La mancata trascrizione ha come conseguenza l’inibizione del gene. Le metilazioni sono reversibili grazie alla presenza di enzimi in grado di eliminare questo gruppo metilico. Immagine che contiene grafico

Descrizione generata automaticamente

Una delle funzioni della metilazione è la difesa da DNA estranei. Infatti, nel caso dei trasposomi (sequenze di DNA definite 'mobili'), la metilazione permette di non trascriverli. Le metilazioni sono poi fondamentali per distinguere un frammento di DNA neosintetizzato durante la replicazione da uno preesistente.(nella duplicazione che è semiconservativa si perderà il filamento metilato).

La metilazione non è un evento comune nei vertebrati perché, nelle cellule, viene solitamente identificato come un errore da eliminare. La timina-DNA-glicosilasi, presente nell’uomo, aiuta a eliminare l’errore.

Le CpG metilate sono abbastanza rare. Quando si verifica una pressione selettiva positiva che mantenga le CpG non metilate allora è più facile trovare le CpG. Nel caso del promotore è importante che si mantengano non metilate, perché quei geni devono essere trascritti. Se vengono metilati vuol dire che non è necessario che essi vengano trascritti o perché magari è presente una mutazione.

La metilazione avviene a carico delle metil-transferasi. Si conoscono:

* **DNMT1\*:** metilazione di mantenimento. È la più abbondante nelle cellule somatiche.
* **DNMT2:** metilazione del tRNA
* **DNMT3a\*:** metilazione de novo. Fondamentale nello sviluppo embrionale dei mammiferi.
* **DNMT3b\*:** metilazione de novo. Fondamentale nello sviluppo embrionale dei mammiferi.
* **DNMT3l:** regolazione della funzione della 3a e della 3b.

Immagine che contiene diagramma

Descrizione generata automaticamente

Memoria epigenetica: La metilazione può essere trasmessa da una cellula alla sua progenie, mantenendosi quando il DNA si replica (memoria epigenetica).

La metilazione è un processo che avviene già nell’embriogenesi nella formazione delle cellule sessuali gametiche femminili e maschili. Durante la gametogenesi, la metilazione viene cancellata e ripristinata successivamente in base al sesso dell’individuo grazie alle metil-transferasi de novo (metilazione sesso-specifica).

Subito dopo la fecondazione, cioè quando si forma lo zigote, l’intero genoma subisce un’onda di demetilazione a carico della demetilasi.

L’ eccezione alla demetilazione a carico dello zigote si ha invece nell’imprinting che è un fenomeno di metilazione che lungo il corso dell’embriogenesi subisce periodi di metilazione e demetilazione sesso specifica.

Il meccanismo di metilazione è un meccanismo di regolazione epigenetica implicato in diverse patologie, in particolare di tipo neurologico.

IMPRINTING GENOMICO

A\*=gene metilato gametogenesi materna B\*=gene metilato gametogenesi paternaImmagine che contiene diagramma

Descrizione generata automaticamente

Tramite l’incrocio di un gamete materno e paterno nella formazione dello zigote si ha una diversa metilazione di geni.

Se si verificano errori in questo meccanismo, si avranno delle malattie da imprinting.

**ESEMPIO PATOLOGICO:**

**PRADER-WILLI OMIM 176270**

È una malattia da imprinting genomico che non segue, quindi, le leggi di trasmissione mendeliana.

Frequenza: 1/15.000-25.000

Esordio: prima infanzia

Descrizione:

* Ipotonia neonatale ed infantile, scarsa capacità suttoriache migliora con l’età;
* Carente accrescimento nell’infanzia, problemi relativi alla deglutizione; alimentazione incontrollata;
* Iperfagiache tra i 12 mesi e i 6 anni provoca un aumento di peso e l’obesità;
* Facies tipica: corto diametro bifrontale, lati della bocca rivolti verso il basso, fessure palpebrali a mandorla;
* Ipogonadismo, ipoplasie genitali, pubertà incompleta, sterilità
* Lieve o medio ritardo mentale.
* Eziologia: alterazione del cromosoma15q11-q13 (micro-delezione cromosomica)

Nel 70% dei casi è causata da delezione del segmento 11-13 del braccio lungo del cromosoma 15 PATERNO.

**SINDROME ANGELMAN**

La stessa alterazione sul cromosoma femminile provoca la sindrome Angelman.

Frequenza: 1/15.000

Esordio: prima infanzia

Descrizione:

* Microcefalia
* Grave ritardo mentale
* Atassia o anomalia completa nella deambulazione
* Facies caratteristica: ipertrofia di lingua e mandibola, depressione occipitale, sclere blu
* Bassa statura
* Epilessia e alterazioni motorie.

Eziologia: alterazione del cromosoma15q11-q13 (micro-delezione cromosomica)

**Delezione del segmento del cromosoma 15 MATERNO.**

Essa è diagnosticabile tra i 3 e i 7 anni, periodo nel quale le caratteristiche sintomatiche diventano evidenti. I soggetti affetti compiono movimenti “a scatto”, velocemente, e ridono ingiustificatamente.

**Sui geni in questione avviene normalmente l’imprinting, la differenza consiste nella delezione, che se avviene a livello del cromosoma materno o paterno causa una patologia diversa.**

**SINDROME DI PRADER-WILLI E DI ANGELMAN A CONFRONTO**

**Sindrome di Prader-Willi (PWS)**: malattia dovuta ad assenza della funzione del ‘gene’ PWS (si tratta di vari geni che per semplicità vengono qui considerati come un unico gene), ‘gene’ soggetto ad imprinting materno (è espressa solo la copia fornita dal padre) che mappa in 15q11-13 (ZBF127, NDN, MAGEL2, SNRPN)

**Sindrome di Angelman(AS)**: Malattia dovuta ad assenza della funzione del gene AS, gene soggetto ad imprinting paterno (è espressa solo la copia fornita dalla madre) che mappa in 15q11-13(UBE3A\_ubiquitinligasi)

I geni imprintedsono solitamente regolati da due regioni localizzate a breve distanza che prendono il nome di centri dell'imprinting. Tali regioni sono regolate in modo complesso/per esempio nella regione 15q11-13 la struttura del centro è bipartita, formata cioè da due unità regolatrice antagoniste denominate AS SRO (regione Prader-Willi; 4,3 kb, include il promotore e il primo esone di SNRPM) e PWS-SRO (regione Angelman; 0,88 kb, localizzato a 35 kb a monte di SNRPN) dove SRO sta per Shortest Region of deletion Overla e indica il centro dell'imprinting rispettivamente nella PW e AS.Immagine che contiene diagramma

Descrizione generata automaticamente

Sull'allele materno (Mat) l'unità regolatrice.Immagine che contiene diagramma

Descrizione generata automaticamente

AS-SRO inattiva PWS-SRO, insieme all'espressione di tutti i geni da esso dipendenti; sull'allele paterno (Pat) l'unità regolatrice PWS-SRO silenzia AS-SRO permettendo l'espressione di tutti i geni, escluso UBE3A che è espresso solo dall'allele materno (i geni sono rappresentati dalle palline nere; le frecce indicano che il gene è espresso, il lucchetto indica la metilazione e quindi l'inattivazione).

Alcuni pazienti con la sindrome di PW non hanno delezione citogeneticamente visibile, hanno invece due cromosomi 15 normali entrambi però ereditati da un solo genitore (dalla madre). Il fenomeno è definito **disomia uniparentale.** Immagine che contiene tavolo

Descrizione generata automaticamente

Una percentuale più piccola di pazienti con la sindrome di AS ha solo disomia uniparentale paterna. Anche in questa condizione deriva da non disgiunzione materna di uno zigote monosomico per il cromosoma15 e successiva duplicazione selettiva dell'unico assetto 15 che stabilisce così il numero 46 di cromosomi con entrambe le copie però di origine paterna.

Potrebbe essere coinvolto anche un difetto del centro dell'imprinting: il passaggio dell'imprinting femminile all'imprinting maschile durante la spermatogenesi o dal maschile a quello femminile durante l’ovogenesi non avviene. Quindi, la fecondazione da parte di uno spermatozoo portatore di un imprinting anomalo (che conserva cioè le caratteristiche di interazione del tipo femminile) genera un bambino con la sindrome di PW, la fecondazione di un nuovo che porta un tipo di imprinting inappropriatamente maschile genera un bambino con sindrome di AS.

Difetti in particolari geni all'interno delle regioni imprinted, per esempio mutazioni nella copia materna di un singolo gene quello dell'ubiquitina proteina ligasi UBE3A causano AS.

Il rischio di ricorrenza dipende dalla causa molecolare. Per difetti nell’imprinting raggiunge il 50%; mentre sia per la delezione sia per la disomia uniparentale materna il rischio è inferiore all’1%. Il rischio di ricorrenza se un genitore è portatore di una traslocazione bilanciata dipende dal tipo di traslocazione e può raggiungere il 25%.

Immagine che contiene grafico

Descrizione generata automaticamente

*Si può notare come nell’immagine il carattere è determinato da un gene soggetto ad imprinting materno (è attiva solo la copia fornita dal padre): figli di madri malate non sono mai malati; figli di padri malati hanno una probabilità del 50% di ricevere la malattia.*

La prof ricorda ciò che stiamo trattando inquadrando uno schema generale.



Immagine che contiene diagramma

Descrizione generata automaticamente

**DISOMIA UNIPARENTALE**

Consiste nella presenza di due copie dello stesso cromosoma sono ereditate dallo stesso genitore (e nessuna copia dell’altro genitore)

Evento raro causato da una non disgiunzione meiotica in una delle linee germinali parentali originarie. Questo avviene a causa di una trisomia transitoria di cui uno dei cromosomi viene poi eliminato e si può causare disomia.Immagine che contiene diagramma

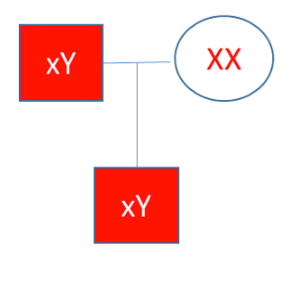
Descrizione generata automaticamente

**Cause:**

- presenza di uno spermatozoo con due cromosomi perché non si ha avuto una divisione durante la meiosi e la presenza di un ovocita senza cromosomi con conseguente formazione di zigote con cariotipo normale, ma che proviene da un solo genitore.

- formazione di uno zigote trisomico avente due cromosomi provenienti dallo stesso genitore e uno proveniente da un altro. Questa forma è incompatibile con la vita, ma l’eventuale perdita dell’unico cromosoma che non presenta lo stesso ‘’colore’’causerà la patologia.

**Eterodisomia:** se si ereditano due cromosomi diversi dallo stesso genitore (è avvenuto il crossing over)

**Isodisomia**: eredita dallo stesso genitore due cromosomi identici.

Conseguenze della disomia uniparentale:

* Nessuna (se si perde il cromosoma espresso in duplice copia);
* Malattie imprinted;
* Malattie AR.

**MALATTIE DI ESPANSIONE**

Sono dovute alle mutazioni dinamiche (mutazioni instabili che si modificano nel corso delle generazioni, ecco il motivo per cui si dicono dinamiche).

Immagine che contiene tavolo

Descrizione generata automaticamente

Sono mutazioni di repeat che possono essere di diversa natura. Esse sono mutazioni di una stessa sequenza su un gene diverso che causerà una patologia diversa. Possono colpire zone diverse, cioè zone codificanti e zone non codificanti. Nel secondo caso sono più espanse e raggiungono migliaia di migliaia di ripetizioni. Se fossero nelle zone codificanti l’effetto sarebbe catastrofico.

Es. malattie da triplette instabili dovute a mutazioni che provocano l’espansione instabile di specifiche triplette nucleotidiche.

* Nelle popolazioni normali il numero delle ripetizioni è compreso in un certo range di normalità ed è stabile(si trasmette in maniera stabile);
* Nelle malattie da triplette si ha prima una pre-mutazione poi la mutazione definitiva con aumento graduale o espansione del numero delle triplette che diventano progressivamente più lunghe e instabili passando da una generazione a quella successiva.

Le malattie da triplette instabili sono caratterizzate da (9) **Anticipazione**: La penetranza di una malattia aumenta ad ogni generazione successiva ed è legata al progressivo espandersi delle triplette nelle linee germinali.

Anche la severità aumenta nel corso delle generazioni(si passa da sintomi lievi nella prima generazione a sintomi severi nelle generazioni successive). Es. quello che un soggetto ha affetto ha avuto a 50 anni si può manifestare nelle generazioni successive durante l’infanzia.

Il motivo per il quale queste mutazioni siano instabili è ancora oggetto di studio. Probabilmente è causato dal meccanismo di replication slippage (scivolamento di lettura della DNA polimerasi) con formazione di una forcina non appaiata.

Se si formano sul filamento neosintetizzato si avrà un’espansione della sequenza ripetuta;

le espansioni più grandi originano dalla sintesi reiterata del DNA tramite la formazione di forcine multiple sui frammenti di Okazaki.

**DISTROFIA MIOTONICA DI TIPO 1 (DI STEINERT)**

È un esempio di malattia di espansione di repeat.

Incidenza: 1/8000.

Esordio: può iniziare durante l'adolescenza, o comunque nella giovane età adulta.

Descrizione:

* miopatia,
* disartria,
* distrofia muscolare,
* Ptosi palpebrale,
* Cataratta,
* Nelle forme più gravi ci può essere il coinvolgimento del miocardio.

Eziologia: Espansione della tripletta CTG nel 3’UTR del gene DMPK (myotonic dystrophy protein kinase, chr19q13.32).

È soggetta al fenomeno dell’anticipazione.Immagine che contiene diagramma, schematico

Descrizione generata automaticamente

La diagnosi è confermata mediante tecniche genetiche molecolari (lettura dei repeat che ci sono di quel gene nell’individuo affetto).

Se la ripetizione di triplette CTG è maggiore di 50, si può considerare un segno patologico. L’aumento del numero di ripetizioni è correlato all’aumento della severità della malattia.

La DM1 è una patologia a trasmissione autosomica dominante a penetranza pressoché completa, ossia vi è un rischio del 50% di trasmissione della patologia da un soggetto affetto alla prole.

Ad oggi sono state descritte 5 forme (o fenotipi): la forma congenita, infantile, giovanile, adulta e tardiva. La suddivisione dipende dall’età di insorgenza dei sintomi e si può correlare con il grado di espansione della tripletta CTG.

Si è già detto dell’esistenza di un fenomeno di anticipazione: tale aspetto è particolarmente rilevante nel caso di una donna in età fertile che riceva una diagnosi di DM1, in ragione del rischio di distrofia miotonica congenita-CDM tra la prole.

Per ragioni ad oggi poco note, tale rischio è minimo nel caso di soggetti maschi affetti.

Oltre a confermare formalmente la diagnosi, i dati molecolari sono un elemento fondamentale di un adeguato counseling genetico.

*Nell’immagine, i numeri indicano la quantità di triplette ripetute.*

**MALATTIA DI HUNTINGTON**

Eredità: AD

Frequenza: 5-10/100.000 nati vivi

Onset: 30-50anni.

Descrizione: malattia rara neurodegenerativa del sistema nervoso centrale, caratterizzata da movimenti coreici involontari, disturbi psichiatrici e del comportamento e demenza.

Eziologia: Mutazioni in gene Huntingtina (IT15: Chr4).

È una malattia causata da un fenomeno di espansione anomalo che causa la formazione e l’accumulo di proteine ad alto livello di tossicità che provocano una degenerazione neuronale.

A differenza della distrofia miotonica, l’aumento del numero di triplette non corrisponde ad un aumento della severità clinica.

I figli di pazienti affetti da malattia HD presentano il 50% di rischio di ereditare un allele mutato.

Tutti i bambini che hanno ereditato un allele mutato svilupperanno la malattia nel corso della vita ad eccezione di quelli che hanno ereditato alleli con penetranza incompleta, quindi, da 36 a 39 repeats considerati in stato pre-sintomatico.

I figli di padre con una pre-mutazione hanno un rischio empirico di circa il 3% di HD in cui la pre-mutazione si espanderà fino a diventare una mutazione vera e propria. Tuttavia, non tutti i maschi che hanno una pre-mutazione instabile trasmetteranno la mutazione vera e propria.

Test pre-sintomatici e test per diagnosi prenatali sono disponibili attraverso l'analisi del numero di repeat.

I test pre-sintomatici sono predittivi e possono essere meglio interpretati dopo la conferma dell'espansione di un affetto.

È una condizione non trattabile (è necessario un team di più specialisti poiché è necessario anche un supporto psicologico).

Per effettuare il test, si richiede che il paziente abbia compiuto almeno diciott'anni.

**EREDITÀ MITOCONDRIALE**

È una eredità matrilineare.

I mitocondri vengono trasmessi dal gamete femminile, lo spermatozoo introduce nell’uovo la testa che contiene impacchettato solo il DNA nucleare. Modalità di trasmissione autosomiche o materne. Questo rende i mitocondri estremamente utili per studiare la discendenza matrilineare a fini evoluzionistici e forensi, perché non c'è commistione fra i genomi parentali, non c'è crossing-over e quindi le variazioni di sequenza che si accumulano derivano solo dalla madre.

Il genoma mitocondriale è circolare ed è composto da un filamento leggero e uno pesante. È codificante al 93%. La sua struttura cromatidica è priva di istoni e si replica più velocemente (è soggetto a più errori perché i suoi meccanismi di riparazione sono meno efficienti).

Le mutazioni possono dare origine a difetti del metabolismo(di tipo energetico).

Possiede circa 16,6 kb (molte meno basi del genoma nucleare) di cui: 13 geni codificanti proteine del complesso OXPHOS; 22 geni per i tRNAs; 2 geni per rRNAs; una regione di controllo non codificante (CR). Delle oltre 900 proteine mitocondriali, solo 13 sono codificate dal genoma mitocondriale.

* Il numero di mitocondri varia ampiamente da un tipo cellulare all’altro.

Alcuni tipi cellulari hanno da pochi a 4 mitocondri «come piccoli organelli isolati», mentre popolazioni cellulari con alto bisogno energetico «oltre un centinaio di mitocondri» che agiscono come un network dinamico (nelle cellule del fegato, ci sono circa 1000, 2000 mitocondri per cellula.

* Esistono anche cellule, come quelle delle paratiroidi, in cui tutto il citoplasma è riempito da mitocondri).
* «Variabilità di numero» si ha in base al tipo di popolazione cellulare ed alle esigenze energetiche del tessuto.
* Il numero di mitocondri è variabile anche nella stessa cellula.
* Ogni mitocondrio contiene approssimativamente cinque molecole di mtDNA.

Natura stocastica della segregazione del mtDNA (e dei mitocondri stessi) durante la mitosi e la meiosi nelle cellule figlie «segregazione replicativa».

* Il cervello, organo ad alta attività energetica, è fortemente dipendente dal metabolismo ossidativo.

I mitocondri sono responsabili del metabolismo energetico con la produzione di ATP (ciclo di Krebs e Fosforilazione ossidativa). I mitocondri sono il principale sito responsabile della produzione del 90% di radicali liberi. Vengono prodotti quando gli elettroni fuoriescono dalla «catena di trasporto degli elettroni e reagiscono con l’ossigeno.

Mutazioni a carico dei mitocondri possono causare:

* Dismetabolismo energetico(necrosi);
* Stress ossidativo.

I mitocondri sono un importante deposito del calcio e controllano con esso il fenomeno dell’apoptosi.

Gli altri processi in cui il mitocondrio interviene sono:

* Bilancio redox (specie reattive dell’ossigeno (ROS),
* Regolazione del ciclo cellulare,
* Omeostasi del calcio,
* Termogenesi.

Poiché ogni cellula contiene una popolazione di molecole di mtDNA, una singola cellula può ospitare alcune molecole che hanno una mutazione del mtDNA e altre molecole non sono mutate.

Questa eterogeneità nella composizione del DNA, chiamata **eteroplasmia**, è un'importante causa di espressione variabile nelle malattie mitocondriali. Maggiore è la percentuale di molecole di mtDNA mutanti, più grave è l'espressione della malattia.

**ETEROPLASMIA:** nel caso di una mutazione del mtDNA questa può colpire tutte le copie, poiché può essere ereditata a livello della linea germinale oppure essere presente solo in una percentuale di genomi come mutazione de novo a livello delle cellule somatiche.

**OMOPLASMIA**: ogni cellula presenta mitocondri contenenti copie di DNA mitocondriale identiche.

**EFFETTO SOGLIA:** espressione clinica delle mutazioni del mtDNA è determinata dalla relativa proporzione wild type/mutato in un determinato tessuto; è necessario un numero minimo di copie per danneggiare il metabolismo energetico di un determinato organo o tessuto (SNC, cuore, muscolo, rene e ghiandole esocrine)

*Eteroplasmia+ effetto dose -> eccezioni fenotipiche all’eredità matrilineare.*

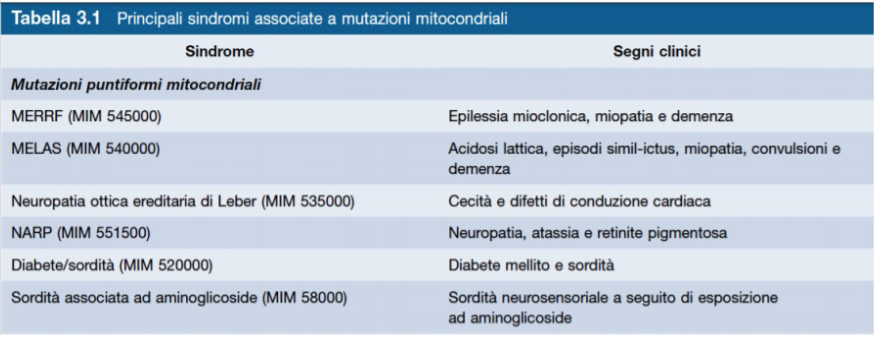
Una caratteristica unica del mtDNA è che, alla divisione cellulare, il mtDNA si replica e si ordina in modo casuale tra i mitocondri. A loro volta, i mitocondri ordinano casualmente tra le cellule figlie. Pertanto, nelle cellule in cui è presente l'eteroplasmia, ciascuna cellula figlia può ricevere proporzioni diverse di mitocondri che trasportano mtDNA normale e mutante.

Molti dei disordini causati da mutazioni nel mtDNA colpiscono i tessuti che hanno un'elevata richiesta di energia, come il sistema nervoso centrale, il cuore e il muscolo. Pertanto, i disturbi mitocondriali spesso coinvolgono il sistema neuromuscolare e possono includere encefalopatia, miopatia, atassia, degenerazione retinica e perdita della funzione dei muscoli oculari esterni.

I mitocondri sono ubiquitari, quindi potenzialmente ogni tessuto dell'organismo può essere colpito dalla presenza di mutazioni nel DNA mitocondriale.

La funzione che viene persa è sempre la stessa: Produzione di energia. La vasta gamma di deficit nelle proteine mitocondriali nelle malattie mitocondriali è legata anche al fatto che dei 37 geni presenti, 22 codificano per tRNA e 2 per rRNA, necessari per la sintesi dei 13 polipeptidi codificati dai restanti geni.

**Quando ci troviamo di fronte ad una patologia con due o più organi coinvolti è lecito pensare ad una patologia mitocondriale.**

****

**NEUROPATIA OTTICA EREDITARIA DI LEBER (LHON)**

Malattia neurodegenerativa mitocondriale del nervo ottico che colpisce circa una persona su 10.000.

È caratterizzata da una rapida perdita della vista nel campo visivo centrale come a conseguenza della morte del nervo ottico.

La perdita della vista inizia tipicamente nella terza decade di vita ed è generalmente irreversibile.

L'eteroplasmia è minima nella LHON, quindi l'espressione tende ad essere relativamente uniforme e i pedigree per questo disturbo di solito mostrano un chiaro schema di ereditarietà mitocondriale.

L’eredità segrega solo attraverso la linea materna. Nessun maschio affetto trasmette la malattia.

La LHON è dovuta alle mutazioni nel DNA mitocondriale (mtDNA). Oltre il 90% delle mutazioni è localizzato nelle posizioni nucleotidiche 11778, 3460 o 14484. Tutte le mutazioni provocano difetti dei geni delle subunità del complesso I della catena respiratoria nel mtDNA: MT-ND1, MT-ND4 e MT-ND6.

Dato che la LHON è più frequente nei maschi e non tutti i soggetti che presentano queste mutazioni del mtDNA sviluppano la malattia (penetranza incompleta), altri fattori genetici o epigenetici possono avere effetto sullo sviluppo della LHON.

***Consulenza genetica***

Dato che la LHON è una malattia a trasmissione materna, le femmine portatrici trasmettono la mutazione a tutti i figli, a differenza dei maschi portatori.

La presenza di una mutazione può essere identificata con i test genetici, anche in assenza di segni clinici della malattia.

***Trattamento***

Non esiste al momento una cura per la LHON. Gli ausili per l'abbassamento della vista rappresentano il trattamento sintomatico di elezione. Diversi composti si sono rivelati efficaci per il recupero della vista.

È importante che i pazienti si astengano dall'alcol, dal fumo e dall'utilizzo di alcuni antibiotici che possono interferire con la fosforilazione ossidativa mitocondriale.

***Prognosi***

L'età di esordio dei sintomi (i pazienti giovani hanno una prognosi più favorevole) e la mutazione malattia(i pazienti con mutazioni di MT-ND6 presentano maggiori possibilità di remissione) sono fattori che determinano l'esito della malattia. Alcuni pazienti, in particolare con la mutazione in 14484, presentano una remissione spontanea parziale1-2 anni dopo l'esordio. Nel 30-50% dei portatori maschi e nell'80-90% delle donne portatrici, la malattia non esita in cecità. È rara la cecità completa(senza percezione della luce). Mentre il miglioramento del campo visivo è di solito incompleto, la remissione dell'acuità visiva può essere sorprendente.

**MELAS OMIM 540000**

Malattia da mutazione mitocondriale.

Prevalenza: sconosciuta.

Esordio: i primi segni si manifestano prima dei 2 anni di vita, con successivo sviluppo di un quadro sintomatologico completo. La maggior parte dei pazienti mostrano sintomi prima dei 20 anni.

Descrizione:

* disfunzione cerebrale,
* crisi epilettiche,
* mal di testa,
* accumulo di acido lattico nel sangue

Eziologia: mutazioni del mtDNA(tRNA).

Le femmine affette trasmettono a tutti i figli. I maschi affetti non trasmettono mai la malattia

**MUTAZIONI MITOCONDRIALI E COMUNI MALATTIE UMANE**

Le mutazioni possono causare una forma di sordità ad esordio tardivo.

Le mutazioni MELAS sono osservate nell'1-2% delle persone con diabete mellito di tipo 2.

Le mutazioni possono anche essere associate ad alcuni casi di malattia di Alzheimer, anche se non è chiaro se le mutazioni mitocondriali sono una causa primaria o un evento secondario.

È stato anche suggerito che le mutazioni del mtDNA, che si accumulano durante la vita di un individuo come risultato della formazione di radicali liberi, potrebbero contribuire al processo di invecchiamento.