

Scoperte mutazioni che causano malattie neuromuscolari mitocondriali dell'adulto

Si apre così la strada ad una migliore comprensione di queste patologie, e a possibili terapie future

Milano, 25 gennaio 2013 - In ogni cellula del nostro corpo ci sono due DNA diversi: quello 'tradizionale', contenuto nel nucleo, che contiene tutti i geni e le istruzioni per ricreare organi e tessuti; e quello dei mitocondri, piccole strutture a forma di fagiolo immerse nella cellula, che rappresentano le nostre 'centraline energetiche'. Anche il DNA dei mitocondri, quando è difettoso, può causare gravi malattie come ad esempio un gruppo di rare patologie neuromuscolari.

Ora, in due studi internazionali a cui hanno dato un contributo decisivo la Fondazione Ca' Granda Policlinico di Milano e l'Università Statale di Milano, sono state identificate mutazioni in due geni del DNA del nucleo che 'compromettono' le funzioni del genoma dei mitocondri, causando quindi due forme a esordio adulto di malattia neuromuscolare metabolica. Queste scoperte potrebbero portare a una migliore comprensione di queste patologie, oltre che a possibili nuove vie per trovare un giorno una terapia.

Il primo studio, pubblicato su *Nature Genetics*, ha visto la collaborazione di diversi centri di ricerca negli Stati Uniti, in Germania e nel Regno Unito. Per l'Italia, grazie al coordinamento di Monica Sciacco dell'Unità Malattie Neuromuscolari della Fondazione, hanno partecipato Maurizio Moggio, responsabile della stessa Unità operativa dipartimentale, e Giacomo Comi, dell'Unità operativa complessa di Neurologia (Centro Dino Ferrari - Fondazione IRCCS Ca' Granda - Università degli Studi di Milano).

Gli scienziati hanno studiato dal punto di vista clinico, istopatologico e genetico-molecolare alcune famiglie provenienti da Italia, Libano e Germania. Le analisi hanno permesso di individuare difetti molecolari nel gene MGME1, contenuto nel DNA del nucleo cellulare, che ha un ruolo fondamentale nei complessi meccanismi di mantenimento e replicazione del DNA mitocondriale. Le persone con questo difetto genetico sono facilmente affaticabili, intolleranti all'esercizio fisico e presentano una grave dispnea, movimenti oculari compromessi e una grave ipotrofia muscolare.

Lo stesso quadro clinico, ma in forma più lieve, è presente anche nei pazienti analizzati nel secondo studio, pubblicato su *The American Journal of Human Genetics*. In questo caso sono state identificate mutazioni nel gene DNA2, che contiene le informazioni per produrre una proteina coinvolta nei processi di riparazione del DNA mitocondriale, sorprendentemente gli stessi cui partecipa MGME1. La ricerca è stata ideata e condotta nei laboratori del Centro Dino Ferrari diretti dal professor Comi e dal professor Moggio, mentre le analisi biochimiche hanno visto la partecipazione dell'equipe californiana guidata dal professor Shen, esperto nello studio di proteine in grado di interagire con il DNA.

"I mitocondri - spiega Maurizio Moggio - sono organelli dotati di un proprio DNA, ereditato solo per via materna: questo ha caratteristiche peculiari che lo differenziano da quello nucleare, che invece è trasmesso ai figli da entrambi i genitori. Ogni cellula presenta dunque due genomi che 'dialogano' tra loro e che possono essere sede di mutazioni in grado di causare la disfunzione energetica alla base delle malattie mitocondriali".

"Si usa dire che la ricerca scientifica si muove dal bancone di laboratorio letto del paziente. Queste ricerche - conclude Giacomo Comi - ci dicono come la combinazione dello studio clinico con le nuove metodiche per il sequenziamento del DNA possa portare a scoprire meccanismi fisiologici fondamentali con i quali i mitocondri rispondono alla richiesta energetica di tessuti e organi. Dalle cause della malattia, quindi, possiamo derivare una più completa visione dei meccanismi energetici essenziali della cellula, premessa indispensabile perché ci si avvicini alla possibilità di cura per queste patologie".

Anna Cavagna
Capo Ufficio Stampa
Università degli Studi di Milano

Via Festa del Perdono, 7 20122 Milano
tel. +39 02 50312983
anna.cavagna@unimi.it
www.ufficiostampa.unimi.it