

RUOLO DELLA DISFUNZIONE MITOCONDRIALE NELLA SINDROME DI BARDET BIEDL

Carmen Rosano¹, Dario di Salvio², Maria Teresa Falco¹, Antonia Assunto², Alessandro Rossi², Deborah Veneruso¹, Giulia Lucaroni¹, Marianna Caterino³, Giancarlo Parenti^{2,4}, Pietro Strisciuglio², Pietro Vajro¹, Miriam Zacchia⁵, Daniela Melis¹

¹ Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria "Scuola Medica Salernitana", Università di Salerno, Italia

² Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università di Napoli "Federico II", Italia

³ Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università di Napoli "Federico II" & CEINGE Biotecnologie avanzate, Napoli, Italia

⁴ Telethon Institute of Genetics and Medicine, Pozzuoli, Italia

⁵ Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli, Italia



Introduzione

La sindrome di Bardet Biedl (BBS) è una malattia genetica rara con incidenza stimata di 1 su 160.000 nati vivi, a trasmissione autosomica recessiva ed appartenente alla categoria delle ciliopatie, patologie determinate da mutazioni genetiche che colpiscono le proteine del corpo basale, la membrana del ciglio primario o componenti del trasporto inter flagellare. Le caratteristiche cliniche principali comprendono anomalie oculari (con distrofia dei coni e dei bastoncelli), polidattilia postassiale, obesità associata ad ipercolesterolemia, difficoltà di apprendimento ed anomalie renali. La diagnosi, sospettata sulla base dei criteri di Beales, viene confermata mediante studi di Next Generation Sequencing (NGS). L'NGS ha permesso di identificare 24 geni responsabili della sindrome, con BBS1, BBS2 e BBS10 responsabili nel 50% dei casi. Studi di proteomica suggeriscono la presenza di una disfunzione mitocondriale in pazienti con ciliopatie ed in particolare una ridotta espressione delle proteine mitocondriali coinvolte nel trasporto degli elettroni, il metabolismo cellulare e le reazioni di ossido riduzione. Lo scopo dello studio è valutare il ruolo della disfunzione mitocondriale nella determinazione delle caratteristiche cliniche e lo sviluppo di complicazioni a lungo termine nella BBS

Metodi/Pazienti

Per lo studio sono stati arruolati 9 pazienti adulti ed altrettanti controlli sani, comparabili per età e sesso. È stata eseguita l'analisi dell'espressione dei principali geni codificanti per le proteine coinvolte nella funzione mitocondriale (CPT1A, ACLY, SDHA, SDHB, SDHC, NAMPT), nella biogenesi mitocondriale (NRF1, TFAM, SIRT1, SIRT2) e nel signalling intracellulare (mTOR, AKT1, AKT2, AKT3) su cellule mononucleate periferiche (PBMC) di pazienti e controlli mediante REAL TIME PCR. Inoltre, è stato eseguito il dosaggio delle principali acilcarnitine sieriche. I risultati sono stati correlati con i principali marcatori di controllo metabolico (indice di massa corporea (BMI), intake calorico giornaliero, colesterolemia e trigliceridemia), rispettivamente.

Risultati

Nei pazienti BBS è stata osservata una ridotta espressione statisticamente significativa ($p < 0.05$) dei geni coinvolti nella funzione mitocondriale (SDHA, SDHB e SDHC), nella biogenesi mitocondriale (NRF1) e nell' signalling intracellulare (mTOR, AKT1, AKT2 e AKT3), come è possibile osservare in **Figura 1**. Inoltre, è stato riscontrato un incremento diffuso della concentrazione delle acilcarnitine sieriche a catena lunga e corta rispetto ai controlli. Non è stato possibile, tuttavia, osservare alcuna correlazione con i principali marcatori di controllo metabolico.

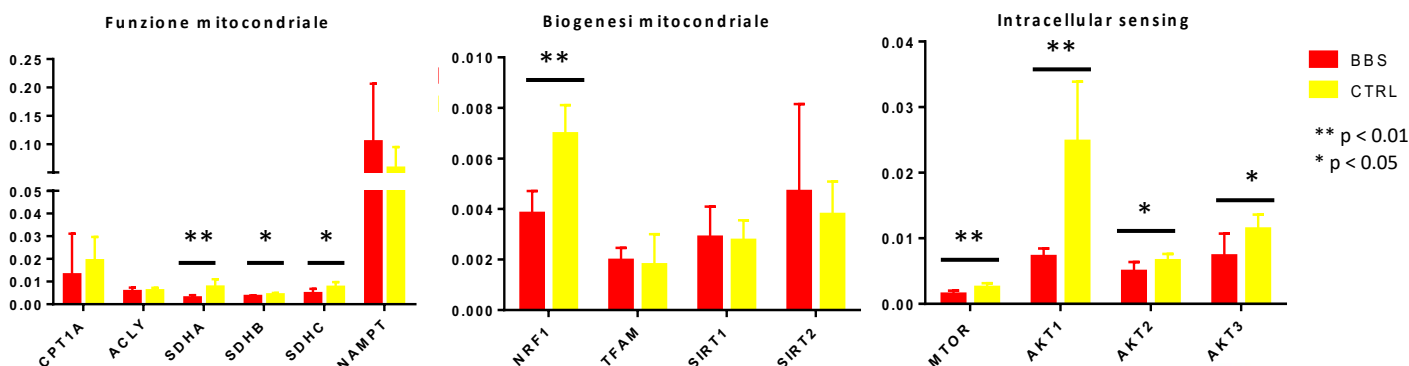


Figura 1. Analisi dell'espressione genica in pazienti BBS e controlli

Discussione

Nei pazienti BBS è stata osservata una riduzione dell'attività mitocondriale in toto, confermando quanto riportato in Letteratura. Inoltre, la mancata correlazione tra la concentrazione delle acilcarnitine sieriche ed i principali marcatori di controllo metabolico permette di escludere il ruolo causale dell'iperlipidemia nella patogenesi della BBS. Pertanto, il danno mitocondriale sembra essere intrinseco alla patologia di base. Ulteriori studi, quindi, sono necessari per la determinazione del ruolo patogenico della disfunzione mitocondriale nella BBS.