

comunicato stampa

MALATTIE RARE: UN GENE PROVOCA IL "BLACKOUT" DELLE CELLULE

I ricercatori dell'Istituto Neurologico "Carlo Besta" di Milano hanno dimostrato che la causa di gravi malattie rare che colpiscono i neonati è la mutazione di un gene, che "spegne" la produzione di energia all'interno delle loro cellule. Allo studio il trattamento con la somministrazione di un coenzima

Milano, 27 febbraio 2015 – I ricercatori dell'Istituto Neurologico "Carlo Besta" in collaborazione con l'Università di Siviglia e l'Istituto di Genetica di Monaco hanno dimostrato che una mutazione genetica è la causa di un gruppo di malattie rare, classificate tra le malattie mitocondriali, tanto gravi da provocare la morte del paziente colpito nei primi mesi di vita. Queste alterazioni del DNA, infatti, privano le cellule della loro energia poiché provocano un malfunzionamento dei mitocondri, che rappresentano le "centrali" da cui la cellula ricava oltre il 90% dell'energia per vivere e svolgere le sue funzioni. A causa di questa alterazione le cellule non funzionano correttamente e il paziente soffre di gravi sintomi, tra loro anche molto diversi, che vanno da una cardiomiopatia dilatativa fulminante a encefalopatia fatale, fino a disturbi neurologici come l'epilessia. Poiché l'alterazione genetica provoca la mancanza di un coenzima, il Q10, i ricercatori stanno verificando la possibilità di somministrare ai pazienti come terapia questa sostanza, già in commercio come integratore alimentare.

Lo studio, sostenuto dalla Fondazione Telethon, è pubblicato su una delle più importanti riviste scientifiche internazionali, *The American Journal of Human Genetics*.

Lo studio

I ricercatori dell'Istituto Neurologico Besta sono riusciti a individuare questa alterazione genetica utilizzando avanzati strumenti e tecniche di sequenziamento del DNA, chiamati Next Generation Sequencing. Inoltre, hanno focalizzato la loro indagine non sull'intero codice genetico ma su una sua specifica parte, l'esoma, che è più ridotta (e quindi più semplice da analizzare) ed è quella dove si verificano più frequentemente le mutazioni.

Tale alterazione è stata localizzata nel gene COQ4: questa porzione di DNA è importante poiché contiene le informazioni necessarie all'organismo per produrre una proteina a sua volta fondamentale per la corretta biosintesi di un coenzima, chiamato Q10 (CoQ10). Quest'ultima molecola ha il compito di "trasportare" elettroni a livello della catena respiratoria mitocondriale, processo che fornisce più del 90% dell'energia cellulare totale. A causa di questa alterazione genetica il coenzima viene prodotto in quantità molto ridotte e la produzione di energia all'interno della cellula cala drasticamente, rendendola praticamente inattiva.

I ricercatori sono stati indirizzati verso questo risultato perché le analisi biochimiche effettuate sui pazienti avevano rilevato alterazioni nel meccanismo della respirazione cellulare e quindi hanno potuto determinare che tali patologie avevano origine nei mitocondri. Studiando, quindi, le possibili alterazioni degli elementi e dei meccanismi coinvolti nella produzione di energia nelle cellule, hanno rilevato una forte riduzione di CoQ10 nel muscolo e nelle cellule cutanee dei pazienti, insieme a una bassa quantità di proteina COQ4.

Per avere conferma dell'ipotesi che la causa delle patologie fosse una mutazione del gene COQ4, in laboratorio si è modificato geneticamente un semplice lievito in modo che avesse questa alterazione e si è verificato che effettivamente i mitocondri presenti all'interno delle sue cellule non producevano la corretta quantità di energia.

Il coenzima Q10 è una sostanza che è possibile sintetizzare in laboratorio e che è già utilizzata sia come integratore alimentare sia nella terapia di alcune malattie cardiache e neurologiche. I ricercatori, quindi, stanno verificando la possibilità di somministrare questa sostanza ai pazienti come terapia.

Sottolinea Daniele Ghezzi, ricercatore dell'Istituto Neurologico "Carlo Besta" e coordinatore dello studio: "Sfortunatamente la maggior parte dei pazienti che soffre di queste malattie rare ha una progressione fulminante e fatale, che impedisce la diagnosi di deficit di CoQ10 e l'inizio della somministrazione di questo coenzima. Una diagnosi precoce e tempestiva è fondamentale nei difetti primari di CoQ10 che sono, in pratica, l'unico gruppo di patologie mitocondriali per cui è attualmente disponibile un trattamento farmacologico. E' importante sottolineare che non si tratta ancora di una terapia inclusa nella pratica clinica ma un trattamento con CoQ10 è attualmente in corso nei pazienti ancora in vita e, speriamo, darà presto delle indicazioni sull'efficacia della terapia".

Il coenzima Q10

Questa molecola si trova in ogni cellula dell'organismo ed è riconosciuto come elemento indispensabile per la salute di tutti quei tessuti dove è maggiore il consumo di energia, come il cuore, il tessuto muscolare e il sistema nervoso. E' utile per l'esercizio fisico perché è un importante cofattore nella produzione di energia cellulare, migliora la resistenza, la capacità aerobica e riduce il grasso corporeo.

La concentrazione di coenzima Q10 tende a diminuire con l'invecchiamento; bassi livelli si registrano anche in presenza di particolari malattie croniche, come quelle derivanti da problemi cardiaci, morbo di Parkinson's, distrofia muscolare, diabete, cancro e AIDS. Anche alcuni farmaci, come le statine utilizzate nel controllo dell'ipercolesterolemia, possono abbassare i livelli di coenzima Q10.

THE AMERICAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS, 5 febbraio 2014 COQ4 MUTATIONS CAUSE A BROAD SPECTRUM OF MITOCHONDRIAL DISORDERS ASSOCIATED WITH COQ10 DEFICIENCY

Gloria Brea-Calvo (1), Tobias B. Haack (2,3), Daniela Karall (4) Akira Ohtake (5), Federica Invernizzi (6), Rosalba Carrozzo (7), Laura Kremer (2,3), Sabrina Dusi (6), Christine Fauth (8), Sabine Scholl-Burgi (4), Elisabeth Graf (2,3), Uwe Ahting (2,3), Nicoletta Resta (9), Nicola Laforgia (10), Daniela Verrigni (7), Yasushi Okazaki (11,12), Masakazu Kohda (11), Diego Martinelli (13), Peter Freisinger (14), Tim M. Strom (2,3), Thomas Meitinger (2,3), Costanza Lamperti (6), Atilano Lacson (15), Placido Navas (1), Johannes A. Mayr (16), Enrico Bertini (7), Kei Murayama (17,18), Massimo Zeviani (19), Holger Prokisch (2,3) and Daniele Ghezzi (6)

- (1) *Centro Andaluz de Biología del Desarrollo, Universidad Pablo de Olavide – Consejo Superior de Investigaciones Científicas – Junta de Andalucía and Centro de Investigación Biomedica en Red de Enfermedades Raras, 41013 Sevilla, Spain;*
- (2) *Institute of Human Genetics, Helmholtz Zentrum Munchen – German Research Center for Environmental Health, 85764 Neuherberg, Germany;*
- (3) *Institute of Human Genetics, Technische Universität München, 81675 Munich, Germany;*
- (4) *Clinic for Pediatrics, Division of Inherited Metabolic Disorders, Medical University of Innsbruck, 6020 Innsbruck, Austria;*
- (5) *Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Saitama Medical University, Saitama 350-0495, Japan;*
- (6) *Unit of Molecular Neurogenetics, Foundation of the Carlo Besta Neurological Institute, Istituto di Ricovero e Cura a Carettere Scientifico, 20126 Milan, Italy;*
- (7) *Unit for Neuromuscular and Neurodegenerative Disorders, Laboratory of Molecular Medicine, Bambino Gesù Children's Hospital, Istituto di Ricovero e Cura a Carettere Scientifico, 00165 Rome, Italy;*
- (8) *Division of Human Genetics, Department of Medical Genetics, Molecular and Clinical Pharmacology, Medical University of Innsbruck, 6020 Innsbruck, Austria;*
- (9) *Division of Medical Genetics, Department of Biomedical Sciences and Human Oncology, University of Bari Aldo Moro, 70121 Bari, Italy;*
- (10) *Neonatology and Neonatal Intensive Care Unit, Department of Biomedical Sciences and Human Oncology, University of Bari Aldo Moro, 70121 Bari, Italy;*
- (11) *Division of Translational Research, Research Center for Genomic Medicine, Saitama Medical University, Saitama 350-1241, Japan;*
- (12) *Division of Functional Genomics & Systems Medicine, Research Center for Genomic Medicine, Saitama Medical University, Saitama 350-1241, Japan;*
- (13) *Unit of Metabolism, Bambino Gesù Children's Hospital, Istituto di Ricovero e Cura a Carettere Scientifico, 00165 Rome, Italy;*
- (14) *Department of Pediatrics, Klinikum Reutlingen, 72764 Reutlingen, Germany;*
- (15) *Walter Mackenzie Health Sciences Centre, 8440 112 Street NW, Edmonton, AB T6G 2B7, Canada;*
- (16) *Department of Pediatrics, Paracelsus Medical University Salzburg, 5020 Salzburg, Austria;*
- (17) *Department of Metabolism, Chiba Children's Hospital, Chiba 266-0007, Japan;*
- (18) *Chiba Cancer Center Research Institute, Chiba 260-8717, Japan;*
- (19) *Mitochondrial Biology Unit, Medical Research Council, Hills Road, Cambridge CB2 0XY, UK*

Ufficio Stampa

SEC Relazioni Pubbliche e Istituzionali srl

Federico Ferrari – 02 62499998 – cell. 347 6456873

Laura Arghittu - 02 62499991 - cell. 335 485106

Email: ufficiostampa.besta@segrp.it