



UNIVERSITÀ DI MILANO
“CENTRO DINO FERRARI”

PER LA DIAGNOSI E LA TERAPIA DELLE MALATTIE
NEUROMUSCOLARI E NEURODEGENERATIVE

FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA
OSPEDALE MAGGIORE – POLICLINICO

FONDAZIONE DI RICOVERO E CURA A CARATTERE
SCIENTIFICO DI NATURA PUBBLICA



Milano, 20 luglio 2010

Disfunzioni mitocondriali muscolari nella patogenesi della SLA

I ricercatori del “**Centro Dino Ferrari**” presso i laboratori della Fondazione Ospedale Maggiore Policlinico e dell’Istituto Auxologico Italiano, Dipartimento di Scienze Neurologiche, dell’Università degli Studi di Milano, guidati dai Dr. Maurizio Moggio, Prof. Giacomo Comi e Prof. Vincenzo Silani, in collaborazione con il Prof. Salvatore Di Mauro, del Dipartimento di Neurologia, Centro Medico dell’Università della Columbia, New York, hanno individuato deficit mitocondriali di variabile entità nella biopsia muscolare di circa il 50% dei pazienti, prevalentemente sporadici, affetti da **Sclerosi Laterale Amiotrofica** (SLA). Tale ampia coorte di pazienti ha permesso di stabilire che i difetti nella attività della citocromo C ossidasi e di altri complessi respiratori, si manifestano durante la progressione clinica, pertanto la mancata produzione energetica potrebbe contribuire al deterioramento clinico nei pazienti e potrebbe rivelarsi un obiettivo terapeutico per fermare la progressione della malattia. Questo studio si è dimostrato informativo anche sul consistente grado di eterogenicità biochimica manifestata dai vari pazienti SLA, considerando la catena respiratoria. Tali evidenze correlano con il considerevole grado di variabilità genetica osservato nella SLA di tipo familiare.

I dati di questo lavoro sono stati pubblicati nell’edizione di luglio di **Archives of Neurology**. (2010 Jul;67(7):849-54.: **Mitochondrial respiratory chain dysfunction in muscle from patients with amyotrophic lateral sclerosis**. Crugnola V, Lamperti C, Lucchini V, Ronchi D, Peverelli L, Prella A, Sciacco M, Bordoni A, Fassone E, Fortunato F, Corti S, Silani V, Bresolin N, Di Mauro S, Comi GP, Moggio M.

La Sclerosi Laterale Amiotrofica è la principale causa di insufficienza neurologica e la sua patogenesi resta poco chiara a dispetto dei numerosi studi condotti a riguardo. Sebbene i difetti della catena respiratoria mitocondriale siano già stati descritti in alcuni pazienti SLA, il significato patogenetico di tale scoperta resta irrisolto.

E' stata condotta una analisi sistematica delle caratteristiche bioptiche del muscolo di pazienti affetti da SLA tipica/classica così da permettere: la ricerca di possibili danni mitocondriali di natura ossidativa, la valutazione istochimica della succinato deidrogenasi e della citocromo c ossidasi e la stima biochimica dei complessi della catena respiratoria così come del DNA mitocondriale (mtDNA) ed il sequenziamento dei geni particolarmente rilevanti per la stabilità dell'mtDNA.

50 pazienti affetti da SLA sporadica classica (con un'età media di 55 aa) sono stati selezionati per la ricerca di segni di disfunzione mitocondriale a livello muscolare e valutati mediante analisi istochimica e biochimica del tessuto muscolare e tramite metodiche genetiche.

I dati istochimici hanno dimostrato la presenza di fibre prive di citocromo C ossidasi (COX) nel 46% dei pazienti. In base all'attività istochimica della COX, i pazienti sono stati suddivisi in 4 gruppi: 27 con un'attività normale, 8 con attività lievemente ridotta (2-4 fibre negative su 100), 8 con attività moderata (5-10 fibre negative su 100) e 7 con una deficienza severa (più di 10 fibre negative su 100). Valutazioni spettrofotometriche dell'attività della catena respiratoria dimostrano che 3 dei pazienti con una deficienza istochimica severa manifestano anche dei difetti enzimatici. In 1 paziente il deficit di COX è peggiorato in una seconda biopsia prelevata 9 mesi dopo la prima. Tra i pazienti con un'insufficienza severa, uno presenta una mutazione nel gene della SOD1, un secondo ha una mutazione nel gene di TARDBP e un terzo paziente presenta delezioni multiple del DNA mitocondriale detectabili al Southern blot.

I dati confermano che le fibre, risultate prive di COX all'analisi istochimica, sono comuni nella muscolatura di pazienti affetti da SLA sporadica. Non è stata rilevata alcuna correlazione tra la severità del difetto ossidativo e l'età del paziente o la durata della patologia. Tuttavia un paziente che è stato sottoposto ad una seconda biopsia ha dimostrato una correlazione tra la severità dei sintomi e il peggioramento del difetto alla catena respiratoria. In 7 pazienti, il difetto ossidativo è sufficientemente severo da supportare l'ipotesi che la disfunzione mitocondriale giochi un ruolo importante nella patogenesi della Sclerosi Laterale Amiotrofica.