

Coinvolgimento visivo nei pazienti con atassia di Friedreich

Fortuna F., Barboni P., Liguori R., Valentino M.L., Savini G., Gellera C., Mariotti C., Rizzo G., Tonon C., Manners D., Lodi R., Sadun A.A., Carelli V.

Department of Neurological Sciences, University of Bologna, Bologna - Studio oculistico d'Azeglio, Bologna - Fondazione G.B. Bietti-IRCCS, Rome - U.O. Biochemistry and Genetics, Fondazione IRCCS-Istituto Neurologico Nazionale 'Carlo Besta', Milan - Department of Clinical Medicine and Applied Biotechnology, University of Bologna, Bologna - Italy and Doheny Eye Institute, Keck School of Medicine, University of Southern California, USA

Da Brain 18 ottobre 2008

La neuropatia ottica è comune nelle malattie mitocondriali, ma scarsamente definita nell'atassia di Friedreich (FRDA), una condizione recessiva causata dalla mancanza della proteina mitocondriale fratassina. Noi abbiamo analizzato 26 pazienti con FRDA confermata con indagini molecolari, studiando sia la sezione anteriore che quella posteriore della via visiva, usando un approccio nuovo ed integrato. Questo includeva il test del campo visivo e la tomografia a coerenza ottica (OCT), i potenziali evocati visivi da pattern (P-VEP-s) e la diffusion-weighted imaging in risonanza magnetica. Quest'ultima è stata usata per studiare la radiazione ottica calcolando i coefficienti apparenti di diffusione dell'acqua (ADC). Tutti i pazienti mostravano un coinvolgimento del nervo ottico connesso con la loro patologia. Sono stati osservati quadri diversi nel difetto del campo visivo ed è stata vista all'OCT una riduzione variabile nello spessore dello strato delle fibre nervose retiniche. I P-VEPs erano anormali in circa la metà dei pazienti. Una diminuzione dell'acuità visiva e un pallore del disco ottico in regione temporale erano presenti in stadi avanzati della malattia, ma solo cin-

que pazienti erano sintomatici. Due di questi pazienti hanno sperimentato un'improvvisa perdita della visione centrale, mimando la neuropatia ottica ereditaria di Leber (LHON), e degli altri tre pazienti sintomatici due sono stati identificati come eterozigoti composti. I valori ADC delle radiazioni ottiche nei pazienti erano significativamente più elevati rispetto ai controlli ($P < 0.01$). Lo spessore dello strato delle fibre nervose della retina misurato all'OCT e i P-VEPs correlavano con l'età di esordio e con il punteggio totale alla scala di valutazione ICARS. I valori ADC correlavano con età di esordio, durata di malattia, dimensione della tripletta GAA, punteggio totale ICARS e P-VEPs. Il coinvolgimento della via visiva è stato dimostrato essere consistente nella FRDA, essendo stato precedentemente sottostimato, e noi qui descriviamo come esso coinvolga anche le radiazioni ottiche. Occasionalmente possono verificarsi casi simili alla LHON. Comunque, la neuropatia ottica nella FRDA differisce sostanzialmente dalle classiche neuropatie ottiche mitocondriali, implicando per questa malattia mitocondriale una differente patofisiologia nella degenerazione del nervo ottico.

Il silenziamento dell'RNA

Il silenziamento dell'RNA allele specifico del mutante atassina-3 media la neuroprotezione in un modello murino di malattia di Machado Joseph

Premessa

Il seguente abstract cita alcuni termini che potrebbero rilevarsi non del tutto chiari; per questo motivo viene introdotta qui di seguito una breve spiegazione.

Con il termine «silenziamento» si intende la repressione geneticamente programmata della trascrizione di un gene dovuta a una proteina legante il DNA che interagisce con un elemento regolatore che controlla il gene inattivato.

Per «polimorfismo da singolo nucleotide» si intendono diverse variazioni a livello del genoma umano il cui quadro è caratteristico di ogni individuo ed è necessario al fine di prevedere la suscettibilità di un soggetto a certe malattie e il livello di tolleranza e di risposta alla somministrazione di alcuni farmaci.

Sandro Alves 1,2,4, Isabel Nascimento-Ferreira 1,2, Gwennaëlle Auregan 4,5, Raymonde Hassig 4,5, Noëlle Dufour 4,5, Emmanuel Brouillet 4,5, Maria C. Pedrosa de Lima 1,3, Philippe Hantraye 4,5, Luís Pereira de Almeida 1,2, Nicole Déglon 4,5.

1 Center for Neurosciences and Cell Biology, University of Coimbra, Coimbra, Portugal, 2 Faculty of Pharmacy, University of Coimbra, Coimbra, Portugal, 3 Faculty of Sciences, University of Coimbra, Coimbra, Portugal, 4 CEA, Institute of Molecular Imaging (I2BM) and Molecular Imaging Research Center (MIRGen), Orsay, France, 5 CNRS URA 2210, Orsay, France

Abstract

Studi recenti hanno dimostrato che l'RNAi rappresenta un promettente approccio per il trattamento dei disordini autosomici dominanti. Tuttavia è essenziale una differenziazione tra trascritti mutanti e wild-type per preservare l'espressione e il funzionamento nei wild-type. Il polimorfismo da singolo nucleotide (SNP) è presente in più del 70% dei pazienti affetti da malattia di Machado Joseph (MJD o SCA3). Abbiamo condotto ricerche per verificare se questo SNP possa essere usato per inattivare selettivamente il mutante atassina-3. E' stato dimostrato il silenziamento del mutante atassina-3 mediato da lentivirus sia in vitro che in vivo in un modello murino di MJD. Il silenziamento allele specifico di atassina-3 ha ridotto in modo significativo la gravità di anomalie neuropatologiche associate a MJD. Questi dati dimostrano che l'RNAi ha le potenzialità per un utilizzo nel trattamento di MJD e costituisce il primo proof of principle per il silenziamento allele specifico nel sistema nervoso centrale.

Link al testo completo (in inglese):

<http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0003341>