

Difetti nei mitocondri possono essere causa di malattie

Il DNA mitocondriale (mtDNA) umano è stato sequenziato e ne è nota la composizione: esso è costituito da 37 geni che codificano, attraverso l'RNA, le proteine necessarie alla produzione di ATP. Di recente sono state identificate alcune mutazioni del mtDNA correlate a certe malattie, molto variabili sia nell'insorgenza sia nei sintomi e, purtroppo, non curabili. Talvolta queste *malattie mitocondriali* esordiscono alla nascita, ma molto più spesso insorgono più avanti. Se il paziente eredita un'ampia percentuale di mitocondri difettosi tende ad avere sintomi precoci e conseguenze più gravi di chi eredita un'ampia percentuale di mitocondri normali.

LE MALATTIE MITOCONDRIALI

Per le mutazioni dell'mtDNA è stata ipotizzata una causa generale. Molte ricerche suggeriscono che durante la produzione di ATP i mitocondri producano composti dell'ossigeno particolarmente reattivi che, combinandosi con l'mtDNA, lo alterano. Può quindi innescarsi un circolo vizioso: il mitocondrio mutato riduce la sua produzione di ATP, fatto che aumenta la produzione di composti dannosi e, nuovamente, danneggia il DNA.

L'mtDNA risulta più suscettibile ai danni rispetto al DNA nucleare proprio per il contatto con ossigeno reattivo, tanto che si ritiene soggetto a mutazioni dieci volte più veloci del DNA nucleare.

In linea con questa ipotesi, le cellule con i maggiori fabbisogni energetici, e quindi contenenti più mitocondri, sono anche le più soggette a disfunzioni mitocondriali.

Si tratta delle cellule dei muscoli (**figura 1**), del sistema nervoso centrale, dei reni, delle ghiandole endocrine e di organi di senso come l'occhio e l'orecchio.

Nella rara *sindrome MELAS* (encefalomiopatia mitocondriale con acidosi lattica ed episodi simili a infarto cerebrale), il paziente inizialmente si sente affaticato, mentre più avanti sperimenta difficoltà a camminare e a parlare; questi sintomi sono seguiti da perdita della memoria e demenza. Insorgono quindi una serie di altre condizioni patologiche, come diabete, sordità, crisi epilettiche e polmoniti.

Anche nelle persone malate di *morbo di Parkinson* e di *morbo di Alzheimer* si è notato un tasso di mutazione dell'mtDNA più elevato del normale, perciò si può ipotizzare che in queste condizioni siano in qualche modo implicati dei mitocondri difettosi.

È inoltre possibile che le mutazioni innescate da composti di ossigeno estremamente reattivi contribuiscano al processo di invecchiamento. Questa ipotesi è supportata dal fatto che le persone al di sopra dei 65 anni di età sono molto più soggette a mutazioni dell'mtDNA rispetto ai più giovani (anche se l'invecchiamento è il risultato di una serie molto più articolata di fattori).

L'EREDITARIETÀ DELLE MALATTIE MITOCONDRIALI

Una volta insorte, le mutazioni dell'mtDNA possono essere trasmesse per via ereditaria. Tali mutazioni sono ereditate per via materna, dato che tutti i mitocondri derivano dalla cellula uovo e nessuno proviene dallo spermatozoo. I mitocondri derivano tutti dalla divisione di quelli preesistenti. Ciò significa che i tuoi mitocondri derivano da tua madre, la quale li ha ereditati da sua madre e così via: tutti i mitocondri sono copie esatte di quelli originari presenti nella cellula uovo materna. Per questo motivo è possibile usare l'mtDNA per ricostruire gli alberi genealogici e studiare le discendenze.

Dato che il DNA nucleare codifica per alcune delle proteine mitocondriali, talvolta, una malattia mitocondriale può essere dovuta a mutazioni del DNA nucleare anziché di quello mitocondriale. Tali disfunzioni sono quindi ereditabili per via materna o paterna.

RISPONDI

Quali sono le cellule maggiormente soggette a disfunzioni mitocondriali? Perché?

Figura 1
Mitocondri in una cellula muscolare.

