

LESCH-NYHAN DISEASE: A RARE DISORDER WITH MANY UNRESOLVED ASPECTS

V. Micheli^{1,2}, M. Bertelli³, G. Jacomelli¹, A. Santucci¹, G. Bernardini¹

¹Dpt. Biotechnology, Chemistry and Pharmacy, University of Siena, Via A. Moro 2, 53100 Siena, Italy

²LND Famiglie Italiane ONLUS, Via Giovanetti 15-20, 16149 Genova, Italy

³MAGI non-profit organization, Via delle Maioliche 57/D, 38068 Rovereto (TN) – Italy

Review Article • DOI: <http://dx.doi.org/10.2478/medu-2018-0002> Medical University • 1(1) • 2018

LA MALATTIA DI LESCH-NYHAN: UNA MALATTIA RARA CON MOLTI ASPETTI NON RISOLTI

Titolo abbreviato: Malattia di Lesch-Nyhan: una rassegna

Parole chiave : malattia di Lesch-Nyhan; syndrome neurologica; iperuricemia; terapie

Riassunto

La malattia di Lesch-Nyhan (LND) è una rara sindrome metabolica e neurologica legata al cromosoma X, dovuta alla deficienza genetica di un enzima, l'ipoxantina-guanina fosforibosiltransferasi (HPRT). Questo enzima, dedicato al salvataggio delle basi puriniche ipoxantina e guanina, è stato considerato un enzima "housekeeping", cioè sempre presente nell'organismo e con compiti definiti. I sintomi neurologici caratteristici della LND (distonia, coreoatetosi, comportamento auto aggressivo incontrollabile ecc.), che accompagnano l'eccesso di acido urico, hanno rivelato un ruolo inaspettato dell'HPRT nello sviluppo neuronale, che si evidenzia in sua assenza.

Da quando la malattia fu descritta, nel 1964, molte diverse ricerche hanno cercato di appurare quali siano le basi molecolari della sindrome neurologica ("fenotipo neurologico"). La base fu identificata in un deficit cerebrale di dopamina, un neurotrasmettitore, ma l'origine di questa alterazione continuava ad essere incomprensibile, visto che apparentemente non ci sono connessioni fra il metabolismo delle purine e quello della dopamina. Negli ultimi 50 anni molti studi hanno preso in esame le caratteristiche genetiche, metaboliche, anatomiche, cognitive e comportamentali di questa malattia. Inizialmente si ricercava una sostanza tossica che accumulandosi potesse danneggiare i neuroni, oppure la mancanza di molecole essenziali legata all'alterazione delle purine. Negli ultimi venti anni l'uso di biotecnologie molecolari sofisticate ha portato a stabilire che in mancanza di HPRT si verificano alterazioni in

alcuni geni, diversi da quello dell'HPRT, che hanno un ruolo nello sviluppo e nella differenziazione neuronale, in grado di produrre difetti di neurotrasmissione. I risultati di questi studi, condotti con approcci diversi e su vari modelli sperimentali (animali o cellulari), costituiscono un passo avanti nella conoscenza delle cause della malattia, dimostrando alterazioni nella trascrizione e nell'espressione di alcune proteine specifiche di diverse vie metaboliche come conseguenza della carenza di HPRT. Tuttavia molte domande sono tuttora senza risposta, mancando l'identificazione precisa della connessione fra le alterazioni dimostrate.