

Farmacogenetica: predisposizione alla sordità da antibiotici aminoglicosidi

Analisi della mutazione A1555G nel gene 12sRNA

L'esposizione ad aminoglicosidi, anche in epoca prenatale, può indurre danni permanenti alle cellule ciliate dell'organo del Corti e al VIII paio di nervi cranici e di conseguenza causare una forma di sordità irreversibile bilaterale.

La sostituzione A1555G nel gene MTRNR1 codificante per 12s rRNA è stata associata sia alla ototossicità indotta dagli aminoglicosidi sia ad una forma di sordità neurosensoriale progressiva ad insorgenza tardiva. In presenza della mutazione A1555G, il 12s rRNA diviene il principale bersaglio degli antibiotici aminoglicosidici con conseguente inibizione parziale della sintesi proteica e riduzione delle normali funzioni cellulari.

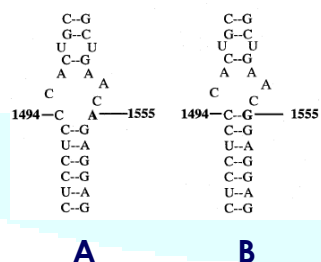
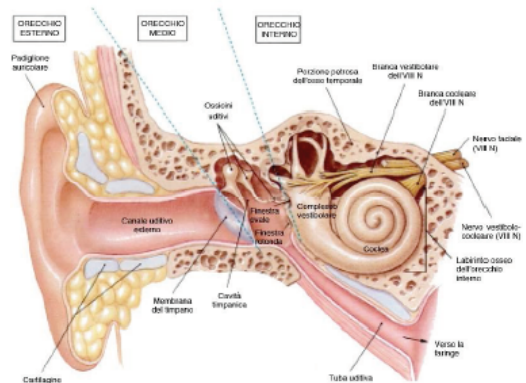
Tale mutazione è stata riportata nel 100% dei pazienti affetti da ipoacusia per i quali è stata accertata una esposizione ad aminoglicosidi e nell'80% di soggetti che hanno sviluppato la patologia entro il 65° anno di età senza storia di esposizione all'antibiotico.

E' ormai certo che l'esposizione ad aminoglicosidi sia una condizione necessaria, ma non sufficiente, per l'insorgenza di sordità e che altri fattori ambientali o genetici possano essere coinvolti nel fenomeno.

La frequenza della mutazione A1555G è stata stimata nella popolazione generale americana pari a 1/1000. Il fatto che la mutazione A1555G sia stata riscontrata in diversi aplogruppi mitocondriali come in diverse etnie suggerisce un'origine in diversi tempi e in diverse linee nella storia delle popolazioni umane e fa ipotizzare che in realtà non sia una causa rara di sordità e che diverse popolazioni possano essere a rischio.

La disponibilità di un test genetico per la determinazione della mutazione A1555G permette di individuare i soggetti potenzialmente a rischio di ototossicità se esposti ad aminoglicosidi.

L'analisi della mutazione A1555G è consigliata ai soggetti a maggior rischio di essere sottoposti a terapie antibiotiche con aminoglicosidi come i pazienti affetti da fibrosi cistica, da disfunzioni immunologiche o nel caso di trattamento di malattie infettive. Inoltre, è opportuno effettuare l'analisi in presenza di forme a trasmissione materna che seguono un'ereditarietà di tipo mitocondriale, o in assenza di trasmissione paterna con spiccata eterogenità intrafamiliare.



Posizione della mutazione A1555G nel rRNA 12s mitocondriale umano. Regione codificante 1494-1555 normale A e mutata B.

INDICAZIONI TEST conferma di diagnosi clinica, diagnosi presintomatica per l'identificazione di soggetti a rischio di ototossicità da aminoglicosidi

METODO ANALITICO analisi della mutazione A1555G nel gene 12sRNA mediante sequenziamento diretto.

CAMPIONE RICHIESTO Sangue, tampone orale

Bibliografia

Torroni, A et al. The A1555G mutation in the 12S rRNA gene of human mtDNA: recurrent origins and founder events in families affected by sensorineural deafness. *Am. J. Hum. Genet.* 65: 1349-1358, 1999.

Guan MX et al. A biochemical basis for the inherited susceptibility to aminoglycoside ototoxicity. *Hum Mol Genet.* 2000 Jul 22;9(12):1787-93

Tang HY et al. Genetic susceptibility to aminoglycoside ototoxicity: How many are at risk? *Genet Med.* 2002 Sep-Oct;4(5):336-45.