

Le “Chaperonopatie” e la malattia di von Hippel-Lindau

Roberto Toni

L'Endocrinologo

ISSN 1590-170X

Volume 18

Number 3

L'Endocrinologo (2017) 18:133-136

DOI 10.1007/s40619-017-0322-2



Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer International Publishing AG. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at link.springer.com".

Le “Chaperonopatie” e la malattia di von Hippel-Lindau

Roberto Toni^{1,2,3}

Pubblicato online: 24 aprile 2017
© Springer International Publishing AG 2017

Il concetto di “chaperone” (neologismo dal francese *chaperon* = accompagnatrice, dama di compagnia) fornisce, oggi, una base eziopatogenetica molecolare per un vasto gruppo di disordini, genetici e acquisiti, definiti “chaperonopatie” [1]. Tra questi, in campo endocrino-metabolico, figurano le reazioni crociate autoantigeniche tra Hsp60 (proteina attivata dal calore o *heat-shock protein* 55–64 kDa) e 17- e 21-OHasi nel morbo di Addison, decarbossilasi dell'acido glutammico nel diabete di tipo 1, tireoglobulina nella tiroidite di Hashimoto, nonché le mutazioni di Hsp60 nell'adenoma corticosurrenalico secernente (sindrome di Cushing) e nei carcinomi seroso dell'ovaio e prostatico [2].

Il termine “chaperone molecolare” fu introdotto, per la prima volta, nel 1978 per indicare la capacità della nucleoplasmina, una proteina acidica nucleare, di “accompagnare” l'assemblaggio tra le proteine basiche della cromatina, gli istoni (al centro) e il DNA (attorno agli istoni), durante la formazione del nucleosoma (scoperto nel 1974), l'unità di avvolgimento della doppia elica (Fig. 1a, b), negli oociti non fertilizzati della rana *Xenopus laevis* [3]. Nel 1986, poi, il biologo molecolare britannico H.R.B. Pelham ipotizzò che anche altre proteine attivate da condizioni di stress cellulare (Hsp70, Hsp90 e proteine da privazione glucidica o grp78 e grp94) potessero controllare il ripiegamento e l'assemblaggio in strutture oligomeriche di proteine funzionali

intracellulari o indurre disaggregazione di complessi proteici assemblati in modo anomalo [4]. Oggi sappiamo che anche l'eccesso di assunzione di nutrienti incrementa, nel reticolo endoplasmico, grp78 e grp94 insieme a calreticulina, regolatore dell'omeostasi del calcio e a disolfuro isomerasi, catalizzatore di ponti disolfuro proteici, in grado di innescare iperproduzione di radicali ossigeno e ipertrascrizione nucleare citokinica, responsabile della metainfiammazione riscontrabile nell'iperalimentazione [5]. Similmente, Hsp90 induce resistenza ai glucocorticoidi nei corticotropi ipofisari, favorendo la loro tumorigenesi, come nella sindrome di Nelson.

L'anno successivo, il biologo britannico John Ellis [6] introdusse il principio che i chaperoni molecolari sono una famiglia di proteine deputate alla regolazione dell'assemblaggio proteico intracellulare (Fig. 1c, d) catalogandone, nel 1991, i primi 3 gruppi eucariotici: nucleoplasmine, Hsps, chaperonine (oggi si conoscono almeno 5 gruppi). Infine, nel 1999 fu riconosciuta la prima chaperonopatia a componente endocrina, la malattia di von Hippel-Lindau (mVHL) [7].

Si tratta di una sindrome neoplastica ereditaria a trasmissione autosomica dominante, da mutazione (ad oggi oltre 150 identificate nella regione codificante) germinale (1/5–1/3 pazienti con delezioni estese, 1/3 pazienti con sostituzione di base codonica cioè missenso, 1/4 pazienti con delezione o sostituzione nucleotidica) su 3p25 in un antioncogene (gene VHL) la cui proteina (pVHL) interagisce, per mezzo di un complesso chaperonico (chaperonina-TCP1), con una struttura multimolecolare, facendole assumere attività enzimatica (ubiquitina ligasi) deputata a inattivare il fattore di trascrizione inducibile dall'ipossia (HIF). La mutazione di pVHL impedisce l'interazione con il complesso chaperonico, che è la chiave per il controllo dell'assemblaggio multimolecolare e la degradazione di HIF non si veri-

✉ R. Toni
roberto.toni@unipr.it; roberto.toni@unibo.it;
roberto.toni@tufts.edu

¹ Unità di Antropometria e Medicina delle Costituzioni, Centro Interdipartimentale di Medicina dello Sport e dell'Esercizio Fisico, Università degli Studi di Parma, Parma, Italia
² Accademia delle Scienze dell'Istituto di Bologna, Bologna, Italia
³ Department of Medicine, Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Tufts Medical Center–Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA

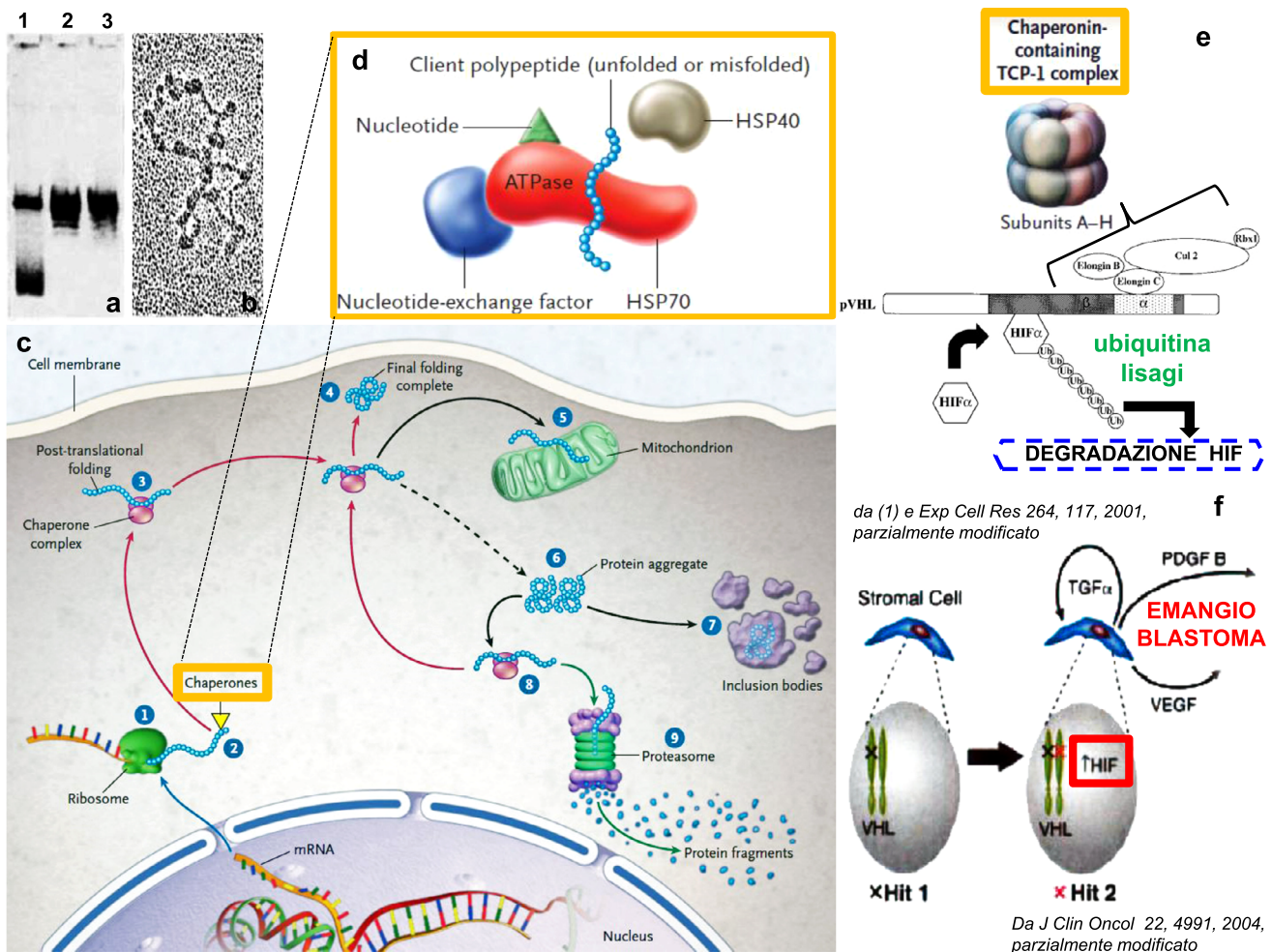


Fig. 1 **a** Bande elettroforetiche che mostrano l'effetto della nucleoplasmina, il primo chaperone identificato, sull'assemblaggio di istoni e DNA da oociti di rana: (1) DNA, estratto istonico nucleare, endonucleasi e nucleoplasmina; (2) stessi componenti in assenza di istoni; (3) stessi componenti in assenza di nucleoplasmina. Si noti che solo in presenza di tutti i componenti la banda elettroforetica è unica, ossia il nucleosoma si assembla, mentre in assenza di istoni o del chaperone (la nucleoplasmina) il nucleosoma non si forma e la banda resta frammentata; **b** immagine al microscopio elettronico a trasmissione del chaperone nucleoplasmina ($\times 130.000$) (da [3], modificato); **c** schema delle fasi di assemblaggio e degradazione intracitoplasmatica delle proteine: il chaperone (riquadro giallo) interviene sulla proteina lineare o distorta, per indurle l'assemblaggio tridimensionale corretto. Nelle patologie da alterato ripiegamento proteico l'uso di chaperoni molecolari o loro geni potrebbe offrire un'opportunità terapeutica innovativa per la cura radicale del disturbo (da [1], modificato); **d** nel caso più tipico, il chaperone è un complesso multimolecolare cui partecipano le Hsps e che utilizza idrolisi dell'ATP (mediante ATPasi) per ottenere l'ener-

gia necessaria all'induzione del ripiegamento proteico; **e** modello del meccanismo d'azione del complesso chaperonico (chaperonina-TCP1) che induce l'assemblaggio della proteina antioncogenica pVHL con le proteine per l'allungamento trascrizionale dell'RNA, elongina B e C, in modo da costituire un complesso multimolecolare che, in presenza di O_2 , lega sia HIF che ubiquitina, acquisendo attività enzimatica degradante su HIF (c.d. lisi proteasomica); **f** schema patogenetico della mVHL: il complesso chaperonico non si lega in quanto manca il sito di riconoscimento su pVHL (in una sorta di "patologia del recettore"), a causa della sua mutazione germinale (Hit1). Attraverso una mutazione somatica successiva (Hit2) l'inattivazione biallelica porta ad accumulo di HIF (riquadro rosso), che innescava una cascata di fattori trofici vascolari, conducente alla trasformazione neoplastica dei precursori endoteliali. Nel FEO questo meccanismo è messo in dubbio e si ritiene che la mutazione missenso di pVHL favorisca la sopravvivenza di precursori neuroblastici noradrenergici, forse indipendentemente da HIF

fica. Ciò conduce ad accumulo di HIF, che stimola la trascrizione di geni per fattori di crescita, primariamente vascolare, come VEGF e PDGF β , responsabili della struttura neoangiogenica dei tumori associati alla mVHL (Fig. 1e, f).

I tumori dei vasi sanguigni, infatti, sono il tratto distintivo di questa chaperonopatia, primariamente quelli della retina (angioma, emangioma), del cervelletto e del midollo spi-

nale (emangioblastoma). Gli angiomi retinici furono i primi ad essere individuati, tra il 1894 [8] e il 1904 [9], in 4 pazienti (2 fratelli inglesi, maschio e femmina e 2 pazienti maschi tedeschi) permettendo, nel 1911, all'oftalmologo Eugen von Hippel, di coniare per questa patologia il termine *angiomatosis retinae* (Fig. 2a), ignorando che era già stata precedentemente denominata "nevo capillare" [9].

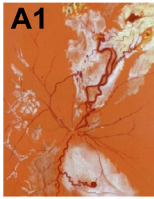
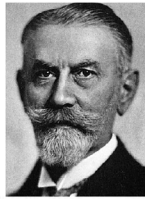
Über eine sehr seltene Erkrankung der Netzhaut.

Klinische Beobachtungen.

a

Von

Prof. Eugen v. Hippel
in Heidelberg.

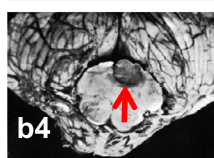
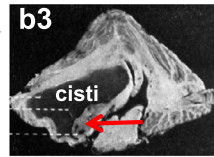
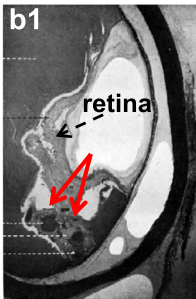


b

ZUR FRAGE DER ANGIOMATOSIS RETINÆ UND IHRER HIRNKOMPLIKATIONEN



VON
ARVID LINDAU



b2

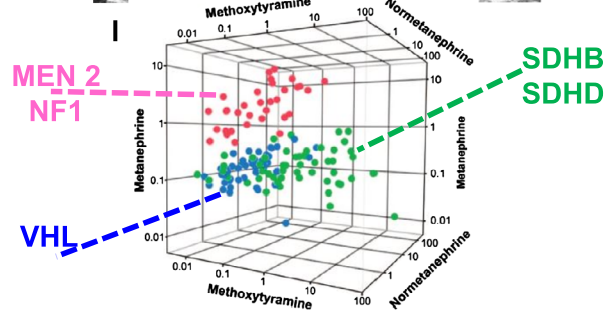
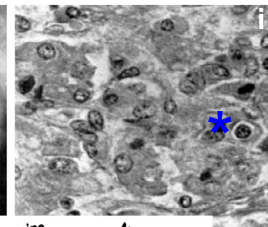
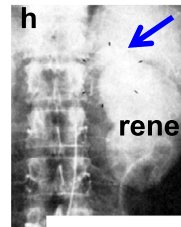
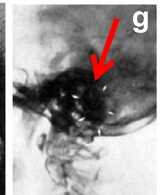
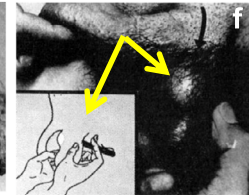
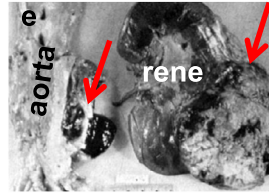
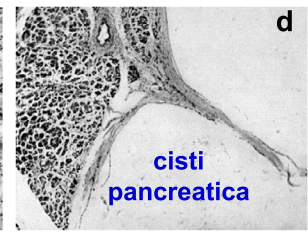
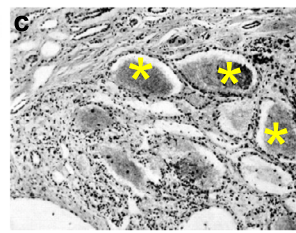
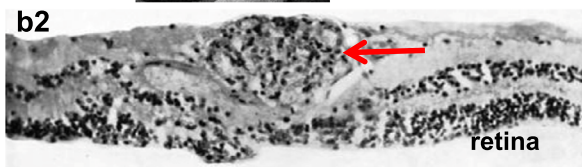


Fig. 2 a Titolo del primo lavoro (1904) e fotografia di von Hippel, con i disegni, fatti da lui, del *fundus oculi* (A1, A2) dei suoi due primi pazienti, che mostrano le alterazioni vascolari diffuse (*macchie bianche*) da angiomatosis retinica; b titolo del lavoro di Lindau, nel quale si introduce il termine “angiomatosis del sistema nervoso centrale” [14] e sua fotografia; le frecce rosse in b1 (occhio), b2 (retina), b3 (cervelletto), b4 (oliva bulbare) indicano emangiomi/emangioblastomi del nevrasse; c prima evidenza istologica di ipernefroma (*, area blastomatosa con verosimili depositi bruni ematici da rottura capillare) e (d) cisti pancreatica, in mVHL (da [11]); prime immagini pubblicate in mVHL (da [15]) di (e) carcinoma renale con metastasi linfonodale aortica (frecce rosse); f cisti dell’epididimo (freccia gialla che indica la zona

chiara transilluminata, come da disegno schematico di lato) sopra la mano del medico che sorregge il testicolo; g angioma vertebrale cervicale (freccia rossa); (h) FEO (freccia blu) e (i) sua istologia, dove si riconosce l’arrangiamento alveolare a gruppi cellulari (c.d. *Zellmassen*, *asterisco*); I distribuzione dei metaboliti catecolaminici (metanefrina, asse y, metossitiramina asse x, normetanefrina asse z) nel FEO (e paraganglioma) in corso di sindromi polineoplastiche familiari. Si noti che, nella mVHL, prevale la secrezione noradrenergica, in assenza di metaboliti della dopamina (usualmente secreti dai tumori con mutazione SDH) e bassissima secrezione adrenergica (tipica, invece, dei tumori con sindromi mucocutanee e poliendocrini) (da [13], modificato)

Nel 1921 il risultato dell’autopsia di uno dei due pazienti di von Hippel rivelò anche la presenza di emangioblastoma cerebellare, del tronco encefalico e midollo spinale (cauda equina), ipernefroma e cisti renali, cisti pancreatiche, cisti epididimali, papillomi vescicali e neoformazioni ossee costali e vertebrali, indicando che l’angiomatosis retinica si associava a una condizione polineoplastica. Infine, nel 1926, il patologo svedese Arvin Lindau inquadrò le neoformazioni retiniche, nervose e viscerali (incluso adenoma surrenalico ed epatico, angioma epatico, neoplasia dell’epididimo) in un’entità nosologica autonoma, proponendo il termine di

“angiomatosis del sistema nervoso centrale” (Fig. 2b), perché convinto che le lesioni viscerali fossero prive di sintomatologia clinica [10]. Denominata nello stesso anno “malattia di Lindau”, nel 1934 (Fig. 2c, d), per la prima volta, fu descritta la sua associazione con 3 paragangliomi del surrene sinistro [11] e, a partire dal 1936, venne denominata mVHL. Nel 1953, poi, per la prima volta, in un uomo di 24 anni e in una donna di 35 anni, ipertesi con angiomatosis retinica, fu osservata la presenza di feocromocitoma (FEO) nel surrene sn (Fig. 2e–i) [12]. Oggi sappiamo che la mVHL può includere anche tumori dell’orecchio interno (sacco

endolinfatico) e adenomi neuroendocrini pancreatici, che i pazienti sono originariamente eterozigoti e sviluppano neoplasie/cisti solo a seguito di mutazione somatica inattivante sull'allele sano e che la correlazione genotipo-fenotipo permette di identificare 3 gruppi familiari, a rischio alto (tipi 2A, 2B, 2C, con mutazione missenso) e basso (tipo 1, con delezione estesa) per FEO. Il FEO, poi, secerne primariamente normetanefrina (metabolita della NA) [13] e la sua diagnosi differenziale si pone con altre forme polineoplastiche familiari (MEN 2A, 2B, NF1), tra cui quelle da mutazione germinale inattivante della succinico deidrogenasi (SDHB-D) (Fig. 2l) prive, tipicamente, di manifestazioni al di fuori del sistema cromaffine.

Conflitto di interesse L'autore Roberto Toni dichiara di non avere conflitti di interesse.

Consenso informato Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana.

Studi sugli animali L'autore di questo articolo non ha eseguito studi sugli animali.

Bibliografia

- Macario AJ, Conway de Macario E (2005) Sick chaperones, cellular stress, and disease. *N Engl J Med* 353:1489–1501
- Cappello F, Gammazza AM, Piccionello Palumbo A et al (2013) Hsp60 chaperonopathies and chaperonotherapy: targets and agents. *Expert Opin Ther Targets* 18:1–24
- Laskey RA, Honda BM, Mills AD et al (1978) Nucleosomes are assembled by an acidic protein which binds histones and transfer them to DNA. *Nature* 275:416–420
- Pelham HR (1986) Speculations on the functions of the major heat shock and glucose-regulated proteins. *Cell* 46:959–961
- Sears B (2009) Anti-inflammatory diets for obesity and diabetes. *J Am Coll Nutr* 28(Suppl):482S–491S
- Ellis J (1987) Proteins as molecular chaperons. *Nature* 328:378–379
- Feldman DE, Thulasiraman V, Ferreyra RG et al (1999) Formation of the VHL-elongin BC tumor suppressor complex is mediated by the chaperonin TRiC. *Mol Cell* 4:1051–1061
- Collins ET (1984) Intra-ocular growths. I. Two cases, brother and sister, with peculiar vascular new growth, probably primarily retinal, affecting both eyes. *Trans Ophthalmol Soc UK* 14:141–149
- von Hippel E (1904) Über eine sehr seltene Erkrankung der Netzhaut. *Graefe Arch Ophthalmol* 59:83–106
- Lindau A (1926) Studien ueber Kleinhirnzysten Bau, Pathogenese und Beziehungen zur Angiomatosis Retinae. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1:S1–S128
- Wolf A, Wilens S (1934) Multiple hemangioblastomas of the spinal cord with syringomyelia: a case of Lindau's disease. *Am J Pathol* 10:545–567
- Glushien ES, Mansuy MM, Littman DS (1953) Pheochromocytoma. Its relationship to neurocutaneous syndromes. *Am J Med* 14:318–327
- Eisenhofer G, Lenders JW, Timmers H et al (2011) Measurements of plasma methoxytyramine, normetanephrine, and metanephrine as discriminators of different hereditary forms of pheochromocytoma. *Clin Chem* 57:411–420
- Lindau A (1927) Zür frage der angiomatosis retinae und ihrer hirnkomplicationen. *Acta Ophthalmol* 4:193–226
- Melmon KL, Rosen SW (1964) Lindau's disease. Review of the literature and study of a large kindred. *Am J Med* 36:595–617