



**Workshop: I difetti del metabolismo della creatina  
8 Novembre 2008 Rocca Saporiti, Reggio Emilia**

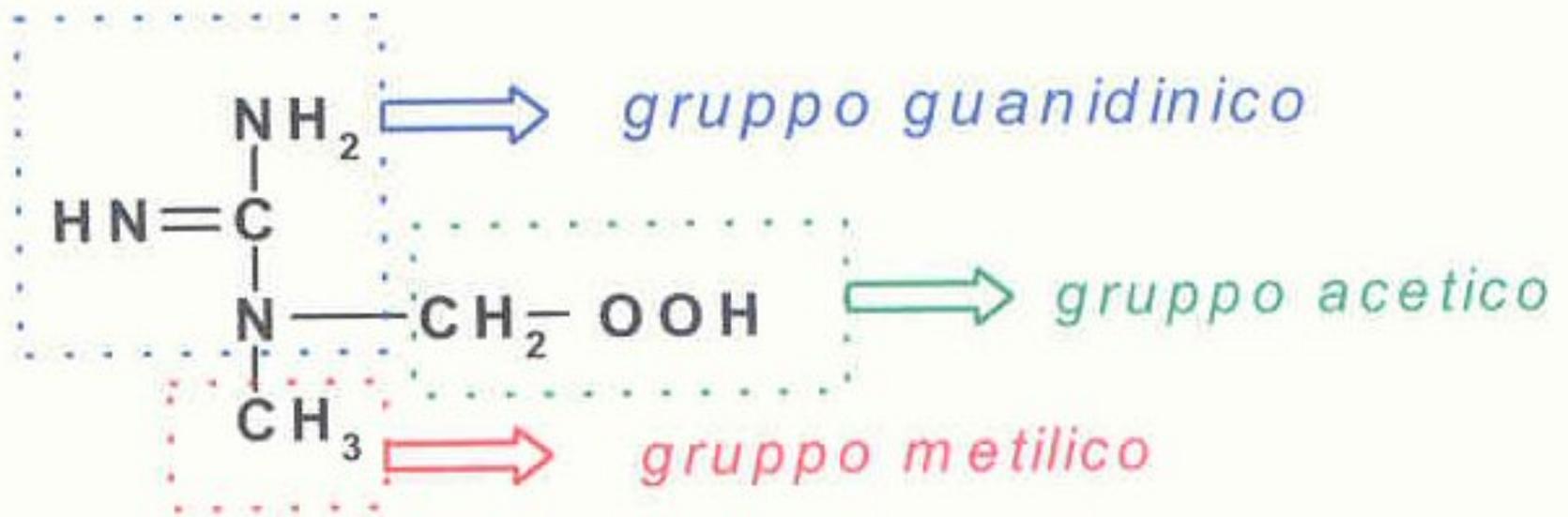
**La creatina: sintesi, trasporto, difetti genetici  
e diagnosi di laboratorio**

**Ubaldo Caruso, Michela Cassanello, Andrea Mascagni, M.C. Schiaffino**

**Dipartimento di Scienze Pediatriche "Giovanni de Toni"  
dell'Università  
Istituto G. Gaslini - Genova  
Laboratorio per lo Studio degli Errori Congeniti del  
Metabolismo**



**[ubaldo.caruso@unige.it](mailto:ubaldo.caruso@unige.it)  
[ubaldocaruso@ospedale-gaslini.ge.it](mailto:ubaldocaruso@ospedale-gaslini.ge.it)  
[www.gaslini.org/labsiem](http://www.gaslini.org/labsiem)**



**creatina**  
**acido metil-guanidin-acetico**



Un individuo sano di 70 Kg ha circa 120 g di creatina, di cui il 95% si trova nel muscolo.

Il turnover giornaliero è di circa 2 g: per il 50% mediante assunzione con gli alimenti, il restante 50% mediante sintesi endogena.

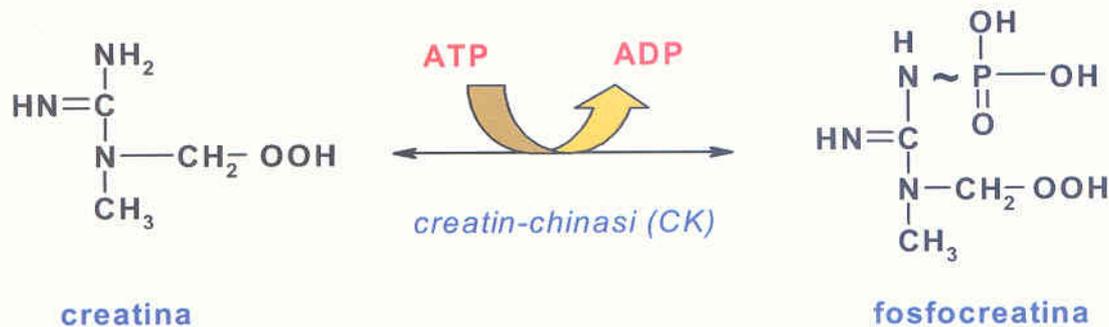
L'assunzione alimentare di creatina esercita un'azione inibitoria, mediante un processo di regolazione in *feed-back*, sulla sintesi endogena.

Contenuto di creatina negli alimenti (g/kg)	
Aringa	6.5 - 10
Salmone	4.5
Carne rossa	5
Mirtilli	0.1

La creatina, rilasciata nel circolo sanguigno, viene catturata dai muscoli (cardico e scheletrico) e dal cervello.

Per svolgere il suo ruolo fisiologico viene fosforilata (muscolo e cervello) per azione della creatin-chinasi (CK).

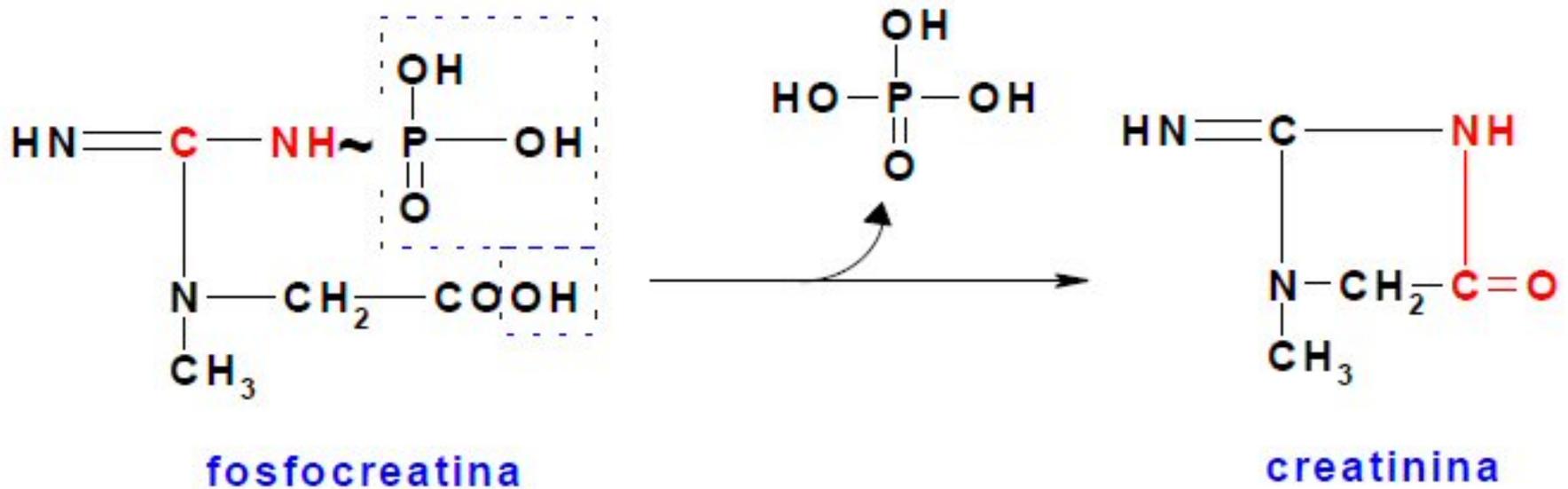
### Fosforilazione della creatina



La fosfocreatina è un deposito di energia immediatamente utilizzabile

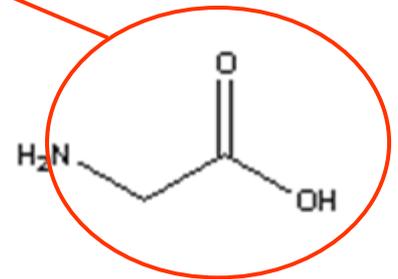
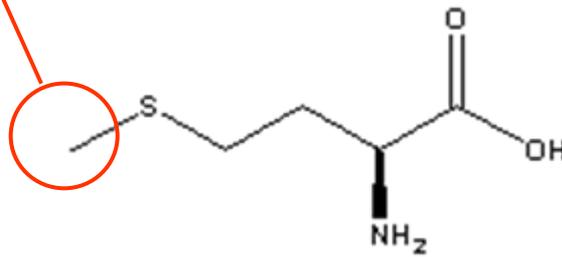
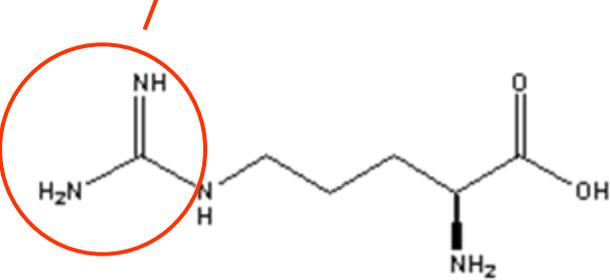
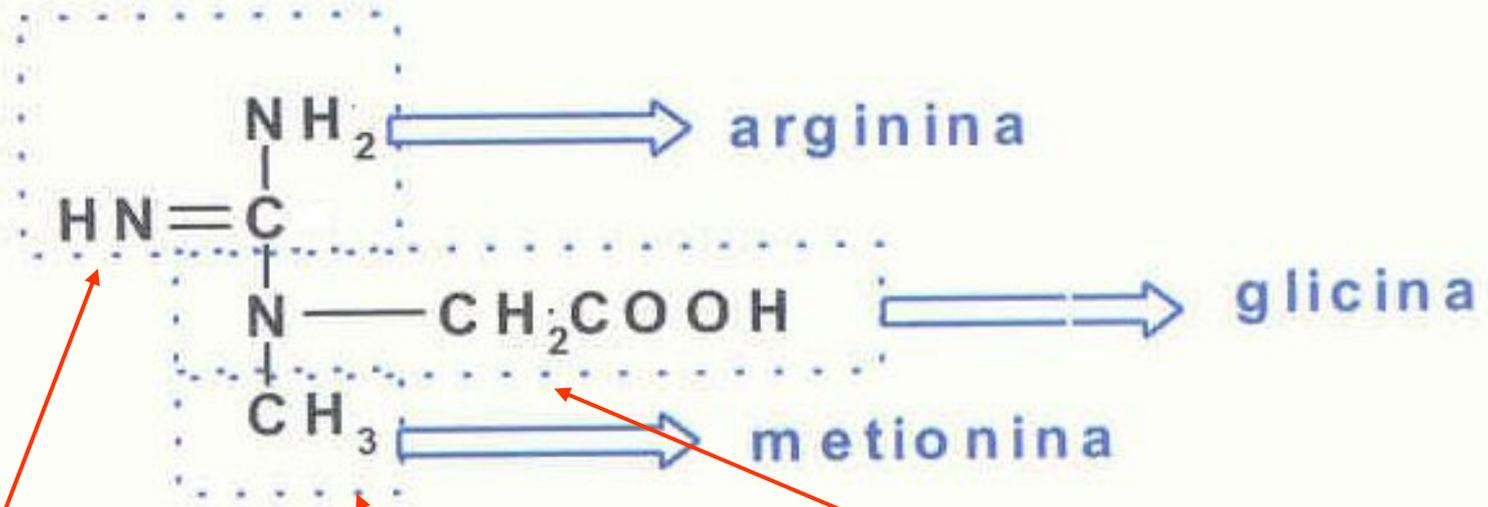
La fosfocreatina può convertirsi non enzimaticamente in creatinina e fosfato organico, inattivando così la molecola della creatina.

La creatinina viene escreta con le urine, senza riassorbimento tubulare.



# Sintesi endogena della creatina

(fegato e rene)



arginina

glicina

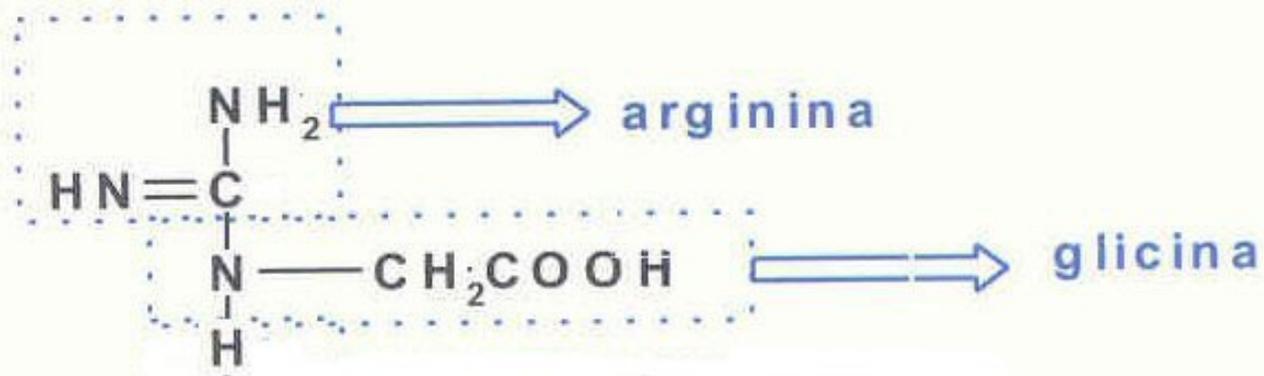
AGAT

Arginina-glicina  
aminotransferasi

ornitina

guanidinoacetato





acido guanidino-acetico

arginina

glicina

AGAT

ornitina

guanidinoacetato

guanidinoacetato  
metiltransferasi

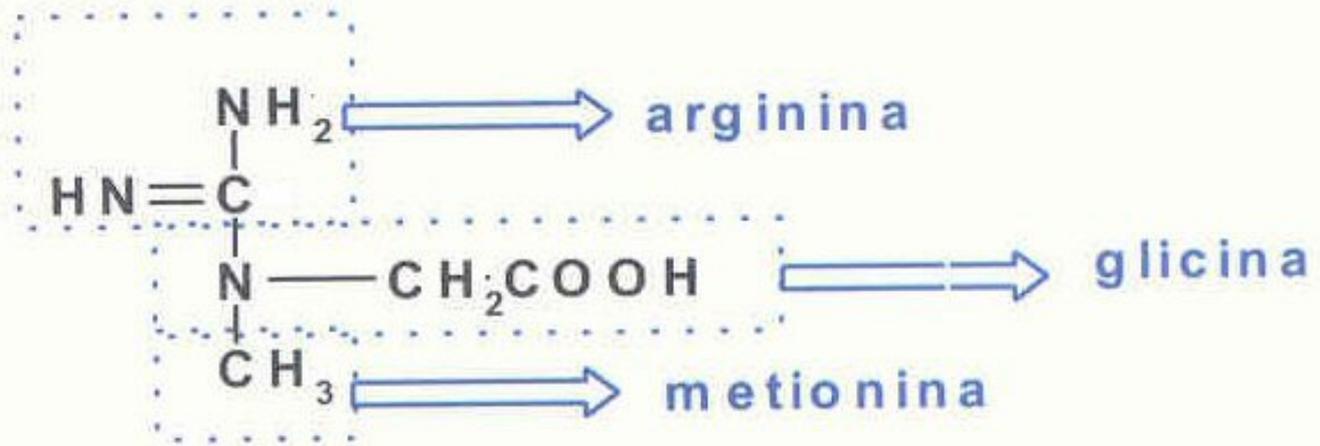
GAMT

S-adenosilmetionina

S-adenosilomocisteina

creatina





creatina

arginina

glicina

AGAT

ornitina

guanidinoacetato

guanidinoacetato  
metiltransferasi

GAMT

S-adenosilmetionina

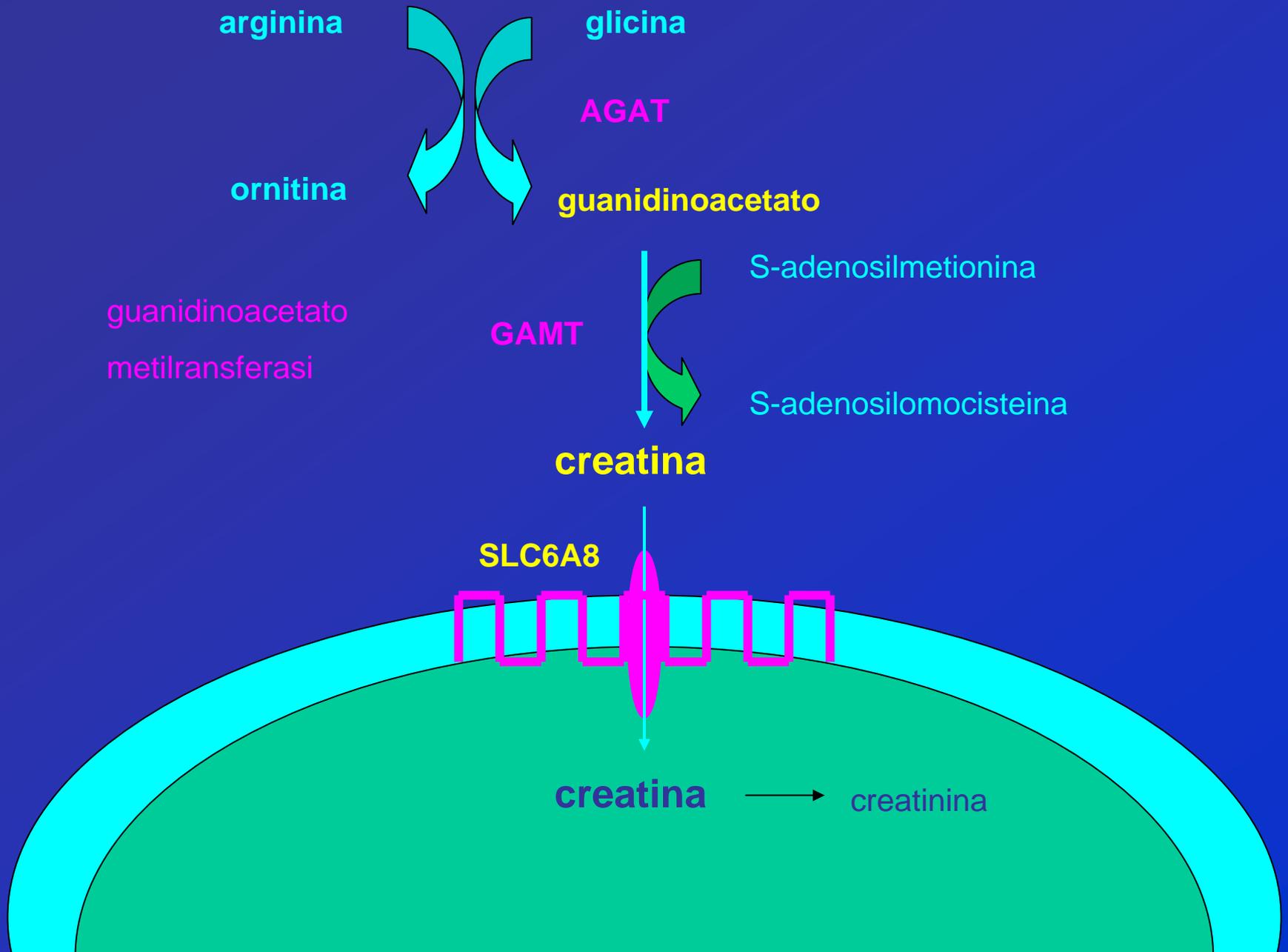
S-adenosilomocisteina

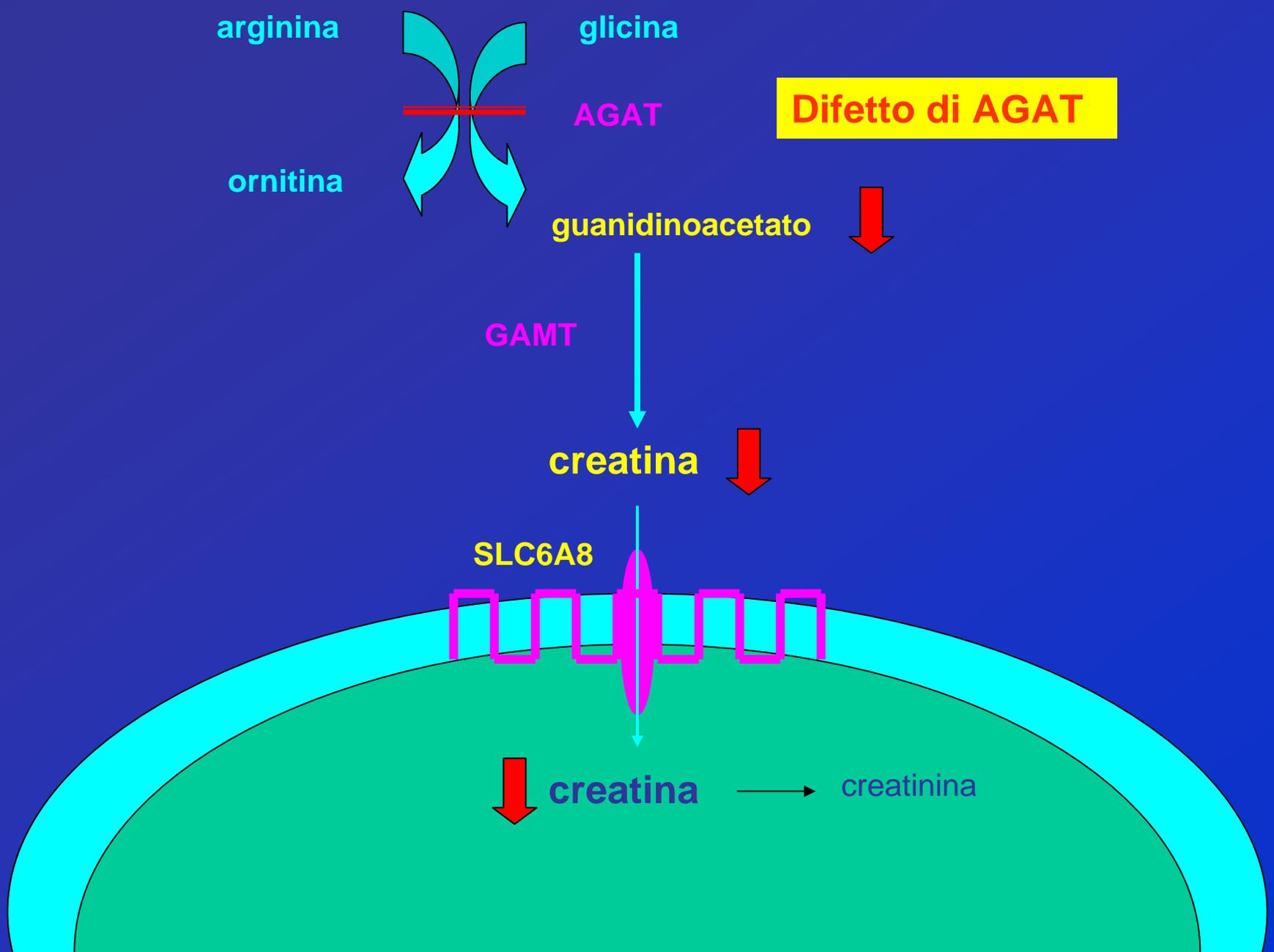
creatina

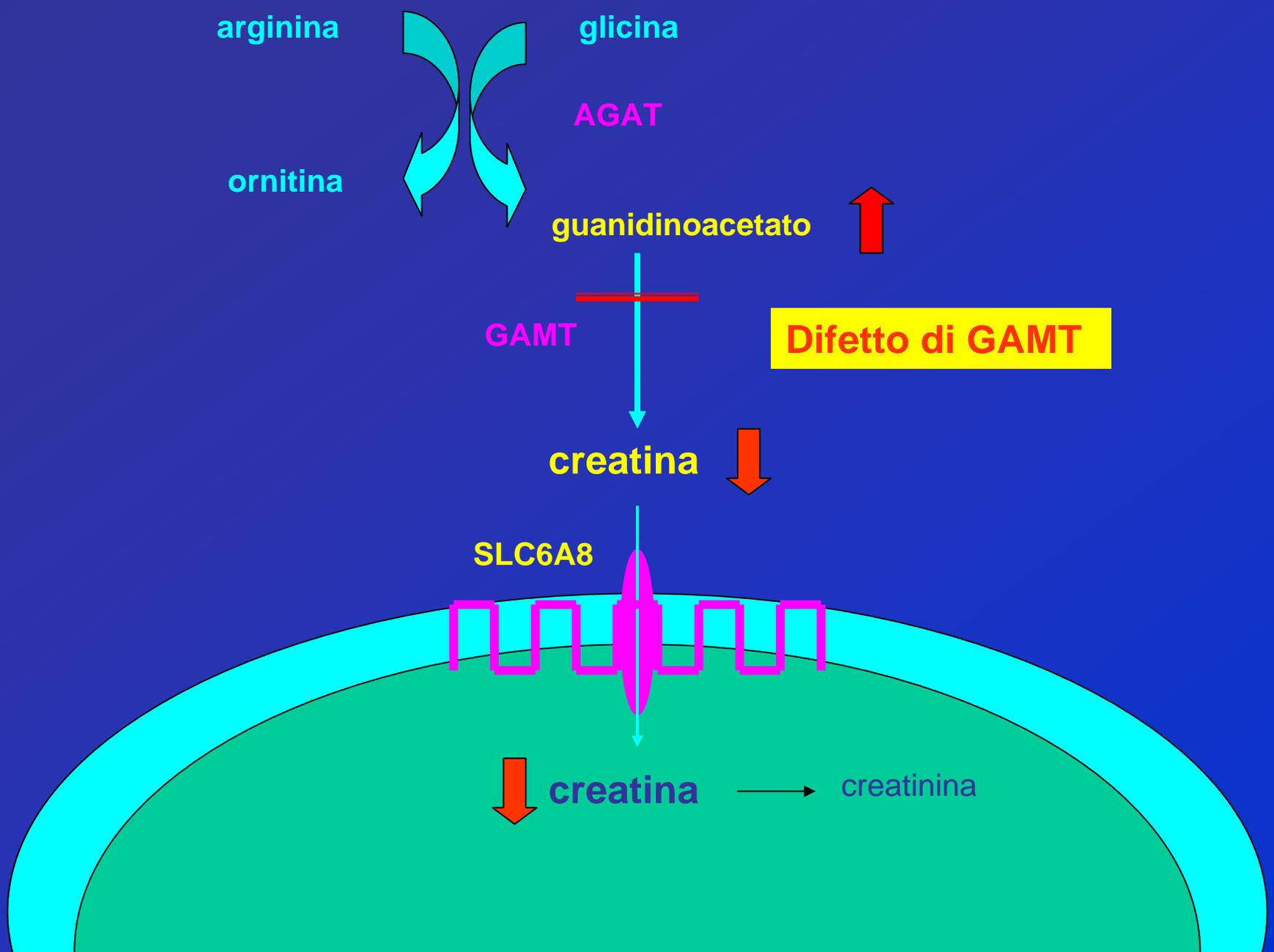
SLC6A8

creatina

creatinina







arginina

glicina

AGAT

ornitina

guanidinoacetato

GAMT

Difetto di GAMT

creatina

SLC6A8

creatina

creatinina

arginina

glicina

AGAT

ornitina

guanidinoacetato

GAMT

creatina

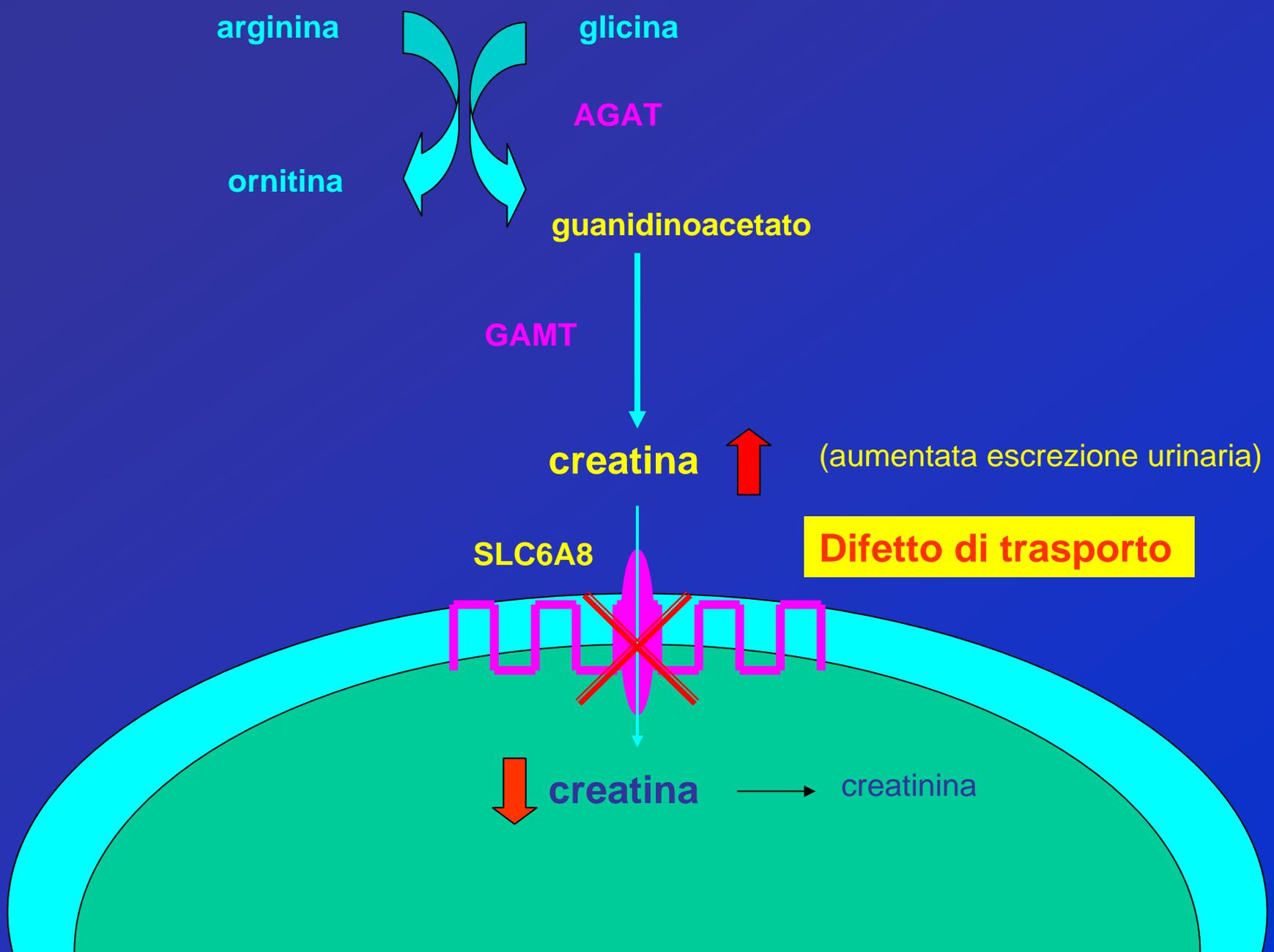
(aumentata escrezione urinaria)

SLC6A8

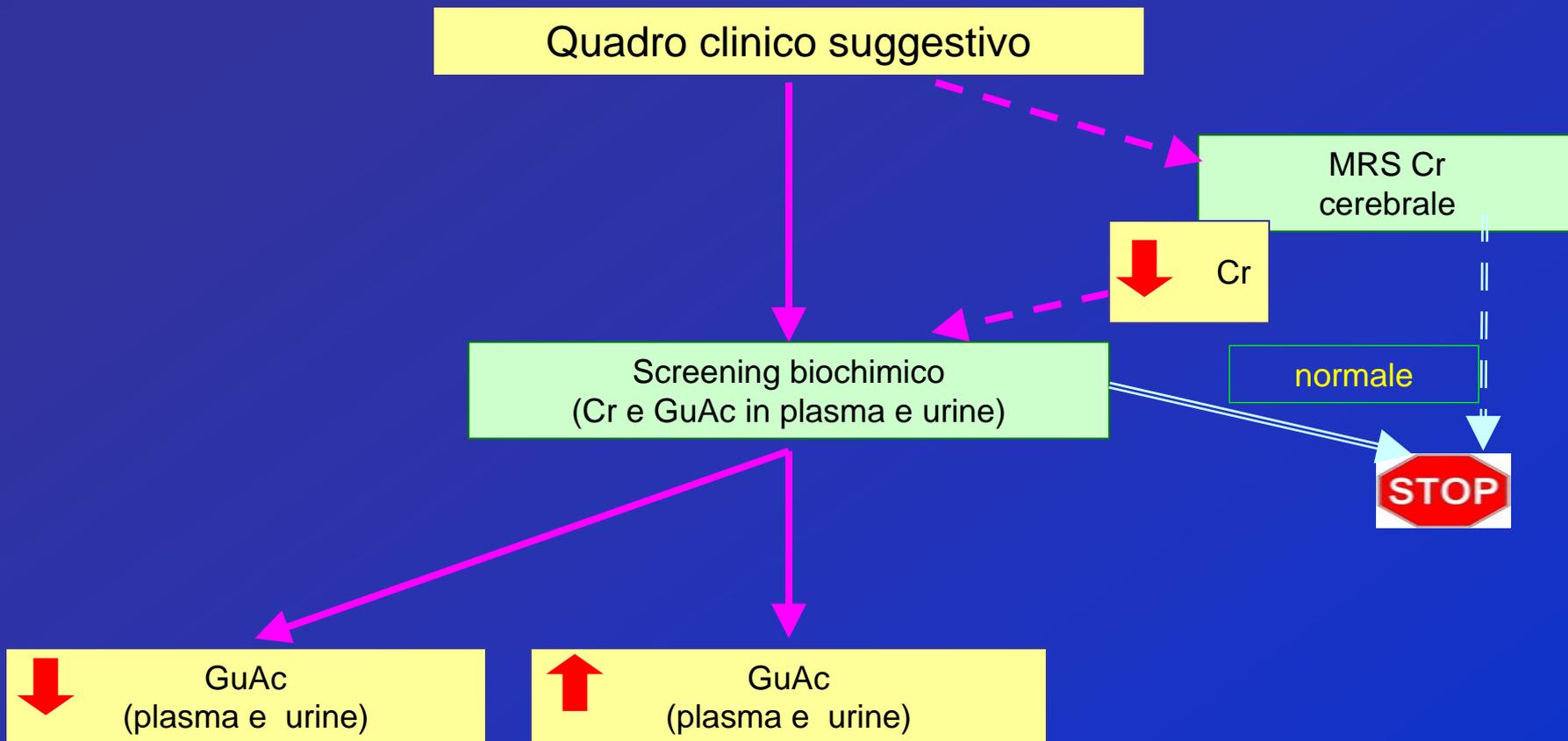
Difetto di trasporto

creatina

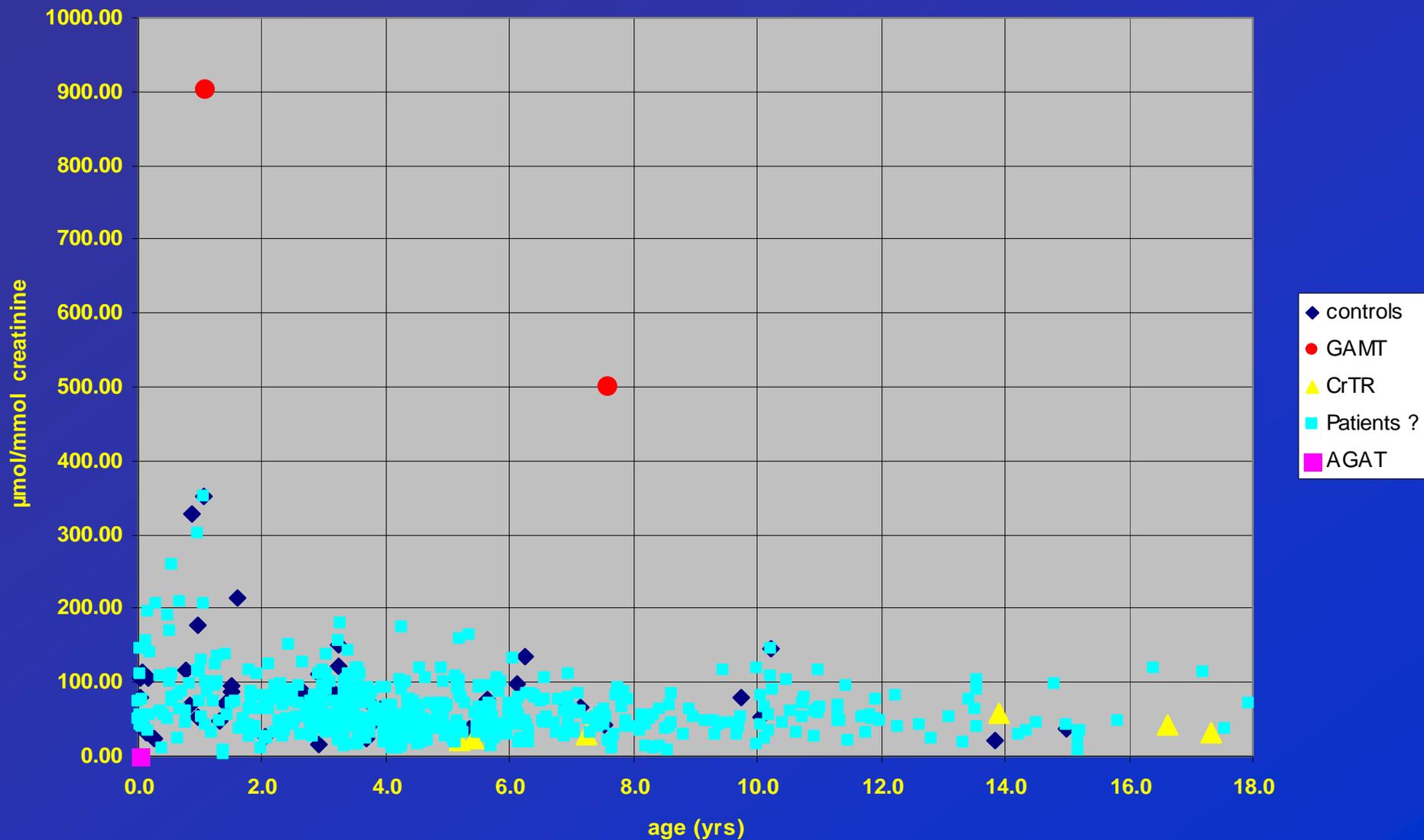
creatinina



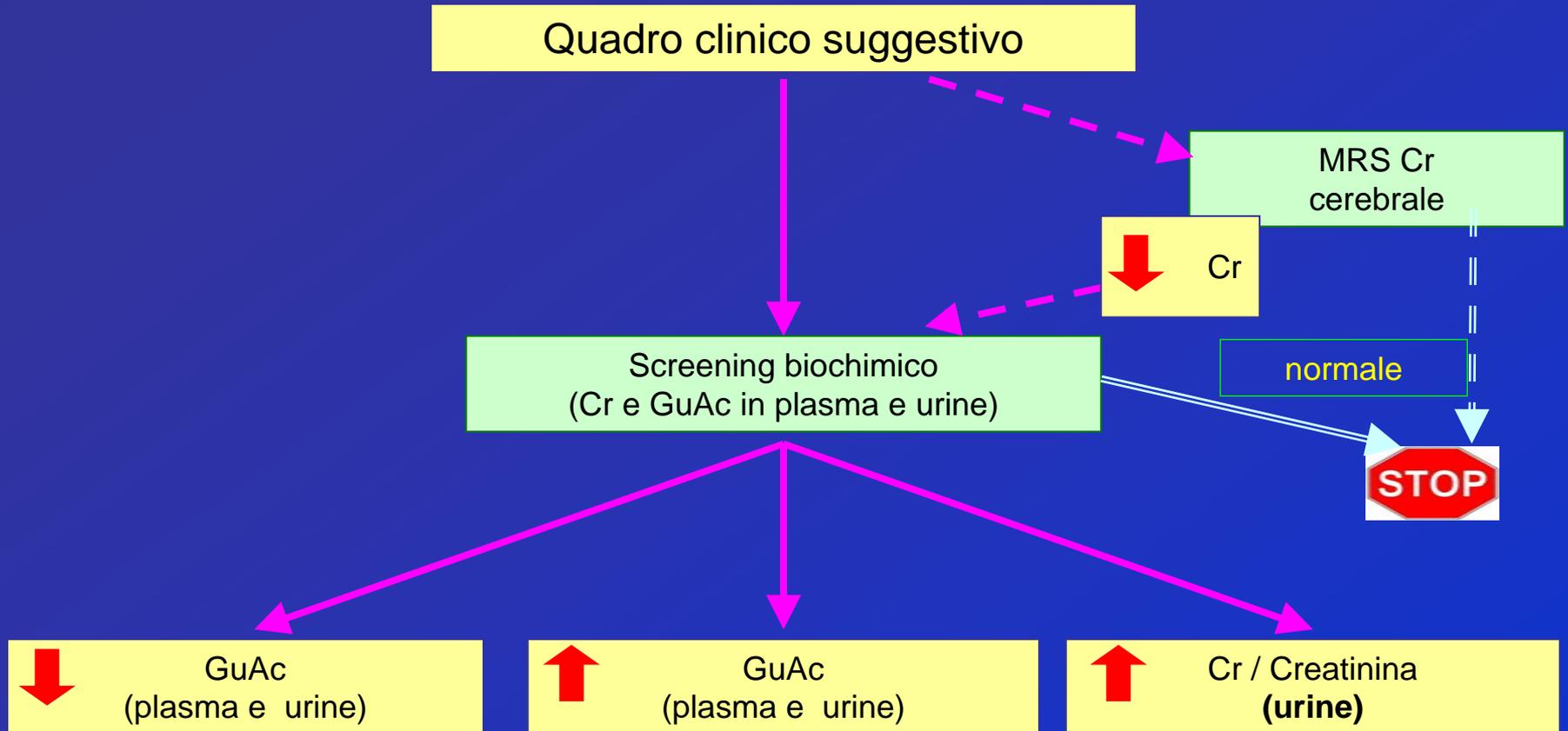
# Algoritmo diagnostico dei difetti primari di creatina



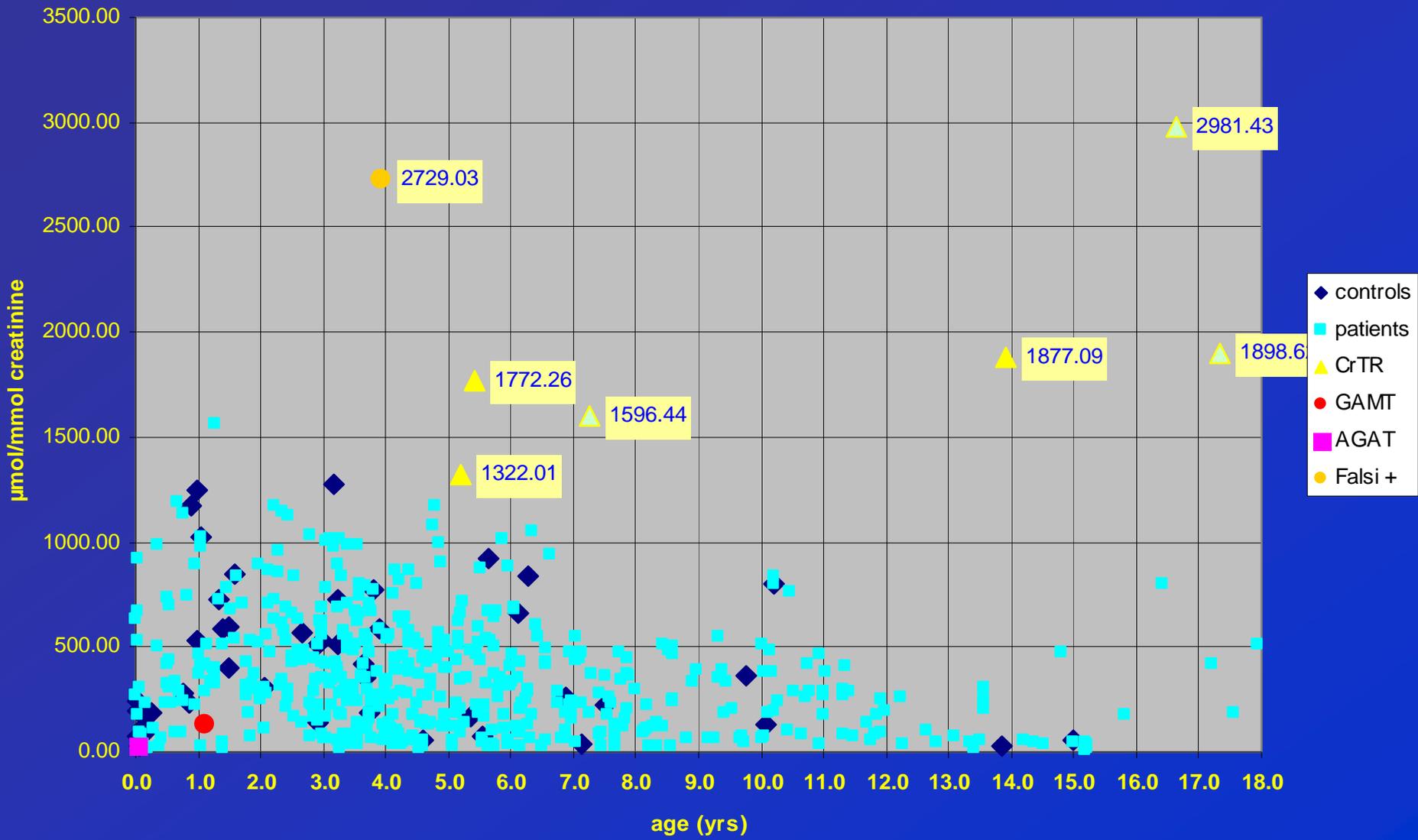
# urine Guanidinoacetate



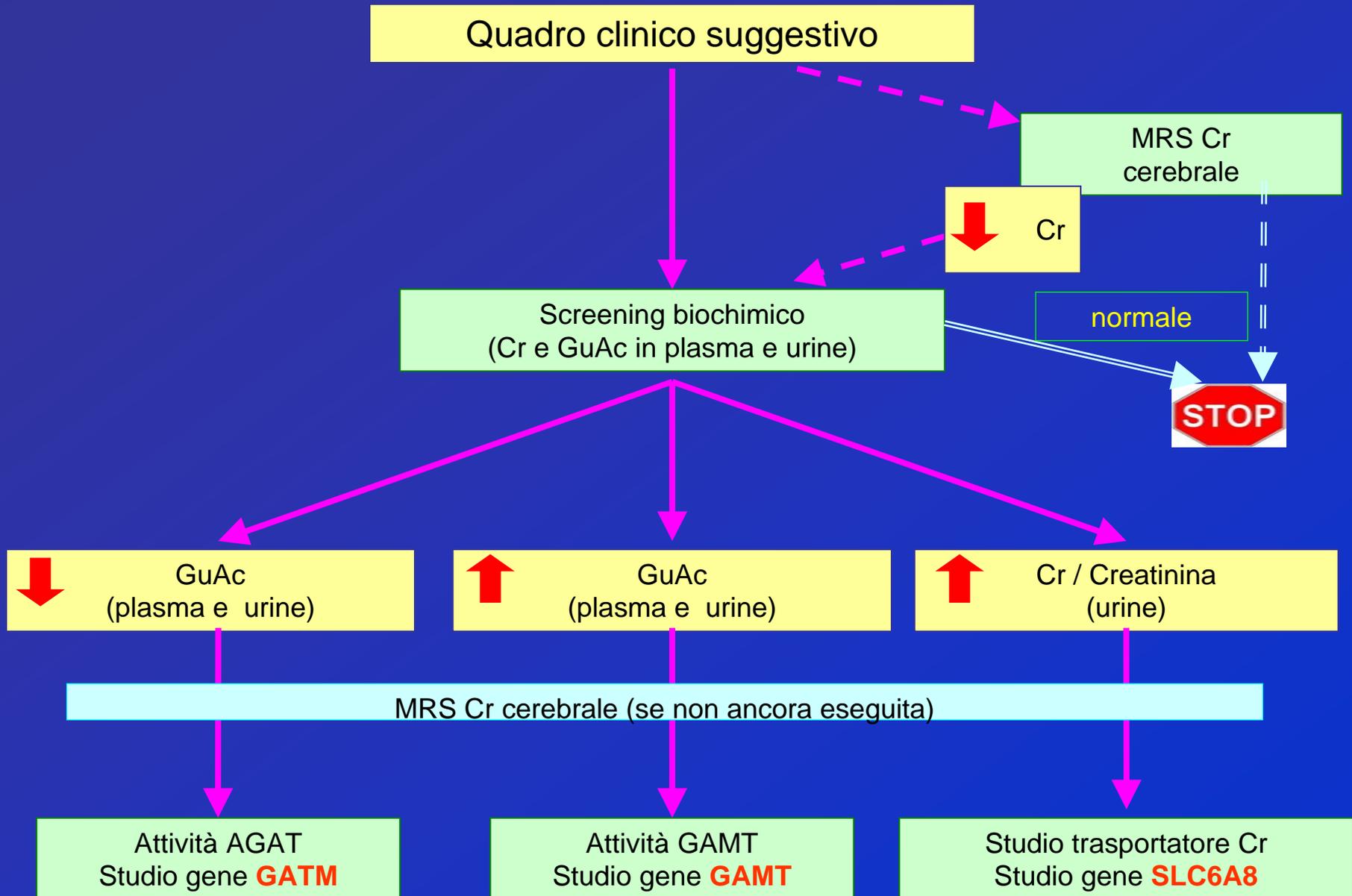
# Algoritmo diagnostico dei difetti primari di creatina



# urine Creatine



# Algoritmo diagnostico dei difetti primari di creatina



## Difetti di creatina: diagnosi biochimica e genetica

AGAT: diminuzione di GAA nei liquidi biologici – livelli di Cr non informativi

Studio enzimatico e genetico

GAMT: aumento di GAA (neurotossico) nei liquidi biologici

Studio enzimatico e genetico

CrTr: aumentata escrezione urinaria di Cr (in rapporto alla creatinina) – livelli plasmatici non informativi

Studio dell'uptake della creatina su fibroblasti

Sequenza del gene SLC6A8

Diminuiti livelli plasmatici ed urinari di creatinina (pseudo iperaminoaciduria / organico aciduria) possono essere suggestivi di difetti di creatina, in particolare GAMT

## Dosaggio creatina e guanidinoacetato nei liquidi biologici

Metodo	Commenti	Vantaggi	Svantaggi
TLC		Basso costo	Non quantitativo
HPLC	Derivatizzazione e rivelatore fluorimetrico	Strumentazione diffusa automatizzabile	Sostanze interferenti Non separa Cr e Crn
GC-MS	Diluizione con isotopi stabili	Strumentazione abbastanza diffusa, accurato	Necessita isotopi stabili (costo)
	Diluizione con isotopi stabili e ionizzazione chimica a ioni negativi	Molto accurato estremamente sensibile (nmol/L)	Necessita isotopi stabili (costo) Ionizzazione chimica
MS-MS	Derivatizzazione butil-esteri	Elevato n. di campioni *	Strumentazione poco diffusa

\* E' possibile lo screening neonatale per i difetti Di AGAT e di GAMT

## Studio biochimico e molecolare dei difetti di creatina

Difetto	OMIM #	Attività enzimatica	GENE (ered.)	Cromosoma
AGAT	602360	Fibroblasti coltivati o linfoblasti	GATM AR	15q15.3
GAMT	601240	Fibroblasti coltivati o linfoblasti	GAMT AR	19p13.3
CrTr (CT1)	300352	Fibroblasti coltivati o linfoblasti	SLC6A8 X-linked	Xq28

Esistono problematiche la cui risoluzione è oggetto di studio:

- la difficoltà di raccogliere urine in pazienti con grave ritardo mentale
- i *falsi positivi* particolarmente per il difetto di CrTr
- il fatto che la concentrazione della creatina venga misurata in relazione a quella della creatinina che:
  - si forma dalla creatina per via *non enzimatica*
  - differisce dalla creatina per una molecola d'acqua
  - ha una concentrazione urinaria molto variabile con l'età e con altri fattori, comprese alcune patologie

conseguentemente in pazienti con elevata escrezione di creatinina la corretta valutazione del rapporto creatina/creatinina può essere difficoltosa

- ...

**Grazie per la pazienza !**