



MALATTIE RARE, SVELATO IL MECCANISMO DELLA SINDROME ARC

Uno studio su Nature Communications coordinato dall'Università di Pavia e dall'University College London getta una nuova luce su una malattia rara ma letale, la sindrome ARC. La scoperta evidenzia il meccanismo cellulare alla base della patologia: una distribuzione anomala del collagene, una delle proteine più abbondanti del corpo umano, a causa del malfunzionamento di un enzima chiamato LH3, per la prima volta implicato in questa malattia

Un gruppo internazionale di ricercatori ha individuato il meccanismo cellulare responsabile di una grave malattia rara, la **Sindrome ARC** (artrogriposi-disfunzione renale-colestasi).

Si tratta di una **malattia genetica multifunzionale** ancora priva di cura che determina ritardo nello sviluppo, problemi al fegato e contratture persistenti degli arti. La maggior parte dei pazienti muore nel primo anno di vita. Fino a oggi sapevamo soltanto che la Sindrome ARC è legata a mutazioni di un gene chiamato **VIPAR**, e molto poco si conosceva rispetto a ciò che avviene a livello cellulare in presenza di questa malattia.

Il nuovo studio, pubblicato su *Nature Communications*, riporta la scoperta di una importante funzione biologica di VIPAR e fornisce la prima analisi di ciò che determina il **fenotipo della Sindrome ARC**. È stato infatti scoperto che VIPAR è fondamentale per il funzionamento di un particolare enzima chiamato **LH3**, a sua volta indispensabile per far sì che il collagene, una delle proteine più abbondanti del corpo umano, si distribuisca in modo appropriato nell'organismo. Gli scienziati hanno osservato che, in presenza di mutazioni di VIPAR, LH3 non svolge più correttamente la sua funzione: questo determina una distribuzione anomala del collagene analoga a quella osservata nei pazienti affetti da Sindrome ARC.

Il team di ricerca, coordinato congiuntamente dall'**Università di Pavia** e dall'**University College London** (UCL), ha combinato diversi metodi e le tecnologie più avanzate per studiare il funzionamento di VIPAR e gli effetti delle sue mutazioni nella Sindrome ARC.

“Prima si conosceva solo la causa genetica della malattia. Ora abbiamo fatto un passo avanti: sappiamo che il problema è la distribuzione del collagene dovuta al malfunzionamento di LH3” dice **Federico Forneris** dell'Università di Pavia, che ha coordinato lo studio insieme **Paul Gissen** dello UCL di Londra. Prima firma dell'articolo è **Blerida Banushi**, che ha studiato proprio all'Università e al Collegio Nuovo di Pavia prima di trasferirsi in Inghilterra per lavorare nel gruppo di ricerca di Gissen.

Lo studio, durato oltre 5 anni, ha coinvolto 6 paesi e 19 istituzioni diverse, in quello che è stato un vero esempio di **scienza interdisciplinare**.

“Abbiamo combinato studi *in vitro*, *in silico*, l’approccio molecolare e quello computazionale, la biologia cellulare e lo studio sui pazienti” continua Forneris. “Per questo la collaborazione tra competenze diverse è stata fondamentale”.

Per quanto riguarda lo studio sui pazienti, i gruppi di ricerca hanno analizzato i **metaboliti** (ovvero i prodotti del processo del metabolismo) del collagene nelle urine di pazienti affetti da Sindrome ARC.

“Dall’analisi di questi metaboliti abbiamo visto che sistematicamente l’enzima LH3 non funzionava correttamente. Abbiamo anche condotto studi *in vitro* partendo da cellule prelevate dai pazienti, e abbiamo notato la stessa cosa. Questo ha confermato che nei pazienti il collagene non è modificato in maniera opportuna, proprio a causa del mancato funzionamento di LH3”.

Il prossimo passo sarà comprendere meglio il contributo di VIPAR e LH3 nel ciclo di vita del collagene, in modo da poter caratterizzare a livello molecolare e cellulare le disfunzioni della Sindrome di ARC, in vista di future terapie.

La ricerca del team dell’Università di Pavia è stata condotta grazie al sostegno della Fondazione Giovanni Armenise-Harvard, nell’ambito del grant Career Development Award vinto da Federico Forneris nel 2013 per aprire il suo laboratorio di biologia strutturale a Pavia, dopo aver lavorato per 5 anni all’Università di Utrecht in Olanda.

Lo studio

Titolo: Regulation of post-Golgi LH3 trafficking is essential for collagen homeostasis

Autori: Blerida Banushi, Federico Forneris, Anna Straatman-Iwanowska, Adam Strange, Anne-Marie Lyne, Clare Rogerson, Jemima J. Burden, Wendy E. Heywood, Joanna Hanley, Ivan Doykov, Kornelis R. Straatman, Holly Smith, Danai Bem, Janos Kriston-Vizi, Gema Ariceta, Maija Risteli, Chunguang Wang, Rosalyn E. Ardill, Marcin Zaniew, Julita Latka-Grot, Simon N. Waddington, S. J. Howe, Francesco Ferraro, Asllan Gjnovci, Scott Lawrence, Mark Marsh, Mark Girolami, Laurent Bozec, Kevin Mills & Paul Gissen

doi: 10.1038/ncomms12111

Testo: <http://www.nature.com/ncomms/2016/160720/ncomms12111/full/ncomms12111.html>

Contatti:

Mauro Scanu

Ufficio Stampa Fondazione Giovanni Armenise-Harvard

Tel. +39 333 1615477

E-mail: armeniseharvardfdnpress@hms.harvard.edu - Web: www.armeniseharvard.org

Epoché - Agenzia giornalistica culturale

Ufficio Stampa Università degli studi di Pavia

ufficio_stampa@unipv.it

0382538727

FEDERICO FORNERIS E LA FONDAZIONE ARMENISE-HARVARD

Chi è Federico Forneris

Laureato in chimica-fisica e con un dottorato in biochimica e biologia molecolare, Federico Forneris è tornato in Italia dopo cinque anni in Olanda alla fine del 2013. Grazie al **Career Development Award** della **Fondazione Armenise Harvard**, oggi dirige un **laboratorio di biologia strutturale all'Università di Pavia**. Nel 2014 ha inoltre ottenuto finanziamenti per giovani ricercatori dalla Fondazione Cariplo e attraverso il **Programma Rita Levi-Montalcini**.

Il team di Forneris studia la struttura tridimensionale delle molecole e il loro ruolo nei processi neurobiologici.

In particolare si occupa delle relazioni tra differenti ligandi e recettori dell'ambiente extracellulare, studiando quei processi di comunicazione tra cellule che permettono la formazione e il buon funzionamento di tessuti e organi, per comprendere cosa accade quando non funzionano, e dunque proporre nuovi strumenti per la diagnosi e il trattamento di malattie genetiche ed autoimmuni. L'obiettivo è quello di capire come sono fatte le molecole che controllano questi processi: un po' come cercare di capire come la forma e il contributo di ogni singolo bullone al funzionamento di un motore.

La Fondazione Giovanni Armenise-Harvard: da vent'anni a sostegno della ricerca di base

Dal 1996 la Fondazione Giovanni Armenise-Harvard sostiene la ricerca di base in campo biomedico negli Stati Uniti e in Italia. Finora ha investito ben 86 milioni di dollari dei due Paesi per favorire lo sviluppo di conoscenze fondamentali sulla fisiologia umana e i meccanismi patologici, condizione necessaria per arrivare allo sviluppo di terapie per le malattie più diffuse. La Fondazione ha la sua base all'Harvard Medical School, dove finanzia laboratori, cattedre e borse per giovani ricercatori. Una parte consistente del suo budget è destinata all'Italia, e serve a sostenere ricercatori nella fase decisiva della loro carriera a sviluppare un proprio laboratorio con il programma Career Development Award.

Il finanziamento dell'Armenise-Harvard Career Development Award ammonta attualmente a 200.000 dollari annui, per un periodo da tre a cinque anni, e comprende il compenso per il ricercatore, gli stipendi per gli altri membri coinvolti nel programma di ricerca e i fondi annuali per le apparecchiature/infrastrutture. **Il bando Career Development Award 2016 è scaduto il 15 luglio. Per informazioni sulla Fondazione e sul bando 2017: www.armeniseharvard.org**

Ad oggi, la Fondazione Armenise-Harvard Foundation ha premiato 21 giovani scienziati, che hanno creato laboratori a Milano (IEO, IFOM/FIRC, Istituto San Raffaele, Università di Milano, CNR), Roma (La Sapienza; EBRI), Padova (VIMM, Università di Padova), Trento (CIBIO), Palermo (Università di Palermo), Trieste (SISSA), Pavia (Università di Pavia) e Novara (Università del Piemonte Orientale). I campi di ricerca coperti includono neuroscienze, botanica, biochimica, immunologia, biologia del cancro, proteomica, genetica e biologia sintetica. I vincitori dei Career Development sono ora alla guida di gruppi di lavoro ben avviati, ricoprono posizioni permanenti o in tenure track, e coordinano in tutto nei loro gruppi decine di ricercatori.

Dal loro arrivo in Italia, i vincitori hanno prodotto più di 300 pubblicazioni in riviste peer-review, con un'alta percentuale di citazioni per ogni pubblicazione. In più, hanno raccolto più di 30 milioni di euro in ulteriori grant, compresi quattro prestigiosi grant dello European Research Council e uno dei soli due Howard Hughes Medical Institute International Early Career Scientist Awards attribuiti a scienziati italiani nel 2012.

Ufficio stampa Fondazione Armenise-Harvard

Mauro Scanu

Tel. +39 333 1615477

E-mail: armeniseharvardfdnpress@hms.harvard.edu - Web: www.armeniseharvard.org