



giovanni **ARMENISE**
| **HARVARD** foundation

Fondazione
CARIPLO

Il primo “catalogo” delle malattie rare sul collagene

Realizzato dall’Università di Pavia un database open source a disposizione di chi lavora con i pazienti

PAVIA, 25 giugno 2019. Si chiama **SiMPLoD**, ed è un nuovo strumento informatico che potrebbe cambiare il modo di fare ricerca sulle malattie rare del **collagene**, la principale proteina del tessuto connettivo. Realizzato dal laboratorio di **Biologia Strutturale Armenise-Harvard dell’Università di Pavia, Dipartimento di Biologia e Biotecnologie “Lazzaro Spallanzani”**, si tratta di un “catalogo” che mette a disposizione di chi lavora direttamente con i pazienti una grandissima quantità di dati su alcune malattie genetiche rare.

*“La ricerca di base spesso parla una lingua incomprensibile per la ricerca clinica sui pazienti?” spiega **Federico Forneris dell’Università di Pavia**, leader dello studio “Il nostro database vuole risolvere esattamente questo problema: far dialogare medici, genetisti, biologi e biochimici che lavorano sullo stesso tema da prospettive differenti. Abbiamo aggregato informazioni molecolari di grande interesse per chi studia malattie genetiche rare, cercando di renderle utili e comprensibili”.*

SiMPLoD, strumento open source disponibile gratuitamente online, ha preso avvio da alcuni recenti risultati del team di Forneris sullo studio del **collagene**, che svolge un ruolo fondamentale nella struttura di pelle, cartilagine e tessuto muscolare. Questa molecola è coinvolta in diverse malattie rare come la **sindrome di Ehlers-Danlos**, in cui il difetto del collagene danneggia l’elasticità della pelle. Nei casi più seri, questo disordine può portare a diverse conseguenze legate al sistema osseo e cardiovascolare, come fratture multiple e rottura dei vasi sanguigni.

Il gruppo di ricerca di Forneris ha individuato un meccanismo fondamentale che regola il collagene, svelando la **struttura tridimensionale un enzima** coinvolto in diverse malattie genetiche che colpiscono questa proteina. Il nuovo database, descritto in un articolo pubblicato su *Journal of Bone and Mineral Research*, raccoglie in maniera strutturata e facile da consultare tutti i dati molecolari su proteine coinvolte nelle malattie rare del collagene. L’obiettivo di SiMPLoD è diventare **un punto di riferimento per gli scienziati che si occupano di malattie genetiche del collagene**, dai meccanismi molecolari agli studi sui pazienti.

*“Questo lavoro di archiviazione e standardizzazione sta già dando i suoi frutti” commenta Forneris “Siamo stati recentemente contattati da un gruppo di genetisti australiani, che voleva utilizzare il nostro database per studiare le mutazioni di un paziente affetto dalla **sindrome di Stickler**. È partita così una collaborazione, in cui noi abbiamo fornito dati sull’impatto molecolare che potevano alcune nuove mutazioni individuate in pazienti affetti da questa malattia. La prospettiva futura potrebbe essere implementare modelli di collaborazione simili anche su altre malattie rare”.*

La sindrome di Stickler è una **malattia genetica del tessuto connettivo** che colpisce 1 neonato ogni 7.500-9.000. Seppure i sintomi possono variare molto tra le persone affette, questa malattia è caratterizzata da tratti facciali distintivi, in particolar modo agli occhi, da perdita dell’udito e problemi alle articolazioni oltre che alle ossa nei casi più gravi. Fino ad ora la sindrome di Stickler era stata correlata soltanto a mutazioni sui geni del collagene (collagene di tipo 2 e 11). Ma utilizzando i dati forniti dal database di Forneris e colleghi, è stato possibile interpretare a livello molecolare **una nuova**

mutazione del gene PLOD3, che causa una malattia del tessuto connettivo con caratteri molto simili alla sindrome di Stickler.

I risultati di questo nuovo studio, appena pubblicati su *Journal of Medical Genetics*, sono il frutto di una **collaborazione internazionale** guidata dal **Sydney Children Hospital** che ha coinvolto diversi gruppi di ricerca tra cui il **laboratorio Armenise-Harvard dell'Università di Pavia**.

Il database SiMPLoD verrà costantemente aggiornato con nuovi dati. Il team di Forneris ha sviluppato un apposito **motore di ricerca**, che consente di individuare diversi parametri come le mutazioni, i nomi delle malattie, i tipi di enzimi coinvolti, la letteratura scientifica disponibile. Oltre a fungere da archivio specializzato, il database permette inoltre di valutare il possibile **impatto sulle strutture molecolari di una determinata mutazione** associata a malattie genetiche. Questo rende possibile elaborare **previsioni sulla pericolosità della mutazione** stessa, con un potenziale impatto sulla ricerca di nuove terapie.

Lo studio ha utilizzato le più moderne tecniche di biologia molecolare, biologia strutturale e biochimica, a disposizione del laboratorio pavese, grazie al fondamentale sostegno della Fondazione Armenise-Harvard, di Fondazione Cariplo e della Fondazione AIRC per la ricerca sul cancro.

Pubblicazioni originali

Sciatti L, Campioni M, Forneris F. SiMPLoD, a Structure-Integrated Database of Collagen Lysyl Hydroxylase (LH/PLOD) Enzyme Variants. *Journal of Bone and Mineral Research* (2019).

<https://doi.org/10.1002/jbmr.3692>

Ewans LJ, Colley A, Gaston-Massuet C, *et al* Pathogenic variants in PLOD3 result in a Stickler syndrome-like connective tissue disorder with vascular complications. *Journal of Medical Genetics* (2019).

<http://dx.doi.org/10.1136/jmedgenet-2019-106019>

Database SiMPLoD

<http://fornerislab.unipv.it/SiMPLoD/>

Contatti

Manuel Bertin, Fondazione Giovanni Armenise Harvard

Responsabile Ufficio Stampa Cell: 329 3548053

armeniseharvardfdnpress@hms.harvard.edu

Bianca Longoni - Fondazione Cariplo

Tel. 02 6239405 biancalongoni@fondazionecariplo.it

Ufficio Stampa Università di Pavia

Epoché - Agenzia Giornalistica Culturale

Tel. 0382.538727 email: ufficio_stampa@unipv.it