Svelata struttura 3D di un enzima. Dalla scoperta nuovi farmaci per prevenire la formazione di metastasi

di insalutenews.it · 5 settembre 2018

Ricercatori dell'Università di Pavia hanno svelato la struttura tridimensionale di LH3, un enzima coinvolto nella formazione di metastasi e in diverse malattie genetiche rare. Lo studio, pubblicato su "Nature Communications", rappresenta una base importante per progettare futuri farmaci per combattere la formazione di metastasi associate a molteplici tipologie di tumori solidi

Pavia, 5 settembre 2018 – Svelata la struttura tridimensionale di LH3, un enzima umano coinvolto nella modifica del collagene, la più abbondante proteina del nostro corpo che sostiene cellule e tessuti per formare gli organi. LH3 è un enzima indispensabile per la corretta maturazione del collagene e fa parte di una famiglia di enzimi chiamate LH (lisil idrossilasi).

Il nuovo studio, pubblicato sulla prestigiosa rivista *Nature Communications*, riporta per la prima volta la struttura tridimensionale a livello atomico di LH3 ottenuta per mezzo della cristallografia a raggi X.

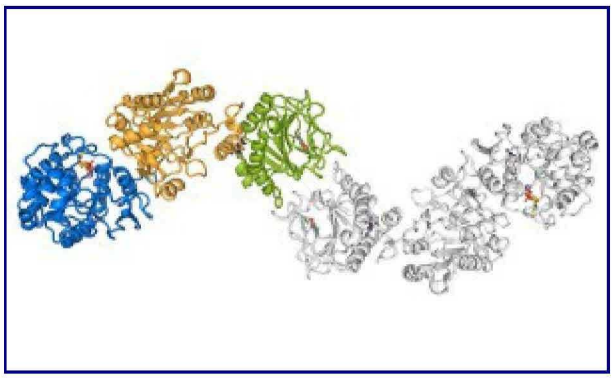
Prof. Federico Forneris

"Nonostante lo si conosca da più di quaranta anni, fino ad oggi non si sapevano molti dettagli sul

Ritaglio stampa ad uso esclusivo del destinatario, non riproducibile.

funzionamento di LH3 – dice il prof. Federico Forneris dell'Università di Pavia che ha coordinato la ricerca – Questo lavoro rappresenta un importante passo avanti nelle nostre ricerche sulle malattie genetiche del collagene: dopo i traguardi raggiunti nella comprensione delle basi molecolari della sindrome ARC, pubblicati in precedenza, abbiamo concentrato i nostri sforzi sul funzionamento di questo enzima, portando a casa un risultato molto importante che chiarisce i meccanismi alla base di diverse malattie genetiche rare", prosegue Forneris.

La struttura molecolare di LH3 rivela come due copie dell'enzima lavorino simultaneamente in una geometria allungata piuttosto atipica e per questo fino a ieri molto difficile da comprendere senza il modello tridimensionale accurato che è emerso dagli esperimenti.



E non è tutto: LH3 è un enzima multifunzionale, ossia svolge più attività enzimatiche, una caratteristica questa molto peculiare e che capita di osservare molto raramente. Anche in questo caso, il dato strutturale rappresenta un elemento fondamentale per capire il corretto funzionamento di questo complesso enzima.

Mutazioni nei geni che codificano queste proteine causano gravissime malattie genetiche rare delle ossa e del tessuto connettivo tra cui diverse tipologie di osteogenesi imperfetta, la sindrome di Elhers-Danlos e la sindrome di Bruck. Studi recenti associano inoltre malfunzionamenti degli enzimi LH alla progressione e formazione di metastasi in diversi tipi di tumori solidi: attorno alle cellule tumorali infatti spesso si formano vere e proprie "autostrade di collagene" che promuovono la migrazione di cellule tumorali in altri tessuti.

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 di AIRC (Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro).

Questo importante traguardo rappresenta un nuovo punto di partenza. Il team pavese è adesso pronto ad estendere le strategie sviluppate per studiare LH3 agli altri enzimi della famiglia delle lisil idrossilasi, con particolare attenzione ai loro malfunzionamenti causa di progressione metastatica di alcuni tipi di molti tumori solidi.

"Il progetto si è rivelato una sfida fin dall'inizio ed è stato un percorso non privo di ostacoli, ma la perseveranza e il lavoro di squadra hanno dato i loro frutti – dice Luigi Scietti, prima firma dell'articolo – La nostra scoperta costituisce una spinta notevole per lo sviluppo futuro di farmaci capaci di prevenire la formazione di metastasi".

Oltre al sostegno da parte delle fondazioni Armenise-Harvard e Cariplo e di AIRC questa ricerca è stata supportata dal MIUR, e da una fellowship Marie Curie della Comunità Europea alla dottoressa Antonella Chiapparino.

Ritaglio stampa ad uso esclusivo del destinatario, non riproducibile.