



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 Gjinovci, 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