



COMUNICATO STAMPA:

STUDIO VIMM-UNIVERSITA' DI PADOVA SVELA NUOVI PASSI NELLA SCOPERTA DEI MECCANISMI DI TOSSICITA' ALLA BASE DELLA MALATTIA DI KENNEDY

Publicato su Science Advances il lavoro di ricerca coordinato dalla Prof.ssa Maria Pennuto (VIMM e Università di Padova) sulla malattia di Kennedy dovuta ad una mutazione del recettore degli androgeni che causa la perdita dei neuroni che permettono i movimenti volontari

Recenti ricerche hanno rivelato che **un individuo ogni sei persone** è affetto da una **malattia neurodegenerativa**: una larga famiglia di disordini del sistema nervoso, che nelle forme più classiche si manifestano nell'adulto, sono progressive e con un decorso più o meno lento, ma inesorabile.

Parliamo di condizioni quali la malattia di Alzheimer, la malattia di Parkinson, le malattie del motoneurone e la malattia di Huntington. Tali malattie hanno manifestazioni cliniche diverse, che vanno da alterazioni cognitive a disturbi psichiatrici e problemi motori, e ciò risulta dal funzionamento alterato e dalla **perdita di tipi diversi di neuroni nel cervello e nel midollo spinale**.

Sebbene clinicamente diverse, le malattie neurodegenerative condividono diversi aspetti, tra cui quelle di essere **patologie che si manifestano dopo i 40 o 50 anni di età** nelle forme più canoniche, e di essere **caratterizzate dall'accumulo di fibre tossiche di proteine** dentro e fuori dai neuroni. Per di più sono accomunate da **morte dei neuroni associata con infiammazione o attivazione dei processi di degenerazione** che portano il neurone all'autodistruzione.

Nella maggior parte dei casi tali patologie sono sporadiche e non associate a mutazioni su geni specifici. In alcuni casi, queste patologie sono associate a mutazioni su geni diversi. Ed è proprio **studiando tali forme genetiche** che possiamo investigare i processi patologici che avvengono nei neuroni.

Nasce da qui lo studio coordinato dalla Prof.ssa **Maria Pennuto - VIMM e Università di Padova** – e condotto dalle ricercatrici **Diana Piol e Laura Tosatto**, che si è concentrato sullo studio della malattia di Kennedy, anche nota come atrofia muscolare spinale e bulbare (SBMA), causata dall'espansione di un tratto di poliglutammine nel gene che codifica il recettore degli androgeni.

Nello studio *"Antagonistic effect of cyclin-dependent kinases and a calcium dependent phosphatase on polyglutamine-expanded androgen receptor toxic gain-of-function"*, pubblicato su **"Science Advances"** si indaga sulla mutazione del recettore degli androgeni che causa la perdita di quei neuroni che ci permettono di effettuare tutti i movimenti volontari, dall'uso dei muscoli facciali alla deglutizione al muovere le gambe e le braccia.

I pazienti infatti sono via via costretti ad utilizzare supporti per camminare fino all'uso di sedie a rotelle a causa dell'affaticamento e dell'incapacità di muoversi. Studiando come il **recettore degli androgeni funziona in condizioni normali e nella malattia**, il gruppo di ricerca diretto dalla Prof.ssa Maria Pennuto ha dimostrato che la proteina mutata viene modificata da fattori cellulari, che aggiungono dei gruppi chimici o li tolgono. Tali modifiche avvengono sul recettore mutato in maniera più forte rispetto al recettore normale. Il gruppo di ricerca ha identificato i fattori responsabili di tali modifiche chimiche e quelli che le rimuovono. Se farmacologicamente o geneticamente si riduce l'attività di questi fattori, si assiste ad un **miglioramento della funzionalità del recettore**, dimostrando quindi la rilevanza di queste scoperte nel contesto della malattia di Kennedy. La ricerca condotta dal gruppo di Padova è stata effettuata in collaborazione con altri laboratori situati in Italia e all'estero.



Scopo dello studio è l'identificazione di **nuovi target molecolari** e **l'ampliamento delle conoscenze** nell'ambito delle malattie neurodegenerative.

“Questo studio ci ha permesso di chiarire che il recettore mutato va incontro alle stesse modifiche del recettore normale. Ciò che davvero cambia è l'entità di tali modifiche, che sono più forti nel caso del recettore mutato” Ha sottolineato **Maria Pennuto**, coordinatrice del progetto di ricerca. *“E questo si traduce in un funzionamento non ottimale del recettore che quindi non riesce a compiere le funzioni che normalmente esegue nei neuroni e nelle cellule muscolari. L'identificazione dei fattori responsabili di tali modifiche potrà aiutare al raggiungimento di una migliore comprensione dei processi patologici che avvengono nel paziente, e in futuro porterà alla individuazione di nuovi bersagli terapeutici”*.

Il progetto di ricerca della prof.ssa Maria Pennuto sulla malattia di Kennedy è **iniziato nel 2013**, quando ha ricevuto un **finanziamento di oltre 500.000 euro da parte della Provincia Autonoma di Trento, nell'ambito del programma per le carriere dell'Istituto Telethon-Dulbecco (DTI)**, che le ha permesso di **creare un gruppo di ricerca indipendente** per lo studio di questa patologia.

MARIA PENNUTO

Maria Pennuto si è laureata con lode in Scienze Biologiche nel 1996 presso l'Università “La Sapienza” di Roma. Nel 2000 ha ottenuto il diploma di dottore di ricerca in “Biologia cellulare (Cellulare e Molecolare)” (XIII ciclo) presso l'Università degli Studi di Milano. Dal 2001 al 2004, ha svolto un post-dottorato nel laboratorio del Dr Lawrence Wrabetz (San Raffaele, Milano), dove ha investigato i meccanismi molecolari alla base della malattia della mielina periferica Charcot-Marie-Tooth tipo 1B. Nel 2005 si è recata presso il National Institute of Neurological Disorders and Stroke (National Institutes of Health, NIH, Bethesda, MD) negli USA, dove ha svolto attività di ricerca come visiting post-dottorato presso il laboratorio del Dr Kenneth Fischbeck, investigando i meccanismi molecolari alla base delle malattie del motoneurone. Nel 2008 ha ottenuto la posizione di Staff Scientist presso il Dipartimento di Neurologia della University of Pennsylvania (UPenn, Philadelphia, PA USA), dove ha continuato la propria attività di ricerca sulle malattie neurodegenerative.

Nel 2009 la Dr Pennuto è rientrata in Italia con una posizione di ricercatore indipendente presso il Dipartimento di “Neuroscience and Brain Technologies” dell'Istituto Italiano di Tecnologia di Genova. Qui ha diretto l'unità di ricerca sulle basi molecolari delle malattie neuromuscolari degenerative quali SBMA e SLA. Nel 2013 ha vinto il premio alla carriera Dulbecco Telethon (DTI) e ha ottenuto una posizione di Ricercatore di tipo B presso il Centro di Biologia Integrata dell'Università di Trento. Nel 2017 Maria ha ottenuto una posizione di Professore Associato presso l'Università degli Studi di Padova. A partire dal 2018 è vicedirettrice e capo unità presso l'Istituto Veneto di Medicina Molecolare (VIMM), Padova.

Per ulteriori informazioni:

Ufficio Stampa VIMM – Pietro Cavalletti - T+39 3351415577 - pietro.cavalletti@ahca.it

Ufficio Stampa Università di Padova – Carla Menaldo - T+39 3346962662 – carla.menaldo@unipd.it