



*Publicato su Brain lo studio delle mutazioni del gene ATP6V1A identificate dal gruppo di Neuroscienze del Meyer-Università di Firenze e dell'IIT e Università di Genova*



Firenze e Genova, 27 aprile 2018 - Scoperta una nuova malattia che provoca una grave forma di encefalopatia con deficit neurologici ed epilessia, a causarla è una mutazione del gene ATP6V1A. È l'eccezionale risultato dello studio scientifico pubblicato dalla prestigiosa rivista internazionale "Brain", realizzato dal team di ricercatori del Centro di Eccellenza di Neuroscienze dell'Ospedale pediatrico Meyer e dell'Università di Firenze, diretti dal prof. Renzo Guerrini, insieme ai gruppi dell'Istituto Italiano di Tecnologia (IIT) e dell'Università di Genova diretti dai professori Fabio Benfenati e Anna Fassio, insieme a un network di Centri internazionali la cui collaborazione è stata resa possibile in virtù della presenza del pool fiorentino a capo del progetto europeo dal nome Desire (acronimo di "Development and Epilepsy - Strategies for Innovative Research to improve diagnosis, prevention and treatment in children with difficult to treat Epilepsy") per lo studio delle cause dell'epilessia infantile, che coinvolge 25 partner di 11 Paesi e oltre 250 ricercatori in 19 Centri interessati dalla ricerca clinica e di base.

Lo studio è partito dagli approfondimenti genetici con sequenziamento esomico del DNA, effettuati al Meyer per individuare una possibile causa genetica in una bambina di 9 anni che presentava quella che si pensava fosse una rara encefalopatia, associata ad epilessia e gravi deficit neurologici.

Il sequenziamento esomico è lo studio di tutte le regioni codificanti di ogni gene, dette esoni, del DNA umano, una procedura talvolta applicata anche in ambito diagnostico, ma limitatamente ai geni già noti per la loro associazione a patologia umana e che, in questo caso, è stato possibile utilizzare per finalità di ricerca collegate al progetto Desire estendendola anche ai geni per i quali non sono ancora note le conseguenze delle mutazioni. Il test genetico ha identificato inizialmente una mutazione del gene ATP6V1A nella piccola paziente.

“Questo gene ci è sembrato un buon candidato per causare, se mutato, questa patologia - spiega il prof

Guerrini - vista l'importanza che il suo prodotto proteico ha nella fisiologia della cellula nervosa, ma anche perché le encefalopatie epilettiche sono causate da molti geni diversi e rappresentano un insieme di patologie rare, sebbene collettivamente abbastanza frequenti e quindi oggetto di molti studi. Era quindi necessario confrontarsi con il contesto internazionale per verificare se altri ricercatori avevano fatto osservazioni analoghe. Abbiamo perciò contattato altri gruppi. Nello specifico un team di ricercatori giapponesi hanno individuato altri 2 pazienti pediatrici con caratteristiche simili alla nostra bambina. Anche loro avevano mutazioni nello stesso gene”.

La verifica si allarga, i contenuti della riunione annuale di Desire vengono pubblicati sul sito del progetto e vengono notati da un gruppo statunitense con un paziente con identiche caratteristiche. Se un paziente poteva essere un caso, 4 diventano un'evidenza. Quello che sembrava un indizio, inizia ad assumere la forma di una prova. Ma non basta. “Nel frattempo - spiega sempre il prof Guerrini - abbiamo avviato una collaborazione per lo studio della funzione della proteina prodotta dal gene con il gruppo dell'Istituto Italiano di Tecnologia (IIT) e dell'Università di Genova guidato dai proff. Benfenati e Fassio e che partecipa attivamente al progetto Desire”.

Il team ligure dimostra come le mutazioni producano nelle cellule dei pazienti - e nei neuroni del topo - un'alterazione nel traffico di membrana intracellulare che esita in un anomalo sviluppo delle sinapsi (i siti specializzati attraverso i quali i neuroni trasferiscono informazioni).

“L'idea - prosegue il prof. Guerrini - è che riducendosi le connessioni sinaptiche diminuiscano anche le vie di comunicazione fondamentali per il normale sviluppo e funzionamento del sistema nervoso. Insomma, meno auto, meno strade”.

Mentre la prestigiosa rivista internazionale Brain accetta lo studio, il gruppo di ricercatori del Meyer (la prof.ssa Carla Marini, i ricercatori Davide Mei e Valerio Conti) entra in comunicazione con numerosi altri gruppi di ricerca genetica tramite siti mondiali creati proprio per individuare via rete pazienti con malattie genetiche rare e confrontare i dati.

“In questo modo abbiamo identificato in poco tempo altri 20 pazienti sparsi tra gli Stati Uniti, la Francia e l'Olanda e stiamo approfondendo le caratteristiche e la reale frequenza della malattia” prosegue il prof. Guerrini che sottolinea come l'importanza dello studio sia stato proprio quello di scoprire “una nuova malattia causata dalla mutazione in una delle due copie del gene ATP6V1A che ogni individuo possiede. Una malattia meno rara di quanto inizialmente noi pensassimo e probabilmente non scoperta prima perché la mutazione di entrambe le copie del gene causa un'altra malattia. Quindi chi trovava una mutazione in una sola copia non sapeva come considerarla”.

L'eccezionale risultato è destinato ad avere importanti ricadute per i pazienti sia nell'ambito della diagnostica di laboratorio che per la consulenza genetica delle famiglie (le mutazioni del gene ATP6V1A sono *de novo*, quindi non ereditate), sia, nel lungo termine, in relazione a eventuali prospettive farmacologiche (anche se in questo caso il danno avviene durante lo sviluppo del cervello).

Infine da sottolineare il valore aggiunto costituito dalla presenza dei team italiani in un contesto europeo quale è Desire, che ha consentito la comunicazione con gruppi leader della ricerca nel mondo. Un vantaggio che si è tradotto in un'immediata ricaduta per i bambini in cura a Firenze, la possibilità di effettuare diagnosi anche su malattie sconosciute.