



*Lo studio multicentrico dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù ha coinvolto 5 pazienti in 3 Paesi. I risultati sono stati pubblicati sulla rivista Nature Communications*



Roma, 12 dicembre 2022 - Una nuova malattia ultra rara finora senza diagnosi, caratterizzata nei casi più gravi da microcefalia, atrofia cerebrale e anomalie scheletriche. È stata identificata dai ricercatori dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù nell'ambito di uno studio multicentrico che ha coinvolto 5 pazienti in 3 Paesi (Italia, Francia e Stati Uniti). I ricercatori hanno individuato le cause della malattia nelle mutazioni del gene ARF e ne hanno studiato l'impatto sullo sviluppo embrionale attraverso l'uso del modello sperimentale zebrafish. I risultati sono stati pubblicati sulla rivista scientifica [Nature Communications](#).

Lo studio ha coinvolto cinque pazienti reclutati a livello multicentrico ed è stato finanziato dal programma "Pazienti senza diagnosi" della Fondazione Bambino

Gesù, dal Ministero della Salute e dal Ministero dell'Università e della Ricerca. I ricercatori hanno identificato le mutazioni del gene ARF3 quali responsabili della malattia. Si tratta di un gene precedentemente non associato a disordini dello sviluppo.

La ricerca è stata coordinata dal dott. Marco Tartaglia, responsabile dell'Area di ricerca Genetica e malattie rare dell'Ospedale, in sinergia con la dott.ssa Antonella Lauri, giovane PI del programma europeo "Marie Skłodowska Curie", e ha coinvolto gli enti di 3 Paesi (Italia, Francia e Stati Uniti).

I ricercatori hanno studiato l'impatto delle singole mutazioni del gene implicato nel pesce d'acqua dolce zebrafish (pesce zebrato) che condivide più del 70% di omologia con i geni dell'uomo. Questi piccoli pesci hanno inoltre la caratteristica di essere trasparenti nelle prime fasi dello sviluppo. Ciò permette di studiare con tecniche ad alta risoluzione e in poco tempo i processi dello sviluppo embrionale e le alterazioni tessuto-specifiche, altrimenti difficilmente accessibili ed esplorabili.

Grazie all'impiego di sistemi cellulari e degli zebrafish è stato possibile comprendere il meccanismo di azione delle diverse mutazioni implicate in questa malattia. Si è dimostrato anche che le mutazioni hanno un impatto deleterio sia sulla funzionalità della proteina codificata dal gene mutato, sia sulla normale attività dell'apparato del Golgi, un organulo presente nelle cellule che ha un ruolo chiave nella gestione dei flussi di traffico dentro e fuori le cellule.

Le analisi molecolari e con microscopia ad alta risoluzione condotte sugli embrioni di zebrafish hanno permesso ai ricercatori di rivelare perturbazioni della proliferazione e una maggiore mortalità delle cellule staminali durante lo sviluppo del cervello, contribuendo così a chiarire i meccanismi alla base della microcefalia riscontrata nei pazienti.

“Lo

studio ha confermato l'importanza dell'integrità funzionale dell'apparato del Golgi nel regolare i processi dello sviluppo del cervello - spiega Marco Tartaglia - È stato quindi possibile assegnare questa malattia al gruppo delle cosiddette 'golgipatie', cioè alle malattie causate dal malfunzionamento dell'apparato del Golgi".

Secondo

Bruno Dallapiccola, Direttore Scientifico dell'ospedale pediatrico "grazie alla scoperta delle mutazioni del gene ARF3 abbiamo adesso dei biomarcatori che oltre a identificare la patologia consentendone la diagnosi, offrono potenziali bersagli di terapie mirate future".