



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



Padova,

10 gennaio 2023 - 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

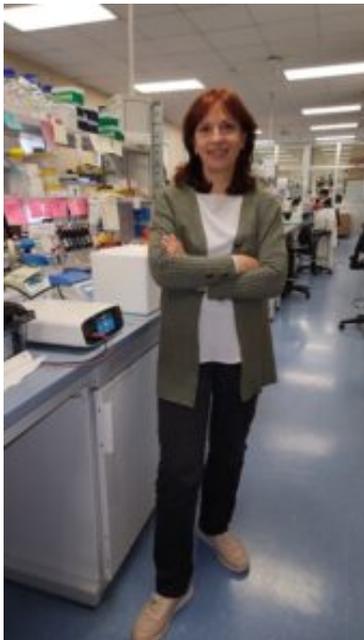
di condizioni quali la malattia di Alzheimer, la malattia di Parkinson, le malattie del motoneurone e la malattia di Huntington. Tali malattie hanno manifestazioni cliniche diverse, che vanno da alterazioni cognitive a disturbi psichiatrici e problemi motori, e ciò risulta dal funzionamento alterato 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.



*Prof.ssa Maria Pennuto*

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 a 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.