

## Comunicato stampa

### PLIN4 - Identificato un nuovo gene causativo di una forma rara di miopatia vacuolare distale

“Nel laboratorio di Biologia della Cellula Muscolare, dell’U. O. C. Neurologia IV diretta dal dott. Renato Mantegazza, abbiamo di recente identificato un nuovo gene causativo di una forma rara di miopatia vacuolare distale. Si tratta di un lungo lavoro,” **dice la dott.ssa Alessandra Ruggieri, biologa ricercatrice dell’Istituto Besta,**” svolto in collaborazione con tutti i colleghi del laboratorio facente capo alla dott.ssa Marina Mora, avvalendosi di partners internazionali. Il risultato di questo lavoro è stato recentemente pubblicato su Acta Neuropathologica (“ Multiomic elucidation of a coding 99-mer repeat-expansion skeletal muscle disease”). Si tratta di una patologia rara, identificata al momento in una estesa famiglia con più generazioni studiate, nella quale l’esordio della sintomatologia si manifesta tra i 30 e i 40 anni, come miopatia distale che evolve nel tempo arrivando a coinvolgere i muscoli prossimali. La muscolatura oculare e facciale di solito viene risparmiata, così come il muscolo cardiaco e i muscoli respiratori. La progressione è lenta, ma 10-20 anni dopo l’esordio della malattia i pazienti sono invalidi e costretti all’utilizzo della sedia a rotelle.

A causa della peculiarità della mutazione presente, l’identificazione è stata possibile solo grazie ad un approccio multi-omico e all’utilizzo di tecnologie all’avanguardia”. Questo lavoro, oltre all’identificazione di un nuovo gene delle malattie muscolari, evidenzia un meccanismo patogenetico muscolare che è sicuramente sotteso ad altre miopatie vacuolari e da accumulo. Il laboratorio, ora sotto la guida del dott. Lorenzo Maggi,-per pensionamento della dott.ssa Marina Mora-, si prefigge di approfondire le basi molecolari tramite studi in vitro ed in vivo, utilizzando come modello animale zebrafish. Si tratta di una sequenza di 99 nucleotidi che risulta identicamente ripetuta per 9 volte in più rispetto alla sequenza canonica, nei pazienti affetti da questa miopatia vacuolare. Questa ripetizione codificante, causa l’espansione di un dominio anfipatico presente in una proteina appartenente alla famiglia delle Perilipine, la Perilipina-4, dominio che ha caratteristiche strutturali del tutto simili a quelli presenti nell’  $\alpha$ -synucleina (responsabile della malattia di Parkinson) e nelle apolipoproteine (tra le quali ApoE implicata nella formazione di beta amiloidi nei pazienti con Alzheimer).“Il percorso per arrivare all’identificazione di questo gene ha avuto una svolta grazie all’osservazione della correlazione tra la severità del fenotipo e la positività all’interno dei vacuoli autofagici nelle biopsie muscolari dei pazienti, di un anticorpo che riconosce le proteine ubiquitinate”, **spiega la dott.ssa Alessandra Ruggieri,** “Da qui, l’idea di andare a studiare esattamente questi vacuoli ed il loro contenuto, tramite microdissezione laser e successiva

spettroscopia di massa, il tutto reso possibile da una collaborazione internazionale con il laboratorio del dott. Rudolf Kley dell'Università di Bochum. Con i dati acquisiti e analizzati, è stato possibile interpretare in maniera corretta i dati di genomica (whole genome sequencing ed RNA sequencing) che erano disponibili per i pazienti e che erano stati ottenuti grazie ad una collaborazione con il Sick Children Hospital di Toronto presso il laboratorio del dott. Berge Minassian, in cui ho lavorato per cinque anni, e del dott. James Dowling". **E' stato così identificato come responsabile di questa miopatia vacuolare il gene *PLIN4*, codificante per Perilipina-4.** La conferma della esatta sequenza ripetuta è stata possibile solo grazie al sequenziamento SMRT long-read sequencing Oxford Nanopore ottenuto presso il Garvan Institute of Medical Research di Darlinghurst, che ha potuto superare il problema della ripetitività della regione espansa. Lo studio di questa mutazione e della sua possibile azione sulla struttura della proteina, unitamente all'approfondimento dell'aspetto autofagico della miopatia, ha portato a formulare il possibile meccanismo patogenetico, cioè l'aggregazione della proteina mutata con conseguente attivazione dell'aggrefagia (il meccanismo di eliminazione degli aggregati proteici attraverso vacuoli autofagici) e formazione, nel tempo, di un eccesso di vacuoli con conseguente alterazione della struttura e della funzionalità del muscolo.

**Qui di seguito il link allo studio pubblicato**

**<https://link.springer.com/article/10.1007/s00401-020-02164-4>**

**Ufficio stampa Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Carlo Besta  
tel 3389282504 email: [cinziaboschiero@istituto-besta.it](mailto:cinziaboschiero@istituto-besta.it)**