



Milano, 17 dicembre 2015 – Un gruppo di ricercatori dell'IRCCS Ospedale San Raffaele, una delle 18 strutture di eccellenza del Gruppo Ospedaliero San Donato, coordinati dal dott. Luca Rampoldi, capo dell'Unità di Genetica molecolare delle malattie renali, ha individuato l'enzima che permette il rilascio dell'uromodulina, una proteina prodotta dai reni e presente in abbondanza nelle urine in condizioni fisiologiche, che può essere associata a malattie renali e ipertensione. La ricerca è stata finanziata principalmente da Telethon.

Da anni il gruppo di ricerca studia l'uromodulina, in primo luogo perché difetti nel gene che codifica questa proteina possono provocare una rara malattia cistica renale e, in secondo luogo, perché recentemente i ricercatori hanno scoperto che i livelli di espressione dell'uromodulina, in gran parte determinati da specifiche varianti genetiche, hanno un ruolo importante anche come fattore di rischio per alcune malattie comuni come la malattia renale cronica e l'ipertensione arteriosa. Tuttavia non era ancora chiaro il meccanismo con cui le cellule del tubulo renale rilasciano tale proteina nelle urine.

Nello studio appena pubblicato, attraverso un complesso lavoro che ha combinato studi in modelli cellulari e murini, gli scienziati hanno testato vari enzimi e individuato che è la proteasi epsina a "tagliare" l'uromodulina. Il taglio avviene in un punto preciso e ne consente non solo il rilascio ma anche l'associazione in filamenti, perché attiva una regione specifica di questa proteina, chiamata zona pellucida. Tale regione è presente in varie proteine implicate in processi biologici molto diversi, tra cui la fecondazione, l'udito o l'olfatto.

“Il meccanismo di formazione e taglio di tali filamenti è comune alla biologia di molte proteine. La nostra

scoperta può essere utile dunque per indagare ulteriormente il ruolo biologico e patologico dell'uromodulina e per cercare di capire se l'epsina ha un ruolo nel rilascio di altre proteine con dominio zona pellucida", spiega Luca Rampoldi.

Lo studio è stato pubblicato su *eLife*, una prestigiosa rivista scientifica fondata da Randy Schekman, premio Nobel per la medicina 2013, che ha l'obiettivo di diffondere le scoperte più innovative in varie branche della biologia e della medicina.

Il lavoro si è avvalso di diverse collaborazioni, tra cui quella con il team di biologia strutturale del prof. Luca Jovine (Istituto Karolinska di Stoccolma) e quelle con l'Università di Zurigo e Losanna e con il Lerner Institute di Cleveland.

*Questo studio è stato possibile grazie ai finanziamenti di Fondazione Telethon e del Ministero della Salute italiano.*

### **The serine protease hepsin mediates urinary secretion and polymerisation of Zona Pellucida domain protein uromodulin – *eLife***

Martina Brunati<sup>1</sup>, Simone Perucca<sup>1</sup>, Ling Han<sup>2</sup>, Angela Cattaneo<sup>1,3</sup>, Francesco Consolato<sup>1</sup>, Annapaola Andolfo<sup>4</sup>, Céline Schaeffer<sup>1</sup>, Eric Olinger<sup>5</sup>, Jianhao Peng<sup>6</sup>, Sara Santambrogio<sup>1</sup>, Romain Perrier<sup>7</sup>, Shuo Li<sup>6</sup>, Marcel Bokhove<sup>2</sup>, Angela Bachi<sup>1,3</sup>, Edith Hummler<sup>7</sup>, Olivier Devuyst<sup>5</sup>, Qingyu Wu<sup>6</sup>, Luca Jovine<sup>2</sup>, Luca Rampoldi<sup>1</sup>

1. *Division of Genetics and Cell Biology, San Raffaele Scientific Institute, I-20132 Milan, Italy;*
2. *Department of Biosciences and Nutrition & Center for Innovative Medicine, Karolinska Institutet, SE-141 83 Huddinge, Sweden;*
3. *Functional Proteomics, FIRC Institute of Molecular Oncology, I-20139 Milan, Italy;*
4. *Protein Microsequencing Facility, San Raffaele Scientific Institute, I-20132 Milan, Italy;*
5. *Institute of Physiology, Zurich Center for Integrative Human Physiology, University of Zurich, CH-8057 Zurich, Switzerland;*
6. *Department of Molecular Cardiology, Lerner Research Institute, Cleveland, Ohio 44195, USA;*
7. *Department of Pharmacology and Toxicology, University of Lausanne, CH-1005 Lausanne, Switzerland.*

*fonte: ufficio stampa*