



*Sull'American Journal of Human Genetics i risultati di uno studio dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù con l'Istituto Superiore di Sanità*



Roma, 12 settembre 2019 - Un nuovo meccanismo alla base dell'invecchiamento precoce è stato scoperto dall'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità, nell'ambito di uno studio internazionale condotto su 13 pazienti affetti da una grave malattia rara. I risultati della ricerca, durata oltre 4 anni, sono stati pubblicati sul numero di settembre della rivista scientifica *American Journal of Human Genetics*.

Clinici e ricercatori, coordinati dal responsabile dell'area di ricerca "Genetica e Malattie Rare" del Bambino Gesù, Marco Tartaglia, hanno individuato nel cattivo funzionamento di una proteina, fondamentale per la compattazione del DNA, la causa della ridotta capacità di proliferazione delle cellule e del loro invecchiamento accelerato ("senescenza replicativa"). Lo studio rientra nel programma strategico sulla genomica delle malattie rare e orfane di diagnosi promosso dall'Ospedale pediatrico della Santa Sede, finanziato dalla Fondazione Bambino Gesù Onlus e dal Ministero della Salute.

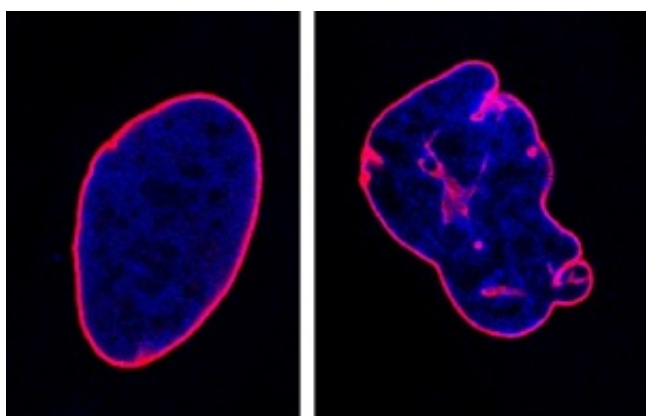


Fig. 1

La malattia studiata dai ricercatori è una rara sindrome dello sviluppo caratterizzata da deficit cognitivo, la cui causa è stata recentemente individuata nella mutazione del gene HIST1H1E, il gene che fornisce alle cellule le informazioni per produrre una delle proteine note come istoni – in particolare l'istone H1.4 – responsabili della corretta organizzazione strutturale del DNA. Lo studio del Bambino Gesù descrive 13 nuovi casi con mutazioni del gene HIST1H1E, evidenziando in questi pazienti la presenza di un quadro di invecchiamento precoce precedentemente non rilevato.

Gli istoni sono infatti fondamentali per la compattazione o avvolgimento del DNA, una caratteristica dinamica del nostro genoma funzionale alla corretta organizzazione del DNA nelle cellule, alla corretta distribuzione dei cromosomi durante la divisione delle stesse e alla corretta modulazione dell'espressione genica.

La ricerca ha permesso di verificare come le mutazioni che colpiscono questo gene HIST1H1E producono un istone 'difettoso', non più in grado di favorire la corretta compattazione del DNA. Tale alterazione del processo di compattazione o rimodellamento si ripercuote sulla funzionalità cellulare e causa la cosiddetta "senescenza replicativa". Infatti, le cellule dei pazienti mostrano una ridotta capacità di proliferazione e un 'invecchiamento' accelerato. Questi aspetti cellulari si associano a un quadro clinico di invecchiamento precoce dei pazienti affetti da questa malattia.

“La scoperta del meccanismo patogenico alla base di questa malattia - spiega il prof. Marco Tartaglia - e della sua correlazione con i processi di senescenza cellulare, può avere ricadute di più ampio respiro sulla comprensione dei meccanismi di invecchiamento in generale e fornire le basi per avviare programmi di ricerca dedicati”.

“Questi risultati e questi studi sono il frutto del programma di ricerca strategico dell'Ospedale dedicato ai pazienti affetti da malattie 'orfane' di diagnosi. Grazie all'applicazione delle nuove tecnologie di sequenziamento del genoma, infatti, siamo riusciti in pochi anni a scoprire più di 25 nuovi geni-malattia e a descrivere diverse malattie genetiche in precedenza non conosciute. Proprio a partire da queste scoperte, abbiamo potuto studiare e comprendere i meccanismi cellulari alla base di queste malattie. Questi importanti risultati hanno una ricaduta immediata nella pratica clinica e rappresentano il punto di partenza di ricerche dirette a esplorare e sviluppare possibili approcci terapeutici di precisione”.

*Fig. 1: la figura mostra l'alterata morfologia del nucleo delle cellule di un paziente con mutazione nel gene HIST1H1E (destra) confrontata con quella di un individuo non affetto (sinistra). In particolare, l'analisi in microscopia confocale condotta con sonde fluorescenti specifiche per una proteina della membrana del nucleo (lamina A/C) (in rosso) e colorazione DAPI specifica per colorare il DNA (in blu) mette in evidenza come la forma del nucleo, normalmente arrotondata o leggermente allungata, si distorca a formare strutture chiamate "bolle", tipiche delle cellule di pazienti con sindromi da invecchiamento accelerato*