

Padova, 25 giugno 2019

LO STUDIO DELLE MALATTIE GENETICHE DEL FEGATO AIUTA A CAPIRE COME INTERVENIRE SU QUELLE EPATICHE PIÙ COMUNI

Attraverso lo studio dei meccanismi patogenetici delle forme genetiche di malattie epatiche che colpiscono le vie biliari si sono ottenute informazioni fondamentali per capire la fisiopatologia di malattie acquisite e più comuni e quindi promuovere una nuova generazione di trattamenti

Le malattie genetiche e congenite del fegato, specie quelle che colpiscono le vie biliari e conosciute come colangiopatie, sono patologie a rara incidenza e fino a pochi anni fa anche poco studiate. Negli ultimi anni sono diventate oggetto di un crescente interesse che ha generato nuove conoscenze sinora mai sistematizzate in modo da ricavarne una visione unificata.

Da tempo il Dipartimento di Medicina Molecolare dell'Università di Padova collabora su questi temi con il gruppo di ricerca di Mario Strazzabosco, direttore del Laboratorio di Epatologia Traslazionale al Liver Center della Yale University School of Medicine in America. I [risultati di questi studi congiunti](#) e le loro implicazioni sono stati pubblicati sulla prestigiosa rivista «**Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**».



Da sx Massimiliano Cadamuro - Valeria Mariotti e Luca Fabris

[L'articolo](#) che ha tra gli autori **Luca Fabris**, **Massimiliano Cadamuro** e **Valeria Mariotti** del **Dipartimento di Medicina Molecolare (DMM)** dell'**Università di Padova**, **Mario Strazzabosco** della Yale University, e **Jesus Banales**, ricercatore del Bionostia Health Research Institute dell'Università spagnola di San Sebastian, dimostra come dallo studio della fisiopatologia di malattie causate da un singolo difetto genetico possano derivare informazioni cruciali e possibili *target* terapeutici di rilevanza anche per le malattie epatiche acquisite e più comuni, di natura infettiva, immunologica o tossico-farmacologica.

Questo approccio è un esempio della consolidata vocazione del DMM verso la medicina traslazionale (ovverossia quel tipo di ricerca medica che sviluppa nel laboratorio soluzioni applicabili ai pazienti), e verso l'internazionalizzazione. Inoltre dimostra l'importanza del ruolo svolto dal

“*physican scientist*” (il medico che è in grado di collaborare fianco a fianco con il ricercatore di base e facilitare la traslazione clinica di queste scoperte) nella progressione delle conoscenze mediche.

«Da anni studiamo malattie poco note, ma rilevanti, perché orfane di trattamento e perché colpiscono bambini e giovani adulti. Alcune di queste malattie possono evolvere verso la cirrosi ed il tumore epatico. Le malattie colestatiche e delle vie biliari contano per più del 70% dei trapianti effettuati in età pediatrica e per il 20% circa di quelli effettuati in età adulta. Molti pazienti, purtroppo, non arrivano al trapianto - **dice Luca Fabris**, prima firma dell’articolo e coautore di molti degli studi citati -. Nell’articolo abbiamo focalizzato l’attenzione su quattro patologie (il fegato policistico, la sindrome di Alagille, la fibrosi epatica congenita e la epatopatia da fibrosi cistica), anche se il range dei nostri studi vertono su altre condizioni simili - dalle colestasi intraepatiche progressive all’atresia delle vie biliari. Queste patologie sono causate da mutazioni genetiche che colpiscono proteine espresse sulla membrana delle cellule dei dotti biliari, come le policistine e la fibrocistina, capaci di controllare importanti funzioni della cellula epiteliale, come la proliferazione cellulare o la secrezione di mediatori dell’infiammazione. La perturbazione di queste attività indotta dall’espressione di una proteina mutata e malfunzionante, porta da un lato ad una crescita esuberante delle strutture biliari che vanno a formare delle cisti che possono raggiungere dimensioni anche superiori ai 15 cm all’interno del fegato, dall’altro richiamare cellule endoteliali e cellule infiammatorie, con sviluppo di vasi sanguigni, infiammazione e fibrosi, che sono processi stereotipati con i quali le malattie epatiche croniche progrediscono verso la cirrosi e il cancro. Rivedere in maniera sistematica molti dei nostri lavori eseguiti in questi anni – **continua Fabris** - all’interfaccia tra clinica e laboratorio mi ha fatto pensare, con un poco di disagio, a come stia diventando sempre più profonda la demarcazione dei rispettivi ruoli di medico e dello scienziato: il medico, sempre più immerso nella gestione clinica quotidiana, si è impossessato della parte più prettamente pratica, col risultato che la figura del “*physician scientist*” si sta estinguendo».

Al contrario il DMM ha sempre perseguito sin dalla sua fondazione, nel rispetto della vocazione verticale che ha ispirato il Prof. Giorgio Palù quando lo ha fondato, una sinergia tra la clinica ed il laboratorio. La risorsa cruciale dello stesso dipartimento è stata poi la costante attenzione rivolta all’internalizzazione, come dimostrato dal rapporto con la Yale University, e con altre prestigiose Università, come Harvard e Ulm, da anni *partner* vicini al DMM.

«L’epatologia ha fatto passi da gigante e siamo ora in grado di prevenire e curare molte delle principali malattie epatiche. Tuttavia, le malattie colestatiche e delle vie biliari rappresentano ancora un mistero, che si traduce nell’assenza di terapie curative – **sottolinea Mario Strazzabosco** – e queste malattie rimangono tra le principali “unmet needs” dell’epatologia. Anni fa, abbiamo fatto la scommessa che andando a



Da sx Romina Fiorotto e Mario Strazzabosco Yale University

cercare i meccanismi fisiopatologici di malattie colestatiche rare e geneticamente determinate, avremmo potuto ricavare informazioni rilevanti in senso generale, in quanto potevamo controllare meglio le condizioni sperimentali e quindi amplificare il guadagno di informazioni. Abbiamo anche investito nel generare modelli cellulari, come le “induced pluripotent stem cells” e gli “organoidi” che ci hanno consentito di lavorare con cellule facilmente derivabili dai pazienti stessi. Questo approccio ci ha ripagato, e come sottolineiamo nel lavoro appena pubblicato, ci ha consentito di avvicinarci di più alla comprensione di come il fegato reagisce a certi tipi di danno e come “ripara le ferite” ed eventualmente rigenera. Questo ha portato all’identificazione di una serie di possibili bersagli molecolari, che potrebbero un domani divenire “azionabili”, che poi significa sfruttabili ai fini terapeutici, se così posso tradurne il concetto. È stato un viaggio interessantissimo - **continua Mario Strazzabosco** - ma originato sempre da osservazioni cliniche fatte di persona, da me o da Luca, su pazienti affetti da queste malattie, e che ricevevano un trapianto o venivano studiati per un trapianto. Questo lavoro è un esempio che si presta ad alcune considerazioni di sistema: infatti parla di epatologia molecolare e traslazionale, del ruolo dei reparti e dei dipartimenti accademici nella generazione di conoscenze, nell’innovazione e nella scoperta di nuove vie e soluzioni. Viene riaffermato con forza il ruolo chiave nelle moderne università di ricerca del *physician scientist*».

L’approccio utilizzato in questo studio mira a sviluppare una particolare e specifica attenzione alle malattie epatiche difficili da diagnosticare di cui il DMM si sta facendo portavoce anche in un ambito più prettamente clinico.

Titolo: “*Pathobiology of inherited biliary diseases: a roadmap to understand acquired liver diseases*”, Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology (2019)

Link alla ricerca: <https://www.nature.com/articles/s41575-019-0156-4>

Autori: **Luca Fabris**, Department of Molecular Medicine, University of Padova, Italy; **Romina Fiorotto**, Liver Center, Department of Medicine, Yale University, New Haven, CT, USA; **Carlo Spirli**, Liver Center, Department of Medicine, Yale University, New Haven, CT, USA; **Massimiliano Cadamuro**, Department of Molecular Medicine, University of Padova, Italy; **Valeria Mariotti**, Department of Molecular Medicine, University of Padova, Italy; **Maria J. Perugorria**, Department of Liver and Gastrointestinal Diseases, Biodonostia Health Research, Institute, Donostia University Hospital, University of the Basque Country (UPV/EHU), San Sebastian, Spain; **Jesus M. Banales**, Department of Liver and Gastrointestinal Diseases, Biodonostia Health Research, Institute, Donostia University Hospital, University of the Basque Country (UPV/EHU), San Sebastian, Spain; **Mario Strazzabosco**, Liver Center, Department of Medicine, Yale University, New Haven, CT, USA.