



## **Amiloidosi cardiaca: per la prima volta analisi ad alta risoluzione degli aggregati amiloidi**

Su *Nature Communication* i risultati della prima analisi ad alta risoluzione di campioni *ex vivo* di aggregati amiloidi, i depositi anomali di proteine coinvolti in gravi patologie quali Alzheimer, Parkinson e amiloidosi cardiaca. Grazie alla **tecnica di assoluta avanguardia** disponibile in Italia **solo nel Laboratorio di Crio-microscopia Elettronica dell'Università degli Studi di Milano** si è raggiunto il dettaglio molecolare del decimilionesimo di millimetro.

**20 marzo 2019.** Nel Laboratorio di Crio-microscopia Elettronica del Centro di Ricerca Pediatrica Romeo ed Enrica Invernizzi presso il Dipartimento di Bioscienze dell'Università degli Studi di Milano è stato portato a termine il **primo lavoro condotto utilizzando l'unico microscopio elettronico a crio temperature per studi in singola particella presente in Italia, acquisito dalla Statale nel 2017 con il fondamentale supporto della Fondazione Romeo ed Enrica Invernizzi.**

Lo studio, pubblicato sulla prestigiosa rivista *Nature Communications* (Swuec et al. DOI: 10.1038/s41467-019-09133-w), e presentato da Stefano Ricagno, Carlo Camilloni, Martino Bolognesi e collaboratori (Dipartimento di Bioscienze, Università Statale di Milano), ha **riguardato l'analisi ad alta risoluzione di fibrille amiloidi tossiche** coinvolte in una patologia spesso fatale, la **amiloidosi cardiaca**.

Le fibrille amiloidi sono depositi di proteine che, prodotte in misura anomala (da cellule del midollo osseo nel caso considerato), si localizzano in organi vitali e sono alla base di numerose e gravi patologie, come le malattie di Alzheimer e di Parkinson, o la amiloidosi cardiaca quando le fibrille proteiche si depositano nel cuore.

Servendosi delle tecniche di crio-microscopia elettronica, gli scienziati della Statale hanno condotto **l'analisi ad alta risoluzione della struttura tridimensionale di fibrille amiloidi** tossiche, dovute a catene leggere di una immunoglobulina. Allo studio hanno partecipato anche ricercatori del Centro per lo Studio delle Amiloidosi Sistemiche, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo e Università di Pavia, che hanno estratto e preparato le fibrille per l'analisi direttamente dal cuore un paziente affetto da una grave forma di cardiomiopatia amiloide (Fig.1-A)

La struttura ottenuta **descrive per la prima volta il dettaglio dell'organizzazione tridimensionale di queste fibrille particolarmente pericolose per la salute umana**. Ciascuna fibrilla *in vivo* si estende, con struttura elicoidale e regolare, per qualche decimillesimo di millimetro (Fig.2 B); **il dettaglio molecolare che si riesce a raggiungere con il crio-microscopio** permette di distinguere gli amminoacidi componenti la proteina fibrillare, **raggiungendo quindi una risoluzione prossima al decimilionesimo di millimetro**. Nel caso esaminato, la struttura portante della fibrilla è inaspettatamente costituita da una sola porzione della catena proteica e coinvolge migliaia di copie della stessa che, ripetendosi in maniera ordinata, formano una lunga struttura elicoidale (Fig.1-C).



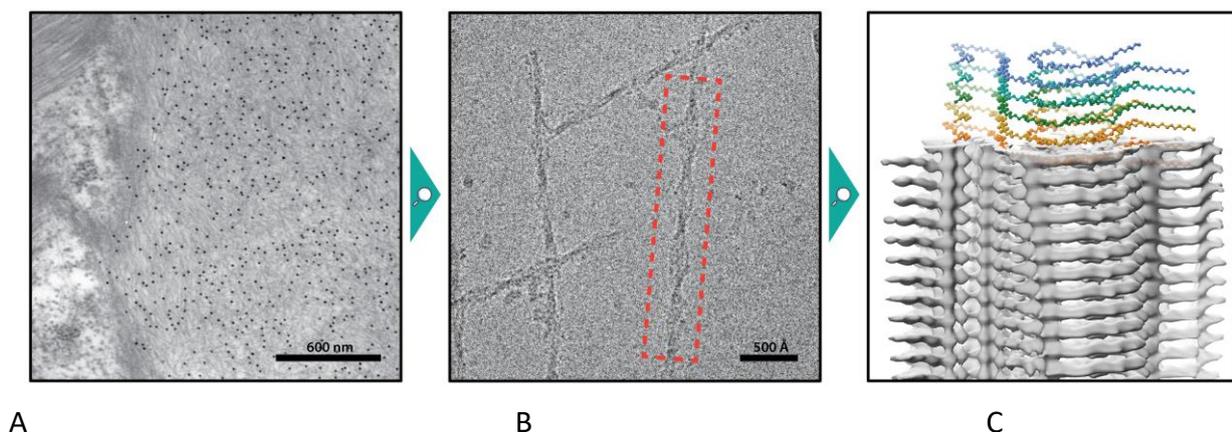
# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

La conoscenza della struttura fibrillare suggerisce attraverso quali meccanismi i depositi patologici crescano a scapito della forma fisiologica non tossica delle catene immunoglobuliniche. In prospettiva, la comprensione dei meccanismi di fibrillogenesi **potrà guidare lo sviluppo di molecole che prevengano l'aggregazione amiloide, con evidenti implicazioni terapeutiche.**

L'analisi ad alta risoluzione della struttura di aggregati amiloidi è una tecnica di assoluta avanguardia, resa possibile da poco più di un anno, a livello mondiale, grazie ai progressi della microscopia elettronica a crio-temperature, la cui rilevanza è testimoniata dal **Premio Nobel per la Chimica conferito nel 2017.**

Ad oggi tale tecnica è disponibile in Italia solo nel **Laboratorio di Crio-microscopia Elettronica del Centro di Ricerca Pediatrica Romeo ed Enrica Invernizzi presso il Dipartimento di Bioscienze dell'Università degli Studi di Milano**, dove dal 2017 è installato un Talos Arctica 200 kV FEG, dotato di direct electron detector Falcon 3EC (ThermoFisher Scientific - FEI); lo strumento è accessibile per studi e indagini a laboratori di ricerca, interni ed esterni all'Ateneo, nell'ambito della biochimica, della biologia molecolare, della biofisica, della genetica, della virologia e dell'immunologia.

**Fig.1** (da sinistra a destra A, B, C) Immagine di immuno-microscopia elettronica (x6000) del tessuto cardiaco affetto da amiloidosi (i puntini neri identificano le fibrille amiloidi depositate); a maggiore ingrandimento e tramite crio-microscopia elettronica, ciascuna fibrilla (rettangolo rosso tratteggiato) appare come una struttura elicoidale allungata; a 4 Å di risoluzione la struttura ripetitiva della fibrilla appare evidente e permette di interpretare ciascun componente con un modello molecolare della catena immunoglobulinica analizzata (in colore).





# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO