

Formazione

Laureata in Scienze Biologiche presso l'Università di Modena nel 1975.

1978 Specializzazione in Biochimica e Chimica Clinica presso l'Università di Parma.

1984 Specializzazione in Scienza dell'Alimentazione presso Università di Modena.

1980-84 Borsista (Istituto di Patologia Generale, Università di Modena).

1984-87 Assistente Tecnico del Laboratorio di biochimica delle lipoproteine (Istituto di Patologia Generale, Università di Modena).

1987-98 Funzionario Tecnico nello stesso laboratorio (Dipartimento di Scienze Biomediche-Sezione Patologia generale, Università di Modena).

1998-2010 Professore Associato di Patologia Generale (Facoltà di Farmacia), Università di Modena e Reggio Emilia.

2010-ad oggi Professore straordinario di Patologia Generale (ex-Facoltà di Farmacia), Dipartimento di Scienze della Vita, Università di Modena e Reggio Emilia
Esperienze di Ricerca e Sviluppo

Principali aree di ricerca

Dalla fine degli anni '70 ad oggi i principali temi di ricerca hanno riguardato il metabolismo dei lipidi e lipoproteine nell'uomo ed in modelli animali. Le principali tematiche sono state: i) la biochimica e fisiopatologia delle lipoproteine plasmatiche; ii) la genetica e la patologia molecolare di malattie ereditarie del metabolismo delle lipoproteine plasmatiche e del colesterolo.

BIOCHIMICA E FISIOPATOLOGIA DELLE LIPOPROTEINE PLASMATICHE

1) Metabolismo dei lipidi e lipoproteine plasmatici in modelli animali (1977-1982).

Lo studio del metabolismo dei lipidi e delle lipoproteine, ha riguardato specificatamente: i) la regolazione della sintesi di colesterolo nel fegato e ii) le alterazioni strutturali e di composizione chimica delle lipoproteine plasmatiche. Questi aspetti sono stati investigati "in vitro" utilizzando cellule epatiche in coltura ed "in vivo" in modelli animali (ratto e coniglio) con ipotiroidismo indotto sperimentalmente o trattati con diverse manipolazioni dietetiche. Questi studi hanno consentito di chiarire: a) il ruolo del colesterolo, di altri steroli e di alcuni acidi biliari sulla sintesi epatica del colesterolo; b) le alterazioni delle lipoproteine plasmatiche in condizioni patologiche sperimentali paragonabili a quelle che si osservano nelle corrispondenti patologie umane. (Atherosclerosis 28: 369-87, 1977; Exp. Mol. Pathol. 30:434-448, 1979; Metabolism 28: 843-850, 1979; Atherosclerosis 45: 221-234, 1982).

2) Alterazioni delle lipoproteine plasmatiche nella sindrome nefrosica nell'uomo e nel ratto (1983-1986).

Questa serie di studi ha consentito di definire il profilo delle lipoproteine plasmatiche caratteristiche della sindrome nefrosica dell'uomo e di stabilire le correlazioni tra le alterazioni

lipoproteiche, l'albuminuria ed i livelli plasmatici di albumina. Alcuni dei meccanismi ipotizzati essere alla base delle alterazioni lipoproteiche nell'uomo sono stati verificati sia in ratti con sindrome nefrosica indotta da puromicina o adriamicina sia in ratti con sindrome nefrosica spontanea. Utilizzando questi modelli si è stabilito che la aumentata lipogenesi epatica e l'aumentata sintesi e secrezione di specifiche apolipoproteine rappresentano un meccanismo compensatorio della perdita di proteine plasmatiche nelle urine. (Exp. Mol. Pathol. 39: 282-299, 1983; Atherosclerosis 50: 209-221, 1984; Ibidem 56: 189-198, 1985; Biochim. Biophys. Acta 868: 51-61, 1986; J. Lipid Res. 32: 1675-1687, 1991)

3) Sintesi e secrezione delle lipoproteine nel fegato ed in tessuti extra-epatici nel modello animale del pollo (1986-1997).

Questa serie di studi è stata focalizzata sulla regolazione della produzione di apolipoproteina A-I (apo A-I) ed apolipoproteina B (apo B) in un nuovo modello animale, il pollo. La scelta di questo modello si è basata sul fatto che il sistema di trasporto dei lipidi nel plasma è meno complesso rispetto a quello dei mammiferi. Queste ricerche hanno consentito di raggiungere tre importanti risultati: i) la clonazione del gene della apo A-I e la osservazione che questa apolipoproteina è espressa anche in tessuti extra-epatici in cui svolge un ruolo nel differenziamento e nella riparazione; ii) la dimostrazione della presenza nel plasma del pollo di una unica forma di apo B (l'apoB-100) che a differenza dell'uomo è sintetizzata sia nel fegato che nell'intestino; iii) la prima dimostrazione che il rene è una sede di sintesi di apo B che viene secreta come componente di lipoproteine. (Gene 42: 209-214, 1986; Ibidem 60: 39-46, 1987; J. Lipid Res. 30: 9-22, 1989; Ibidem 31: 417-427, 1990; J. Biol. Chem. 266: 7714-7720, 1991; Dev. Biol. 153: 102-114, 1992; J. Lipid Res. 35: 2019-2031, 1994; Ibidem 37: 493-507, 1996; Ibidem 39: 731-743, 1998)

4) Perossidazione lipidica delle lipoproteine a bassa densità (LDL) (1998-1999).

Questi studi hanno analizzato il processo di ossidazione delle LDL umane in varie condizioni sperimentali. In particolare è stato studiato l'effetto protettivo di glicosaminoglicani di diversa natura nei confronti della ossidazione delle LDL. I risultati hanno indicato che l'interazione LDL-glicosaminoglicani, che avviene nella parete arteriosa, può rappresentare un meccanismo anti-aterogeno. (J. Chromatogr B Biomed. Sci. Appl. 713:433-437, 1998; J. Biochem. 125:297-304, 1999; Biochimie 81:955-963;1999)

GENETICA E PATOLOGIA MOLECOLARE DI DISORDINI EREDITARI DELLE LIPOPROTEINE PLASMATICHE E DEL METABOLISMO INTRACELLULARE DEL COLESTEROLO.

1) Genetica molecolare della Ipoβetaliipoproteinemia familiare (FHBL) (da 1996 ad oggi).

Scopo di questi studi è stata la caratterizzazione fenotipica e la identificazione di mutazioni in alcuni geni candidati (gene APOB e gene MTP) coinvolti nella patogenesi della ipobetalipoproteinemia familiare (FHBL), un disordine a trasmissione co-dominante, e della abetalipoproteinemia (ABL), una rara malattia a trasmissione recessiva. In questo contesto è stata genotipizzata la più ampia serie di soggetti FHBL reclutati in Italia fino ad ora. Questi studi hanno consentito di: i) identificare numerose nuove mutazioni dei geni candidati; ii) stabilire delle correlazioni genotipo-fenotipo. Ciò ha permesso di identificare le caratteristiche cliniche dei soggetti con FHBL consistenti nella presenza di steatosi epatica e colelitiasi, e di evidenziare i rapporti esistenti tra l'insorgenza di steatosi epatica e le varie forme mutanti di apolipoproteina B. Parte dello studio è stato rivolto allo sviluppo di strategie di analisi del gene apo B, un gene

complesso che codifica per una grande proteina di 4536 amminoacidi. L'analisi genetica ha consentito di: i) identificare soggetti con la rara forma di FHBL omozigote; ii) identificare mutazioni introniche a livello dei siti di splicing il cui ruolo patogenetico è stato definito mediante studi in vitro ed ex-vivo; iii) identificare nuove sostituzioni aminoacidiche rare dell'apo B, per alcune delle quali si è dimostrato l'effetto patogenetico nella FHBL.

2) Genetica molecolare di disordini del metabolismo intracellulare del colesterolo (da 2001 ad oggi).

Il laboratorio ha studiato le basi molecolari della malattia di Niemann-Pick tipo C, una rara malattia genetica a trasmissione recessiva caratterizzata da un difetto del traffico intracellulare di colesterolo che si accumula in vari tessuti dell'organismo tra cui il sistema nervoso. Il laboratorio ha identificato diverse nuove mutazioni dei geni codificanti le proteine NPC1 e NPC2 coinvolte in questo disordine. Questi studi hanno dimostrato la eterogeneità genetica di questa malattia ed il quadro complesso della espressione genica determinato dalla presenza di alleli mutanti.

3) Genetica molecolare dei disordini delle lipoproteine ad alta densità (HDL) (da 2002 ad oggi).

Negli ultimi anni il laboratorio ha collaborato a studi finalizzati a definire il ruolo di geni candidati nella patogenesi delle ipoalfalipoproteinemie, frequenti disordini delle lipoproteine associati a malattie cardiovascolari. Sono state identificate nuove mutazioni di alcuni geni candidati tra cui i geni apo A-I ed ABCA1. In alcuni casi è stata definita la patologia molecolare delle mutazioni identificate grazie alla disponibilità di cellule del paziente o mediante trasfezione di DNA portatore della mutazione. L'analisi genetica dei disordini delle HDL è stata estesa anche alla rara condizione di iper-alfalipoproteinemia con la identificazione e caratterizzazione molecolare di nuove mutazioni del gene CETP che sono causa deficit genetico di CETP.

4) Ruolo del gene PCSK9 nel metabolismo delle LDL (da 2004 ad oggi).

Nell'ambito dello studio di soggetti ipocolesterolemici e ipercolesterolemici il laboratorio ha avviato la analisi di mutanti del gene PCSK9, responsabile della degradazione post-traduzionale del recettore LDL negli epatociti. Sono state identificate due nuove mutazioni associate a guadagno di funzione di PCSK9 in due pazienti con ipercolesterolemia familiare severa. L'analisi del gene PCSK9 in soggetti con FHBL in cui non erano state trovate mutazioni del gene APOB ha portato alla identificazione di nuove mutazioni con perdita di funzione della proteina PCSK9. Questa osservazione ha rappresentato la premessa per lo studio delle basi molecolari della FHBL non legata a mutazioni del gene APOB.

5) Genetica molecolare di forme rare di ipertrigliceridemie monogeniche

Il laboratorio ha contribuito alla identificazione dei difetti molecolari di due disordini monogenici caratterizzati da ipertrigliceridemia severa (deficit plasmatico di apolipoproteina A-V e deficit di Fattore di maturazione di lipasi, LMF1). In questo contesto il laboratorio ha identificato la prima mutazione del gene apo A-V, un gene recentemente identificato che ha un ruolo chiave nel metabolismo dei trigliceridi e delle HDL.

6) Genetica molecolare di una nuova forma di ipolipidemia familiare combinata

Recentemente il laboratorio ha contribuito alla identificazione dei difetti molecolari di una nuova condizione recessiva caratterizzata da ridotti livelli plasmatici di lipoproteine contenenti apolipoproteina B ed A-I (ipolipemia familiare combinata). In questo contesto il laboratorio ha identificato nuove mutazioni del gene angiopoietin-like 3 (ANGPTL3), codificante una proteina

che influenza il metabolismo lipidico inibendo l'attività della lipasi lipoproteica ed endoteliale. Inoltre, è stata valutata la prevalenza di mutazioni del gene ANGPTL3 in 2 grandi coorti di soggetti Americani ed Italiani con una forma severa di ipolipemia combinata nei quali non erano presenti mutazioni del gene APOB. È stato dimostrato che la prevalenza di mutazioni del gene ANGPTL3 in queste coorti è circa il 10%.