

## **PROGETTO DI RICERCA SULLA SLA FINANZIATO DALLA FONDAZIONE VIALLI-MAURO**

### **Rapporto dell'attività nel periodo SETTEMBRE 2009- DICEMBRE 2009 presso l'Istituto Mario Negri**

Come descritto nel precedente report la Dr.ssa Pozzi si sta focalizzando sull'analisi di proteine che sono espresse in maniera differente nelle cellule del sangue (PBMC) di pazienti SLA rispetto ai controlli sani. Queste proteine non solo possono essere interessanti e validi marcatori per una diagnosi precoce della malattia, ma permettono di identificare i possibili meccanismi che causano la malattia soprattutto se espresse in uno stadio precedente l'insorgenza dei sintomi.

Per verificare questa ipotesi la Dott.ssa Pozzi ha raccolto campioni di PBMC e midollo spinale provenienti da ratti portatori della SOD1 mutata, un valido modello di SLA familiare, con lo scopo di individuare alterazioni proteiche prima dell'insorgenza dei sintomi e correlabili all'alterazione precoce dei motoneuroni. In particolare, l'analisi si sta focalizzando su marcatori che appartengono a diverse classi di proteine che risultano coinvolte sia in meccanismi ipotizzati concorrere all'insorgenza della patologia ma anche in meccanismi del tutto nuovi che stanno emergendo in questi ultimi anni nello scenario internazionale dei gruppi scientifici che si interessano di SLA. I biomarcatori in esame sono infatti proteine coinvolte nella regolazione degli stati ossido-riduttivi della cellula, nella degradazione proteica, nell'infiammazione e nel mantenimento del metabolismo energetico e della struttura cellulare ma anche proteine coinvolte nei meccanismi di DNA/RNA binding che ad oggi sono meno conosciute e studiate. Le analisi effettuate dalla Dott.ssa Pozzi durante questo periodo dimostrano che ci sono alcune proteine che cambiano in modo analogo nei PBMC dei modelli animali con SLA familiare in confronto a quelli dei pazienti con SLA sporadica. Inoltre, esperimenti preliminari mettono in luce che alcune di queste proteine risultano alterate anche ad uno stadio presintomatico avvalorando il ruolo patogenetico dei biomarcatori di SLA precedentemente individuato nei pazienti.

Tra queste proteine una in particolare potrebbe svolgere un ruolo importante nei processi eziopatogenetici della malattia stessa. La Dott.ssa Pozzi sta conducendo uno studio approfondito su questa proteina attraverso studi in vitro effettuati in colture cellulari miste di motoneuroni e astrociti e studi in vivo in topi che sono privi di questa proteina. Questi topi sono stati incrociati con i topi affetti da SLA familiare ed è ora in corso un'indagine comportamentale per valutare se la mancanza della proteina in esame sia in grado di alterare il corso della malattia. In parallelo la Dott.ssa sta preparando colture primarie di motoneuroni e cellule gliali provenienti da questi animali con lo scopo di approfondire e meglio caratterizzare la tossicità di questa proteina nei confronti del motoneurone.

Questi studi ci diranno se questa proteina è un elemento chiave nei meccanismi responsabili dell'insorgenza della malattia e se quindi possa essere individuata come utile bersaglio per lo sviluppo di terapie in grado di bloccare il suo decorso.