

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

### **Rapporto dell'attività nel periodo APRILE 2010 - GIUGNO 2010 presso l'Istituto Mario Negri**

Come descritto nel precedente report la Dr.ssa Pozzi si è focalizzata 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 analizzato 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 è focalizzata 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. L'analisi, che si è conclusa nel periodo in riferimento, ha messo in luce come 5 proteine tra quelle identificate come biomarcatori di patologia nei pazienti possano essere considerati dei biomarcatori traslazionali. Essi infatti presentano lo stesso comportamento di sovraespressione o riduzione osservato nei PBMC dei pazienti, sia nei PBMC che nel midollo spinale dei modelli animali indicando una correlazione dei meccanismi evidenziati da questi marcatori tra la periferia e il sistema nervoso centrale nonché tra le forme sporadiche e familiari della patologia. Inoltre, alcune di queste proteine risultano alterate anche ad uno stadio presintomatico avvalorando il pannello di biomarcatori di SLA precedentemente individuato nei pazienti.

I risultati di questi esperimenti sono raccolti in una pubblicazione dal titolo "Mechanism-related multiprotein biomarkers of amyotrophic lateral sclerosis in peripheral blood mononuclear cells" in fase di sottomissione.

Tra queste proteine una in particolare potrebbe svolgere un ruolo importante nei processi eziopatogenetici della malattia stessa. Come riportato nei precedenti report è stato generato un modello di animali doppi transgenici incrociando topi portatori della SOD1 mutata, affetti da SLA familiare, con topi deficitari dell'espressione di questa proteina di interesse. L'analisi comportamentale conclusasi in questo periodo di riferimento non ha messo in luce evidenti alterazioni sull'insorgenza o progressione della patologia. Ulteriori analisi sono in corso per verificare il coinvolgimento della proteina d'interesse nella patologia. In particolare studi in vitro effettuati in colture cellulari miste di motoneuroni e astrociti privi di questa proteina sono in fase di completamento. L'osservazione principale che emerge dalle analisi in vivo ha richiesto infatti di separare l'analisi delle funzioni di questa proteina nei diversi distretti cellulari.