

PROGETTO DI RICERCA SULLA SLA FINANZIATO DALLA FONDAZIONE VIALI-MAURO

Rapporto d'attività del periodo MARZO 2008 – SETTEMBRE 2008 presso l'Istituto Mario Negri

Durante il periodo Marzo 2008 – Settembre 2008 la dottoressa Silvia Pozzi, assegnataria della borsa di studio biennale erogata dalla Fondazione, ha raccolto un numero di campioni biologici di pazienti e modelli animali di SLA sufficiente ad iniziare le analisi mediante approcci di proteomica per identificare una serie di indicatori biochimici caratteristici della malattia. In questo periodo si è focalizzata sull'analisi delle cellule mononucleate del sangue e, con le tecniche messe a punto durante i primi mesi, ha potuto identificare sia nei pazienti che nel modello di ratto recante una mutazione tipica della SLA, proteine che risultano modificate nella patologia. Una delle modificazioni più importanti è data dalla nitratura risultante dalla reazione dei radicali liberi dell'ossigeno con l'ossido nitrico. La nitratura proteica è considerata un meccanismo cruciale nella patogenesi della SLA. Utilizzando anticorpi specifici per il riconoscimento di queste modificazioni proteiche, è stato possibile identificare una serie di proteine alterate specificamente nei pazienti e non nei controlli sani. Le stesse proteine sono state identificate anche nel sangue e nel midollo spinale dei topi e ratti portatori della mutazione G93A della superossido dismutasi 1, tipica di un sottogruppo di pazienti affetti da SLA familiare. Si tratta di proteine quali l'actina, importante per la struttura citoscheletrica della cellula e l'enzima ATP sintasi importante per la sintesi di ATP che è la fonte maggiore di energia della cellula. Poiché nel modello animale è possibile studiare la fase prima dell'insorgenza della malattia, lo studio delle proteine ntrate in queste fasi ci permetterà di stabilire il loro coinvolgimento nello sviluppo della malattia e quindi di sviluppare possibili test di laboratorio per una diagnosi precoce della malattia. Inoltre indagheremo se queste proteine possano essere dei bersagli verso i quali sviluppare dei farmaci o altre strategie terapeutiche. Questi dati sono stati raccolti in un manoscritto che sta per essere sottomesso alla rivista scientifica *Antioxidants and Redox Signaling*.

Durante questo periodo, la dottoressa Pozzi si è inoltre focalizzata su alcune proteine evidenziate dall'analisi proteomica che risultano avere un'alterata espressione nei pazienti SLA rispetto a controlli sani e ad altri pazienti affetti da patologie neurodegenerative. Una in particolare ha destato molto interesse in quanto è una proteina molto abbondante e ubiquitaria nell'organismo umano che svolge una serie di azioni nel sistema nervoso centrale tra cui un effetto neurotossico. Questa proteina, di cui ancora non possiamo fornire l'identità, è risultata essere significativamente aumentata nel midollo spinale dei topi portatori della mutazione SOD1 così come nel liquido cerebrospinale e nelle cellule mononucleate del sangue di pazienti con SLA. La Drssa Pozzi sta ora indagando il ruolo di questa proteina nella degenerazione dei motoneuroni sia attraverso lo studio di motoneuroni in coltura che nei modelli animali di SLA. L'identificazione del ruolo di questa proteina nella patogenesi della SLA potrebbe far intravedere nuove prospettive per il riconoscimento di alcune forme di SLA sporadica nonché per lo sviluppo di nuove terapie.