



ENTE MORALE D.P.R. n° 1035 DEL 21-11-84  
ASSOCIAZIONE AMICI DEL  
"CENTRO DINO FERRARI"



*Il ruolo nella malattia del gene Annessina A11. Scoperta di un gruppo leader internazionale con importante contributo della scienza italiana*



Milano, 5 maggio 2017 – Per combattere un nemico, prima lo devi conoscere. E la conoscenza di un nemico come la SLA passa per la via genetica. L'elenco dei geni responsabili della Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) nell'espressione sia familiare che sporadica si allunga: un nuovo gene, l'Annessina A11, è stato scoperto grazie al contributo di un affiatato team internazionale di ricerca che ha già fornito contributi storici all'identificazione di geni responsabili della malattia e in cui l'Italia continua ad avere un ruolo trainante. Il lavoro appena pubblicato sull'importante rivista medica internazionale *Science Translational Medicine* aggiunge un nuovo tassello alla conoscenza genetica della SLA.

L'impressione generale è che si sia imboccata la strada giusta per giungere a definire il puzzle SLA: come si manifesti, come colpisca l'organismo e come si possa curare una malattia complessa e drammatica come la SLA. E il fatto che si sia assistendo a una progressione veloce nella scoperta dei geni responsabili della SLA, conferma tale impressione.

L'IRCCS Istituto Auxologico Italiano, il Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti con il "Centro Dino Ferrari" dell'Università degli Studi di Milano, unitamente alla Fondazione IRCCS Istituto "Carlo Besta" hanno, infatti, largamente contribuito alla scoperta del gene chiamato Annessina A11.

Vincenzo Silani, Ordinario di neurologia dell'Università degli Studi di Milano con Nicola Ticozzi e Antonia Ratti, ricercatori della Università degli Studi di Milano, hanno firmato la scoperta unitamente a Cinzia Tiloca dell'IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Federico Verde, specializzando in neurologia dell'Università degli Studi di Milano presso l'IRCCS Istituto Auxologico Italiano e Cinzia Gellera della Fondazione IRCCS Istituto "Carlo Besta" di Milano.

“Da un'analisi dell'insieme degli esoni del genoma umano codificante per le proteine, l'esoma,

corrispondente a circa l'1% del DNA totale, in 751 pazienti affetti da SLA familiare a gene sconosciuto – spiega Vincenzo Silani – sono state identificate sei mutazioni del gene Annessina A11 e ciò ha indotto a studiare anche una ulteriore serie di 180 pazienti affetti da SLA sporadica con riscontro di sei pazienti mutati. Dimostrando un comune aplotipo, i pazienti mutati indicano così anche di aver una comune Oorigine in Europa: i pazienti presentano clinicamente un quadro classico con esordio bulbare in età avanzata senza alterazioni cognitive. Il riscontro autoptico di un caso ha confermato il classico quadro di malattia motoneuronale con espressione della proteina Annessina A11 associata a perdita delle cellule motoneuronali medesime con inclusioni patologiche anche della proteina TDP43, accomunando quindi anche il sottogruppo di pazienti con mutazione per Annessina A11 alla maggioranza dei pazienti SLA caratterizzati, appunto, dalla presenza di aggregati della proteina TDP43”.

Annessina A11 rappresenta, a questo punto delle conoscenze, il 34esimo gene associato alla SLA. “Le prove funzionali per definire la patogenicità del nuovo gene – afferma Antonia Ratti – hanno dimostrato che l' espressione della proteina mutata in modelli cellulari in vitro induce, come atteso, la formazione di aggregati intracellulari insolubili con ridotto legame della Annessina A11 alla proteina calciclina. L'Annessina A11 è una proteina legante i fosfolipidi che forma vescicole appunto di fosfolipidi tramite calcio, è altamente implicata quindi nell'apoptosi (morte cellulare), esocitosi e citochinesi, localizzandosi in associazione alla calciclina che, per ridotto legame con la Annessina A11 mutata, tende appunto a formare aggregati patologici”.

“Nella serie di pazienti analizzata, la percentuale di pazienti affetti da SLA portatori di mutazione per il gene Annessina A11 – chiarifica Nicola Ticozzi – risulta dell'1% nelle forme familiari e dell'1.7% nelle forme sporadiche, dimostrando quindi una significatività nella definizione dei geni patogenetici relativi alla SLA. L'identificazione di questo nuovo gene amplifica le nostre conoscenze e ci indirizza verso un approccio personalizzato di sottogruppi di pazienti”.

“L'impegno nella definizione delle cause della SLA prelude – afferma Vincenzo Silani – alla terapia della malattia: la determinazione degli studiosi dell'IRCCS Istituto Auxologico Italiano–Università degli Studi di Milano trova nella scoperta di un nuovo gene un'ulteriore motivazione alla definizione di una più adatta terapia. Il mondo della SLA è oggi in grande fibrillazione verso la definizione di terapie patogenetiche e la chiarificazione dei meccanismi responsabili della degenerazione motoneuronale certo si giova delle scoperte di nuovi geni che vanno ad indicare meccanismi responsabili di malattia. La translazione dal laboratorio alla clinica rappresenta una delle peculiarità dell'Istituto Auxologico Italiano, in cui la possibilità di definire un'efficace terapia appare sempre più probabile”.

Lo studio è stato possibile anche grazie alla Fondazione AriSLA (progetto NOVALS 2012 con supporto del “5 x 1000” del Ministero della Salute) e al Ministero della Salute (progetto GR-20111-02347820-IRisALS).

*fonte: ufficio stampa*