

*Un team di ricercatori guidati dall'IRCCS Ospedale San Raffaele, in collaborazione con Università degli Studi di Milano e Istituto di Biofisica del CNR, ha messo a punto in laboratorio un nuovo possibile target terapeutico per il trattamento della malattia*



Milano,

7 agosto 2020 - Un gruppo di ricercatori guidati dall'IRCCS Ospedale San Raffaele, in collaborazione con Università

degli Studi di Milano e Istituto di Biofisica del CNR, ha identificato un nuovo potenziale bersaglio

terapeutico per il trattamento della Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA), la più grave e conosciuta fra le malattie degenerative che colpiscono i motoneuroni, ossia i neuroni responsabili del movimento localizzati a livello della corteccia cerebrale e del midollo spinale. I risultati sono stati pubblicati sulla prestigiosa rivista scientifica *Nature Communication*.

I ricercatori hanno osservato in laboratorio - in colture cellulari di

motoneuroni e in modelli sperimentali di malattia - una riduzione del complesso molecolare del Retromer, un meccanismo che media il trasporto intracellulare delle proteine che stanno per essere riciclate o distrutte e che già da diversi anni è associato a malattie neurodegenerative, quali Parkinson e Alzheimer, ma mai alla SLA. Il team ha poi sviluppato una serie di molecole in grado di stabilizzare questo complesso molecolare, riducendo efficacemente nei modelli sperimentali il processo degenerativo dei motoneuroni e rallentando così la progressione della malattia.

“Il lavoro è di natura strettamente pre-clinica e si basa su osservazioni fatte in modelli sperimentali della malattia, ma con debita cautela pensiamo che questo approccio possa essere ulteriormente sviluppato sino alla sperimentazione sui pazienti. Sebbene al momento non esista una terapia in grado di guarire la SLA, negli ultimi anni le ricerche in questa direzione si sono moltiplicate e la speranza di trovare presto un rimedio definitivo si fa sempre più concreta” afferma il prof. Gianvito

Martino, neurologo e direttore scientifico dell'IRCCS Ospedale San Raffaele, tra i coordinatori dello studio insieme al prof. Pierfausto Seneci dell'Università degli Studi di Milano e il dott. Mario Milani dell'Istituto di Biofisica del Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR-IB) di Milano.

### **Un nuovo bersaglio terapeutico: il complesso del Retromer**

In questo studio, i ricercatori hanno osservato - per la prima volta nella SLA - una generale riduzione del complesso molecolare del Retromer sia in colture cellulari di motoneuroni derivati da cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC), provenienti dai pazienti affetti da SLA, sia nei modelli sperimentali della malattia, che portano cioè una delle mutazioni genetiche della SLA.

Per verificare che le osservazioni fatte in laboratorio combaciassero con quello che si riscontra negli esseri umani, i risultati sono poi stati confrontati con le analisi di tessuti post mortem di midollo spinale di pazienti con la malattia.

“Il complesso del Retromer è un sistema di trasporto endogeno, normalmente espresso in tutte le cellule del nostro organismo ma evidente in maniera particolare nei

neuroni. Il suo compito è quello di recuperare alcune sostanze chiave all'interno della cellula: anziché lasciarle andare a processi che portano poi alla degradazione, la cellula trova più utile riciclarle e trasportarle in zone della cellula stessa dove possono essere rimpiegate” specifica il dott. Luca Muzio, ricercatore dell'Istituto Sperimentale di Neurologia del San Raffaele e primo nome dello studio.

“Un altro compito cruciale di questo complesso molecolare è far sì che gli enzimi lisosomiali, utilizzati dalla cellula per digerire le proteine che devono essere eliminate, siano perfettamente funzionanti. Questi sono alcuni degli aspetti della riduzione del Retromer che potrebbero in qualche modo avere a che fare con la degenerazione della malattia”.

### **Un'azione farmacologica mirata**

I risultati dello studio hanno permesso ai ricercatori di identificare una nuova classe di molecole, che si incastrano tra le proteine del complesso del Retromer e ne favoriscono la stabilità, oltre che a potenziarne il funzionamento.

“Dopo aver somministrato il composto al modello sperimentale, abbiamo notato una riduzione significativa della degenerazione dei motoneuroni, con un conseguente miglioramento delle conseguenze cliniche della malattia” conclude Luca Muzio.

“Il nostro studio coniuga importanti scoperte di base e prodotti ‘tangibili’, una piccola molecola efficace, non tossica e di facile sintesi - spiega Pierfausto Seneci, docente di Chimica all'Università Statale di Milano - Le risorse biofisiche dell'IBF-CNR, le notevoli risorse bio-farmacologiche del San Raffaele sulla SLA e la nostra competenza in medicinal chemistry hanno reso possibile questo risultato”.

Nonostante siano necessarie ulteriori ricerche, nel complesso questi risultati suggeriscono che potenziali composti farmacologici che agiscono sul complesso del Retromer potrebbero aiutare in futuro a prevenire o curare la SLA.

