



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO

I ricercatori identificano il primo marcatore genetico per la gravità della SM, aprendo nuovi orizzonti ai trattamenti per la disabilità a lungo termine. Pubblicati su Nature nuovi indizi nella ricerca di una cura per la sclerosi multipla



Milano, 28 giugno 2023 - Uno studio multicentrico internazionale, a cui hanno collaborato in Italia l'Università del Piemonte Orientale, l'IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano, l'Università degli Studi di Milano, la Fondazione IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza e l'ASST Santi Paolo e Carlo di Milano, condotto su oltre 22.000 persone con sclerosi multipla (SM) ha scoperto la prima variante genetica associata a una progressione più rapida della malattia, che nel tempo può privare i pazienti della loro mobilità e indipendenza.

La sclerosi multipla è il risultato dell'azione del sistema immunitario che attacca erroneamente il cervello e il midollo spinale provocando riacutizzazioni dei sintomi, note come ricadute, e degenerazione a lungo termine, nota come progressione, cioè un accumulo di disabilità. Nonostante lo sviluppo di trattamenti efficaci per le ricadute, nessuno può prevenire in modo affidabile l'accumulo di disabilità.

I risultati di questo lavoro, pubblicati su [Nature](#), puntano l'attenzione sull'identificazione di una variante genetica che aumenta la gravità della malattia, fornendo un'informazione fondamentale nella comprensione e quindi nella lotta a questo aspetto della SM.

“Ereditare questa variante genetica da entrambi i genitori accelera di quasi quattro anni il tempo per avere bisogno di un ausilio per la deambulazione”, ha affermato Sergio Baranzini, PhD, professore di neurologia presso l'UCSF e co-autore senior dello studio. Il lavoro è stato il risultato di un'ampia collaborazione internazionale di oltre 70 istituzioni di tutto il mondo, guidate da ricercatori dell'UCSF (USA) e dell'Università di Cambridge (Regno Unito).

“Capire come la variante esercita i suoi effetti sulla gravità della SM aprirà auspicabilmente la strada a una nuova generazione di trattamenti in grado di prevenire la progressione della malattia”, ha affermato Stephen Sawcer, professore all'Università di Cambridge ed altro co-autore senior di lo studio.

Una rinnovata attenzione al sistema nervoso

Per affrontare il mistero della gravità della SM, due grandi consorzi di ricerca sulla SM hanno unito le loro forze: l'International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC) e il MultipleMS Consortium. Ciò ha consentito ai ricercatori della SM di tutto il mondo di mettere in comune le risorse necessarie per iniziare a identificare i fattori genetici che influenzano l'andamento clinico della SM.

In Italia la ricerca è stata coordinata dalla prof.ssa Sandra D'Alfonso, docente di Genetica medica presso il Dipartimento di Scienze della salute dell'Università del Piemonte Orientale, a Novara (che insieme al dott. Maurizio Leone della Fondazione IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza di San Giovanni Rotondo (FG) coordina PROGEMUS, il network italiano di centri SM che ha partecipato allo studio e che comprende la Clinica Neurologica dell'AOU “Maggiore della Carità” di Novara), dal prof. Filippo Martinelli Boneschi, docente di Neurologia del Dipartimento di Scienze della salute presso l'Università degli Studi di Milano e responsabile del centro Sclerosi Multipla presso l'ASST Santi Paolo e Carlo di Milano, entrambi all'interno del gruppo strategico dell'IMSGC, e dalla dott.ssa Federica Esposito, responsabile del laboratorio di Genetica Umana delle Malattie Neurologiche presso l'IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano e membro dell'IMSGC con il prof. Massimo Filippi, primario dell'Unità di Neurologia, Neuroriabilitazione e Neurofisiologia e del centro SM dell'IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano.

Precedenti studi avevano dimostrato che la suscettibilità o il rischio di SM deriva in gran parte da disfunzioni del sistema immunitario e alcune di queste disfunzioni possono essere trattate, rallentando la malattia. Ma “questi fattori di rischio non spiegano perché, a dieci anni dalla diagnosi, alcune persone con la SM siano sulla sedia a rotelle mentre altri continuino a correre maratone”, ha spiegato Baranzini.

I due consorzi hanno integrato i dati di oltre 12.000 persone con SM per completare uno studio di associazione su tutto il genoma (GWAS), che utilizza la statistica per associare accuratamente le varianti genetiche a tratti particolari. In questo caso, i tratti di interesse erano correlati alla gravità della SM, comprendendo, per esempio, gli anni necessari a ciascuna persona per passare dalla diagnosi a un certo livello di disabilità.

I ricercatori italiani, membri di entrambi i consorzi fin dalla loro istituzione, hanno contribuito attivamente a tutte le fasi dello studio, dal disegno originale alle fasi di analisi e di preparazione dell'articolo. Essi, inoltre, hanno contribuito con un'ampia casistica italiana di persone con SM caratterizzate accuratamente da un punto di vista clinico, che costituiscono circa il 20% dell'intera popolazione in studio. I centri di ricerca italiani hanno fornito allo studio dati di un'ampia componente di una popolazione del sud Europa, altrimenti non rappresentata nell'intera casistica, sottolineando il valore della variabilità genetica negli studi di malattie multifattoriali come la SM.

Dopo aver setacciato oltre sette milioni di varianti genetiche, i ricercatori ne hanno trovata una associata a una progressione più rapida della malattia. La variante si trova tra due geni senza precedente associazione alla SM, chiamati DYSF e ZNF638. Il primo è coinvolto nella riparazione delle cellule danneggiate, il secondo aiuta a controllare le infezioni virali. La vicinanza della variante a questi geni suggerisce che potrebbero essere coinvolti nella progressione della malattia.

“Questi geni sono normalmente attivi nel cervello e nel midollo spinale, e non nel sistema immunitario - ha affermato Adil Harroud, MD, primo autore dello studio - I nostri risultati suggeriscono che la resilienza e la riparazione nel sistema nervoso determinano il corso della progressione della SM e che dovremmo concentrarci su queste parti della biologia umana per terapie più efficaci”.

I risultati di questo studio costituiscono i primi indizi per affrontare la componente del sistema nervoso della SM. “Sebbene sembri ovvio che la resilienza del cervello alle lesioni determinerebbe la gravità di una malattia come la SM, questo nuovo studio ci ha indirizzato verso i processi chiave che sono alla base di questa resilienza”, ha detto Sawcer.

Una coalizione in continua espansione per affrontare la gravità della SM

Per confermare le loro scoperte, i ricercatori hanno studiato la genetica di quasi 10.000 ulteriori persone affette da SM. Quelli con due copie della variante sviluppano disabilità più velocemente. Sarà necessario ulteriore lavoro per determinare esattamente come questa variante genetica influenzi DYSF, ZNF638 e il sistema nervoso più in generale. I ricercatori stanno anche raccogliendo una serie ancora più ampia di campioni di DNA da persone con SM, aspettandosi di trovare altre varianti che contribuiscono alla disabilità a lungo termine nella SM.

“Questo studio ci dà una nuova opportunità per sviluppare nuovi farmaci che possono aiutare a preservare la salute di tutti coloro che soffrono di SM”, ha detto Harroud.

I ricercatori italiani coinvolti nello studio internazionale Sandra D'Alfonso, Filippo Martinelli Boneschi e Federica Esposito sottolineano come “questo lavoro rappresenta un'importante svolta nell'ambito della medicina di precisione, in quanto potrebbe, per esempio, portare all'uso di terapie più aggressive sin dall'inizio in quei soggetti portatori di varianti genetiche sfavorevoli per la progressione. Inoltre, la conoscenza di questa variante e dei due geni in prossimità della variante potrebbe permettere di sviluppare nuovi farmaci che agiscano sul meccanismo d'azione di questi due geni e rallentino la progressione della malattia”.