



*I ricercatori del Centro Dino Ferrari, Università degli Studi di Milano, IRCCS Fondazione Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, hanno scoperto due nuovi bersagli terapeutici, NRXN2 e SYNCRIP, alternativi al gene SMN, dimostrando così il loro possibile ruolo come modificatori della patologia neurodegenerativa. La ricerca è stata pubblicata sulla rivista Brain*



Milano, 8 febbraio 2019 - L'atrofia muscolare spinale (SMA), dovuta a mutazioni autosomico-recessive del gene SMN (Survival Motor Neuron), è una grave patologia neurodegenerativa, caratterizzata dalla morte di un particolare tipo di cellule, i motoneuroni del midollo spinale, ovvero i neuroni che trasportano i segnali dal Sistema Nervoso Centrale ai muscoli, controllandone il movimento. Costituisce nella forma SMA di tipo 1 la più frequente causa genetica di mortalità nell'infanzia; ne esistono altre forme più tardive denominate SMA 2 e 3.

Questa malattia causa nei pazienti una progressiva debolezza, atrofia muscolare, deficit nella deglutizione e difficoltà respiratorie. L'unico farmaco attualmente approvato (un oligonucleotide antisense) e altre terapie in fase di sperimentazione clinica sono volte ad aumentare in diversi modi la produzione di SMN, la proteina carente nella SMA. Tuttavia, questi tipi di trattamenti sono efficaci (in relazione alla sopravvivenza e a rilevanti parametri motori) solo se somministrati precocemente e non è ancora stato chiarito se siano adatti anche per le forme di SMA meno gravi.

Per migliorare la strategia terapeutica è necessaria una maggiore comprensione dei meccanismi molecolari alla base di questa complessa patologia. Lo studio dell'espressione genica delle cellule dei pazienti rispetto a quello di soggetti sani può sicuramente fornire una chiave di svolta anche per l'identificazione di nuovi bersagli terapeutici per la SMA non-dipendenti da SMN.

I ricercatori del Centro Dino Ferrari, Università degli Studi di Milano, IRCCS Fondazione Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, hanno scoperto che due bersagli terapeutici alternativi ad SMN sono NRXN2 e SYNCRIP, identificati come possibili modificatori dell'Atrofia Spinale Muscolare (SMA). La

ricerca, condotta anche con il supporto della Fondazione Cariplo, è appena stata pubblicata nel numero di febbraio della rivista *Brain*.

A coordinare la ricerca, è la prof.ssa Stefania Corti, attualmente a capo del Laboratorio di Cellule Staminali Neurali nel Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti dell'Università degli Studi di Milano. Il gruppo di ricerca oltre ad includere altri membri del suo laboratorio e ricercatori del Centro Dino Ferrari dell'Università degli Studi di Milano e dell'IRCCS Fondazione Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico ha collaborato con il laboratorio di genetica e bioinformatica dell'IRCCS Eugenio Medea di Bosisio Parini (Lecco) e dell'Istituto di bioscienze e biorisorse del CNR di Napoli.

“Una complessa analisi di espressione dei geni, condotta in un modello umano *in vitro* costituito da motoneuroni derivati da cellule staminali pluripotenti indotte, ottenute da fibroblasti cutanei di pazienti affetti da SMA e soggetti sani, ha permesso l'identificazione di ulteriori geni, la cui espressione è alterata nella patologia - spiegano le ricercatrici Federica Rizzo e Monica Nizzardo, primi co-autori di questo lavoro - e la scoperta di elementi che accomunano questi geni”.

I ricercatori hanno aumentato l'espressione dei geni identificati dimostrando un miglioramento delle caratteristiche della malattia nelle cellule dei pazienti, e anche nei modelli SMA murino e vermiforme.

“Questo notevole risultato - conclude Corti - testimonia la necessità di continuare ad approfondire i meccanismi della neurodegenerazione nella SMA, con l'identificazione di nuovi marcatori molecolari utili a comprendere la malattia, a valutare appieno la risposta terapeutica alle molecole attualmente disponibili e a contribuire all'ottimizzazione di presenti e future strategie terapeutiche”.