



Un team di ricercatori italiani e di varie nazionalità nord americane ed europee ha scoperto il legame tra SLA e il gene codificante per Profilina 1. Lo studio è stato condotto dal consorzio guidato dal professor John E. Landers del dipartimento di Neurologia dell'Università del Massachusetts con la collaborazione di due istituti scientifici di eccellenza milanesi e del contributo clinico del professor Gabriele Siciliano dell'Università di Pisa.

---

Infatti, è presso il Centro per le Malattie neuromuscolari dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana e dipartimento di Neuroscienze che sono stati seguiti alcuni dei casi in cui è stato possibile arrivare a questa importante scoperta che apre una nuova prospettiva nella comprensione dei meccanismi patogenetici, finora non del tutto noti, della SLA.

Alla scoperta, i cui risultati sono stati pubblicati sulla rivista [Nature](#), hanno contribuito in modo determinante il professor Vincenzo Silani e il dottor Nicola Ticozzi unitamente a Antonia Ratti e Cinzia Tiloca dell'IRCCS Istituto Auxologico Italiano – Università degli Studi di Milano, Centro “Dino Ferrari”, con Claudia Fallini ora all'Emory University di Atlanta e l'apporto decisivo fornito di Cinzia Gellera e Franco Taroni della Fondazione IRCCS Istituto Neurologico “Carlo Besta”. La ricerca è stata realizzata grazie al sostegno di AriSLA (Fondazione italiana di ricerca per la SLA) nell'ambito del progetto ExomeFALS.

La SLA è una malattia neurodegenerativa che colpisce i motoneuroni (le cellule del sistema nervoso che comandano i muscoli), determinando la paralisi progressiva di tutta la muscolatura scheletrica. Per questa malattia, nota anche al grande pubblico per avere colpito famosi atleti e calciatori, non esiste, a tutt'oggi, terapia efficace. Utilizzando una tecnologia innovativa chiamata “exome sequencing”, che consente di sequenziare le regioni codificanti dell'intero genoma, i ricercatori hanno scoperto che il 2-3% di tutti i pazienti affetti da una forma genetica di SLA risultano portatori di mutazioni nel gene PFN1 che nelle cellule codifica per la proteina Profilina 1.

L'aver fatto luce su questo nuovo meccanismo di malattia permette di aggiungere un ulteriore tassello nel mosaico dei fattori che sono alla base di questa patologia. “In tal senso - aggiunge il professor Gabriele Siciliano - il ruolo del gruppo a Pisa è stato anche quello di verificare l'influenza di possibili condizioni abitudinarie e di stile di vita, fattori considerati acquisiti, quali elementi in grado di intersecare il loro effetto patogenetico sulle componenti genetiche alla base della malattia. Tra questi, i ricercatori del dipartimento di Neuroscienze hanno puntato l'attenzione sull'esercizio fisico, già chiamato in causa a tal proposito, verificando quali possano essere i margini tra gli effetti sicuramente positivi e quelli, al contrario, che possono risultare

sfavorevoli in un sistema cellulare in qualche modo indebolito dalla mutazione genetica, come appunto nella SLA. Conoscenze, queste, che potranno avere importanti implicazioni decisionali nella trattamento della malattia.

“Profilina 1 – spiega Vincenzo Silani - è una proteina fondamentale per il citoscheletro, l'insieme delle strutture che costituiscono l'“impalcatura” delle cellule e che permettono il trasporto di organelli all'interno delle medesime. Profilina 1 regola il corretto assemblaggio delle molecole di actina nei microfilamenti ed è indispensabile quindi per la maturazione e il corretto funzionamento dei motoneuroni. Con le nostre ricerche abbiamo dimostrato come le mutazioni di PFN1 trovate nei pazienti affetti da SLA alterano il legame con l'actina, riducendo la formazione di microfilamenti e, da ultimo, impedendo il corretto sviluppo delle fibre nervose (assoni e dendriti) motoneuronali. Gli esperimenti effettuati hanno anche evidenziato come la proteina mutata diventi insolubile formando aggregati che “soffocano” la cellula”.

“La scoperta delle mutazioni in PFN1 – aggiunge Cinzia Gellera - dimostra che alterazioni nel citoscheletro e nel trasporto assonale possono essere determinanti nel causare la SLA. Sarà quindi di estremo interesse studiare questo nuovo meccanismo patogenetico nella prospettiva di sviluppare nuove terapie neuroprotettive efficaci”.