



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO



SLA, un imponente studio internazionale, col contributo italiano, identifica nuovi geni responsabili della patologia definendo i meccanismi patogenetici e l'esordio motoneuronale della malattia

Dalla nuova ricerca emergono inoltre altri dati finora poco conosciuti: il possibile ruolo nella SLA di elevati livelli di colesterolo e la condivisione dei geni responsabili della SLA con altre malattie neurodegenerative quali Alzheimer e Parkinson.

Milano, 9 dicembre 2021 - Un altro, importante, passo avanti nella identificazione dei geni responsabili della SLA con il contributo determinante degli scienziati italiani. Lo sforzo volto alla identificazione di geni responsabili della sclerosi laterale amiotrofica (SLA) fa un significativo passo in avanti grazie alla collaborazione internazionale che raggiunge un rilevante risultato pubblicato sulla rivista [Nature Genetics](#). In questo studio di associazione "genome-wide" o GWA, che permette di analizzare contemporaneamente tutti i geni di un individuo, sono stati analizzati i **DNA di 29.612 pazienti** affetti da SLA in forma sporadica e di **122.656 soggetti sani**, con **identificazione di 15 varianti geniche associate alla malattia**. Queste varianti interessano **geni implicati in vie metaboliche specifiche e correlate ai processi neurodegenerativi anche di altre malattie** quali i meccanismi di trasporto vescicolare tra apparato di Golgi e reticolo endoplasmatico, l'autofagia con evidenza dell'interessamento primitivo delle cellule motoneuronali glutammatergiche.

Lo studio è frutto di una estesa collaborazione internazionale guidata dal Prof. **Jan Veldink dell'Università di Utrecht**, in Olanda a cui hanno partecipato istituzioni da tutto il mondo. Tra i **gruppi di ricerca Italiani** ha contribuito alla rimarchevole scoperta anche il Laboratorio di Neuroscienze ed Unità di Neurologia **dell'Istituto Auxologico Italiano IRCCS** che ha supportato la ricerca insieme **all'Università degli Studi di Milano ed al "Centro Dino Ferrari"**. Il gruppo comprende la dott.ssa **Isabella Fogh** e i professori **Nicola Ticozzi** ed **Antonia Ratti** dell'Università degli Studi di Milano, coordinati dal prof. **Vincenzo Silani**.

*"Il recente studio – spiega il prof. **Vincenzo Silani**, professore Ordinario di Neurologia della Università degli Studi di Milano, primario di neurologia all'Auxologico San Luca di Milano e fondatore del Consorzio Italiano SLAGEN – ha confermato, tra i **15 loci associati alla malattia, 8 geni già identificati in precedenti studi (UNC13A, SCFD1, MOBP/RPSA, KIF5A, CFAP410, GPX3/TNIP1, NEK1 e TBK1)** provando ulteriormente il rispettivo coinvolgimento patogenetico. Di particolare rilievo è però l'identificazione di **7 nuovi loci** che contribuiscono a meglio delineare i meccanismi di neurodegenerazione specifici della malattia. Lo studio dimostra, infatti, l'espressione dei geni implicati in particolare nei motoneuroni glutammatergici, suggerendo quindi che il processo neurodegenerativo nella SLA è originariamente a carico dalla cellula neuronale e non microgliale od astrocitaria. Viene, in particolare, dimostrato il ruolo sia del trasporto di vescicole che dell'autofagia quale determinante per la perdita neuronale con particolare coinvolgimento del complesso di Golgi e del reticolo endoplasmatico. **Da ultimo, elevati livelli di colesterolo sembrano assumere un ruolo causale per la SLA come verrà ulteriormente sottolineato da un lavoro in uscita dello stesso gruppo"**.*



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO



Molto interessante risulta la condivisione dei geni patogenetici riportati con altre malattie neurodegenerative quali la malattia di Alzheimer, di Parkinson, la degenerazione corticobasale, la paralisi sopranucleare progressiva e la demenza frontotemporale convalidando ulteriormente il presupposto di comuni meccanismi patogenetici per le diverse malattie neurodegenerative.

*“Questo potente studio di GWA – conclude il prof. **Vincenzo Silani** - si discosta dai precedenti per l’ampio numero di pazienti analizzati e per la completezza di informazioni raggiunte con **inserimento della SLA accanto alle altre malattie neurodegenerative perché accomunata da comuni meccanismi patogenetici con l’indicazione di un processo neuronale primitivo all’origine della malattia, rinforzando quindi il concetto di una vulnerabilità selettiva della cellula motoneuronale nella SLA**”.*

Lo sforzo del gruppo del prof. Silani, iniziato nel 2014 con un primo studio di GWA su ampia casistica di pazienti SLA, si rafforza ora con questo nuovo lavoro di ampie dimensioni volto ad identificare geni e meccanismi patogenetici della SLA, in un contesto sempre più condiviso con altre malattie neurodegenerative. **La prospettiva di poter agire su meccanismi condivisi tra diverse patologie costituisce il presupposto per una alleanza terapeutica volta a definire rapidamente approcci terapeutici efficaci**, fermo restando che il target rimane il motoneurone spinale responsabile dell’innesto biologico della malattia.