

Report sull'attività svolta dall' 1/05/09 al 31/07/09 presso il laboratorio di Genetica Molecolare dell' ASO O.I.R.M. S.Anna

Titolo della borsa di studio: Genetica della sclerosi laterale amiotrofica sporadica in rapporto al calcio.

Introduzione. La sclerosi laterale amiotrofica (SLA) è una malattia neurodegenerativa dei motoneuroni ad esito fatale, caratterizzata da paralisi progressiva e da morte entro i tre anni dall'insorgenza dei sintomi. Ha un'incidenza annuale di 2,1/100.000. Circa il 5% è di origine familiare, con pattern di ereditarietà autosomico dominante, il restante 95% si presenta come forme sporadiche. La SLA familiare (fSLA) è geneticamente eterogenea: il 20% dei casi presenta mutazioni del gene SOD1 e in un 5-10% da mutazioni del gene della "TAR DNA binding protein" (TARDBP). Recentemente è stato identificato un terzo gene che potrebbe essere patologico nelle fSLA, il *fused in sarcoma/translated in liposarcoma* (FUS/TLS). L'etiologia della SLA sporadica resta da chiarire. Si pensa che fattori genetici abbiano un ruolo importante nella patogenesi. L'ipotesi è supportata dall'aggregazione familiare di SLA, dalla concordanza nei gemelli monozigoti e da studi genetici allargati che hanno correlato un certo numero di SLA sporadiche con specifiche varianti genetiche, come mutazioni nel gene della superossidodismutasi (SOD1) sul cromosoma 21q22, la dinactina sul cromosoma 2p13, e l'angiogenina sul cromosoma 14q11. Studi su geni candidati hanno identificato altri loci associati con la SLA sporadica, che includono HFE, VGEF, ANG e SMN1. La ricerca di varianti geniche correlate a malattie multifattoriali come la SLA è ormai possibile in quanto sono stati sviluppati chips ad alta densità per la genotipizzazione di centinaia di migliaia di polimorfismi (SNP) in sistemi ad alta produttività (genome-wide association study, WGA).

Recentemente sono state identificate alcune varianti geniche con un certo effetto sul rischio di sviluppare la SLA nelle regioni 1p32.1 (FGGY), 12p11 (ITPR2) e 7q36.2 (DPP6).

Risultati. Nell'ambito di questo filone di ricerca, è stato condotto uno studio d'associazione sul genoma in due stadi, in collaborazione con il National Institute of Health degli Stati Uniti. Nel primo stadio sono stati analizzati 555.352 polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs) in 553 casi con SLA (di cui 266 italiani) e 2338 controlli (di cui 1190 italiani); nel secondo sono stati analizzati i 7600 SNPs risultati dal primo studio maggiormente associati al rischio di sviluppare la patologia, in altri 2160 casi e 3008 controlli (di cui italiani: 631 pazienti e 275 controlli). Gli SNPs identificati coprivano 3152 differenti regioni cromosomiche definite da una distanza massima di 100Kb tra due SNPs. Da questa analisi sono stati individuati due SNP che hanno superato la correzione di Bonferroni: il rs2708909 e il rs2708851, localizzati sul cromosoma 7p12.3, una regione non ancora collegata con la SLA, che contiene tre geni SUNC1, HUS1 E C7orf57. Inoltre i due polimorfismi hanno mostrato in tutte le popolazioni la medesima struttura alplotipica. Infine, questo studio non ha confermato che i tre loci precedentemente identificati (FGGY, ITPR2, DPP6) siano associati all'aumentato rischio di sviluppare la sSLA mentre ha portato all'identificazione di un ulteriore locus (SUNC1). Il gene SUNC1 codifica per una proteina della membrana nucleare (Sad1) e mutazioni in questo tipo di proteine sono state associate a diverse patologie neuromuscolari come la malattia di Charcot-Marie-Tooth e la paraplegia spastica ereditaria. Tuttavia nessuno dei polimorfismi identificati è risultato nella totalità dei campioni analizzati associato in modo significativo con la patologia, suggerendo che nel suo complesso la SLA è una patologia molto eterogenea, sia dal punto di vista clinico che genetico.

Metodi. I pazienti italiani sono stati identificati nel centro SLA dell'ospedale S.Giovanni Battista di Torino e attraverso il registro regionale piemontese e valdostano per la SLA. La genotipizzazione degli SNPs è stata eseguita con chip Illumina iSelect Infinium. Per gli studi di ricostruzione aplo-tipica è stato usato il software Haploview v4.1.

Prospettive. Le informazioni prodotte da questo studio potranno risultare utili sia nel campo della ricerca che nella pratica clinica ed in particolare potranno permettere una diagnosi più rapida dei pazienti SLA in stadi precoci della malattia. Infine, la verifica di nuove vie metaboliche potrà portare all'identificazione di farmaci specifici, che abbiano un'efficace azione di arresto o di diminuzione della velocità di progressione della malattia.

To, 31/08/09

Maura Brunetti