

*Uno studio pubblicato sull'autorevole rivista scientifica Brain dall'Istituto Mario Negri e dalla Città della Salute di Torino apre nuovi scenari terapeutici*



Torino, 5 gennaio 2022 - Lo studio, effettuato presso l'Istituto Mario Negri di Milano e presso la Città della Salute di Torino, ha messo in luce uno dei meccanismi che provoca la SLA (Sclerosi Laterale Amiotrofica), dimostrando che la carenza di un enzima (la ciclofillina A) nelle cellule induce la malattia.

La SLA è una grave malattia neurodegenerativa progressivamente invalidante che colpisce individui adulti, caratterizzata dalla compromissione dei motoneuroni (le cellule responsabili della contrazione dei muscoli volontari) di tutto il corpo, fatto che conduce alla paralisi dei muscoli volontari fino a coinvolgere anche quelli respiratori.

Studi precedenti avevano già evidenziato che la stragrande maggioranza dei pazienti affetti da sclerosi laterale amiotrofica (SLA) presentano anomalie nella proteina TDP-43, che ha un ruolo importante nei

processi cellulari e se mutata causa la SLA.

Il nuovo studio, condotto su modelli animali e pazienti, ha evidenziato che l'enzima ciclofillina A (PPIA) è fondamentale per il corretto funzionamento di TDP-43. Infatti, l'assenza di ciclofillina A (PPIA) nel modello animale induce una malattia neurodegenerativa che è simile alla SLA e provoca l'accumulo anomalo della proteina TDP-43 .

Lo studio, appena pubblicato sulla prestigiosa rivista scientifica internazionale *Brain*, è stato disegnato e coordinato da Valentina Bonetto dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS con il gruppo di ricerca del Centro regionale esperto per la SLA (CRESLA) dell'ospedale Molinette della Città della Salute di Torino e Dipartimento di Neuroscienze Università di Torino, coordinato dal prof. Andrea Calvo.

“Abbiamo osservato - spiega Laura Pasetto dell'Istituto Mario Negri, primo autore del lavoro - che quando PPIA è assente il modello animale sviluppa i sintomi della SLA con demenza frontotemporale, cioè una progressiva disfunzione motoria, disinibizione e alterazioni del comportamento in associazione alla morte dei motoneuroni e alterazioni di TDP-43”.

“Questi dati - aggiunge Valentina Bonetto - sono in accordo con quanto visto in un gran numero di pazienti SLA con e senza demenza frontotemporale che mostrano di essere carenti di PPIA”.

“Inoltre - spiega Andrea Calvo, del CRESLA della Città della Salute di Torino e Dipartimento di Neuroscienze Università di Torino - abbiamo identificato un paziente SLA con una rara mutazione nel gene PPIA che rende la proteina disfunzionale. Questa mutazione, pur non rappresentando una causa comune di SLA, è importante perché ci dà delle indicazioni su quali possano essere i processi cellulari alterati nei pazienti”.

“La mutazione, le evidenze sui pazienti e quelle sul modello animale vanno tutte verso la stessa direzione, cioè che nella SLA le funzioni protettive di PPIA sono deficitarie - conclude Valentina Bonetto - quindi come prospettiva futura abbiamo pensato di sviluppare un approccio terapeutico che miri a ripristinare queste funzioni. Ora dobbiamo tornare in laboratorio e valutare se questa è la strada giusta per fermare l'insorgenza e la progressione della malattia. Se così fosse sarebbe un primo passo importante verso lo sviluppo di una terapia per la SLA”.

La ricerca è stata finanziata principalmente dalla Fondazione Regionale per la Ricerca Biomedica di Regione Lombardia (Progetto TRANS-ALS) e il Ministero della Salute (Progetto di Ricerca Finalizzata GR-2018-12365614).

La notizia arriva subito dopo l'annuncio da parte della Fondazione Italiana di ricerca per la Sclerosi Laterale Amiotrofica (AriSLA) che il progetto della dott.ssa Bonetto su PPIA (GATTALS) è tra quelli selezionati dal Bando AriSLA 2021 e ha ricevuto anche un contributo dall'Associazione "Io Corro con Giovanni".

*Defective cyclophilin A induces TDP-43 proteinopathy: implications for amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. Laura Pasetto, Maurizio Grassano, Silvia Pozzi, Silvia Luotti, Eliana Sammali, Alice Migazzi, Manuela Basso, Giovanni Spagnoli, Emiliano Biasini, Edoardo Micotti, Milica Cerovic, Mirjana Carli, Gianluigi Forloni, Giovanni De Marco, Umberto Manera, Cristina Moglia, Gabriele Mora, Bryan J. Traynor, Adriano Chiò, Andrea Calvo, Valentina Bonetto. Brain, 2021; <https://academic.oup.com/brain/article-lookup/doi/10.1093/brain/awab333>*