



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO



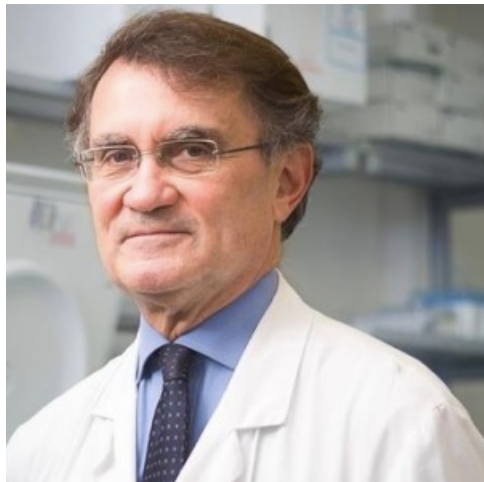
ENTE MORALE D.P.R. n° 1035 DEL 21-11-84
ASSOCIAZIONE
"CENTRO DINO FERRARI"
Fondazione IRCCS Ca' Grande Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

Lo studio, pubblicato da Science Translational Medicine, ha coinvolto 6.763 pazienti ed è il più vasto contributo di epigenetica e metilazione in una malattia neurodegenerativa



Milano, 24 febbraio 2022 - [Uno studio internazionale](#) che ha visto anche l'importante contributo dell'IRCCS Istituto Auxologico Italiano, il Centro Dino Ferrari e l'Università degli Studi di Milano con il prof. Vincenzo Silani, la prof.ssa Antonia Ratti e il prof. Nicola Ticozzi, ha permesso di analizzare l'epigenetica della Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) evidenziando 45 siti di variata metilazione in 42 geni grazie all'analisi di ben 6.763 pazienti affetti da SLA.

Lo studio, pubblicato da *Science Translational Medicine*, è il più vasto contributo di epigenetica e metilazione in una malattia neurodegenerativa e apre inattese prospettive terapeutiche con la definizione di frontiere di intervento legate alla correzione di alterazioni metaboliche con il colesterolo quale riferimento e potenzialmente correlato alla infiammazione e immunità.



Prof. Vincenzo Silani

“Questo vasto studio di metilazione nella SLA è senza precedenti - afferma il prof. Vincenzo Silani, ordinario in Neurologia dell’Università degli Studi di Milano e primario di Neurologia all’Auxologico di Milano - e dimostra alterazioni della metilazione in 45 posizioni in rapporto a 42 geni in stretta relazione al metabolismo del colesterolo HDL ed indipendentemente anche dalla immunità, dal basso Body Mass Index o BMI che caratterizza i pazienti che tendono a perdere peso e dall’assunzione di alcol”.

“In particolare, la biosintesi del colesterolo risulta di importanza biologica fondamentale relativamente alla fluidità di membrana, la formazione di sinapsi, la crescita neuritica ed i potenziali d’azione con il long-term potentiation - prosegue Silani - Due siti di alterata metilazione sono stati dimostrati nel gene SGMS2, responsabile della produzione di sfingomieline sintetasi 2, suggerendo che anche gli sfingolipidi possono avere un ruolo nella SLA. Vieni poi sottolineato il cointeressamento del sistema immunitario nella malattia, come già da tempo dimostrato”.

La ricerca va a integrare l’ampio studio di GWA apparso di recente in Nature Genetics, definendo in maniera più approfondita il coinvolgimento causale del colesterolo nella patogenesi della malattia come precedentemente suggerito per coinvolgimento di geni implicati nel suo metabolismo.

“È importante che fattori ambientali noti - precisa il prof. Silani - come il trattamento farmacologico con riluzolo, con cui la maggior parte dei pazienti italiani viene trattata, non interferiscano con i risultati raggiunti. Questo accurato studio di epigenetica, il più vasto in relazione alla patologia neurodegenerativa sancisce ulteriormente l’impegno italiano e dei ricercatori che ho l’onore di coordinare da svariati anni nella definizione della SLA, che oggi conta più di 30 geni causali coinvolti in diverse vie metaboliche”.

“Ora l’epigenetica identifica nella variazione del metabolismo lipidico e nella immunità due momenti patogenetici di rilievo, proponendo una malattia correggibile alla luce delle conoscenze mediche attuali - continua il prof. Silani - La ricerca, che oggi vanta tecnologie sofisticate, ha sempre come fine ultimo però la terapia di una malattia che rimane di riferimento per tutta la neurodegenerazione per la particolare severità e per il coinvolgimento multisistemico”.

Con la conferma di un’alterata metilazione del DNA, che oggi rappresenta il miglior parametro studiabile di una modificazione epigenetica, si rafforza l’evidenza di un interessamento metabolico e in particolare del colesterolo nella malattia, accanto al ruolo, per altro già evidenziato in passato, della immunità.

[Genome-wide study of DNA methylation shows alterations in metabolic, inflammatory, and cholesterol pathways in ALS. SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE • 23 Feb 2022 • Vol 14, Issue 633 • DOI: 10.1126/scitranslmed.abj0264](#)