

Milano, 13 Aprile 2015

Alla dott.ssa Simona Taverna
Presidente della Associazione Girotondo Onlus
e agli amici della Associazione

Cari Amici e sostenitori dell'Associazione Girotondo Onlus, voglio esprimere la mia gratitudine e quella dei miei collaboratori perchè è anche grazie alla vostra generosità e ai vostri finanziamenti che rendete possibili i nostri progetti di ricerca sulla SMA. Da molti anni nel laboratorio da me diretto all'Istituto Neurologico “Carlo Besta”, ci occupiamo dello studio l'Atrofia muscolare Spinale – SMA - e dei meccanismi molecolari responsabili della degenerazione dei motoneuroni del midollo spinale, con lo scopo di sviluppare una strategia terapeutica efficace per questa terribile malattia.

Infatti, nonostante il gene responsabile della SMA (*SMN1*) sia stato identificato nel 1995 dal gruppo francese diretto da Judith Melki, la patogenesi della malattia è oggi ancora molto dibattuta, e attualmente non è disponibile per i pazienti affetti alcuna terapia di comprovata efficacia.

Nel 2007, il laboratorio da me diretto all'Istituto Neurologico “C. Besta” di Milano ha scoperto una nuova proteina SMN (Setola et al, *PNAS*, 2007, 104:1959-1964), da noi chiamata a-SMN o SMN assonale data la sua espressione prevalente negli assoni delle cellule neuronali, cioè nei prolungamenti nervosi con i quali i neuroni comunicano fra di loro. E' possibile che la proteina a-SMN, insieme alla prima proteina SMN scoperta (la proteina FL-SMN), possa svolgere un ruolo rilevante nel determinare la malattia umana.

Negli ultimi anni, in collaborazione con diversi laboratori italiani ed europei, il gruppo da me diretto sta mettendo a punto un protocollo di terapia genica in modelli animali SMA mediante l'utilizzo di virus adenoassociati AAV9. Più recentemente è stata intrapresa una nuova collaborazione con la Dr.ssa Martine Barkats (Institut de Myologie di Parigi - AIM), una delle maggiori esperte di terapia genica per la SMA in Europa, per la produzione di nuovi virus esprimenti le proteine a-SMN e FL-SMN sotto il controllo di un diverso promotore in grado di indirizzare in modo maggiore l'espressione della proteina nei neuroni cerebrali e nei motoneuroni del midollo spinale. Nell'ottica di questa collaborazione, la dr.ssa Denise Locatelli è proprio in questo periodo presso l'Institut de Myologie a Parigi per poter direttamente ultimare la produzione dei nuovi virus.

Inoltre, per una migliore comprensione della patogenesi della SMA:

1. Stiamo analizzando i meccanismi intra-cellulari modulati dal sistema genico SMN. In tal senso, avendo già dimostrato che la terapia genica con FL-SMN è efficace a livello dei motoneuroni cervicali e in particolare per quelli innervanti la muscolatura

assiale e prossimale (come si verifica nella malattia umana), stiamo analizzando nei motoneuroni spinali “guariti” dalla malattia il profilo di espressione di microRNA (miRNAs) e paragonando questo profilo di espressione con quello di topi affetti e non trattati. I miRNAs sono molecole di recente scoperta importanti nella regolazione della espressione di geni e proteine sia in condizioni fisiologiche che nel corso di malattie quali la SMA;

2. stiamo studiando il profilo di attivazione dei Recettori Tirosina Kinasici (RTKs) e i pathways proteici a loro associati importanti nel controllo dello sviluppo, crescita e sopravvivenza cellulare. I dati che otterremo dai nostri esperimenti ci permetteranno di capire perchè solo specifici pools motoneuronali sono colpiti nella SMA, e in che modo la terapia genica possa determinare la loro sopravvivenza;

3. stiamo generando nuovi modelli transgenici per la SMA, sia in mammiferi (in collaborazione con Ferdinando Di Cunto, Centro di Biotecnologie Molecolari dell’Università di Torino) che invertebrati (in collaborazione con il gruppo diretto da Elia Di Schiavi all’Istituto di Genetica e Biofisica, CNR, Napoli);

4. stiamo verificando l’effetto del silenziamento genico di a-SMN e FL-SMN sulla crescita assonale in neuroni in coltura (in collaborazione con il gruppo di Carlos Dotti presso il VIB Center for the Biology of Disease di Leuven, Belgio), il ruolo di entrambe le proteine SMN in cellule staminali da pazienti SMA (in collaborazione con il gruppo di Enrico Garattini, Istituto Mario Negri di Milano), e le vie intracellulari attivate dal gene SMN in modelli transgenici (in collaborazione con il gruppo di Alessandro Vercelli, Istituto di Neuroscienze, Fondazione Cavalieri Ottolenghi, Università di Torino).

In tutti questi progetti di ricerca, che speriamo possano contribuire a meglio comprendere e soprattutto a curare questa malattia, Voi Amici e sostenitori dell’Associazione Girotondo avete giocato un ruolo di fondamentale importanza, non solo per i finanziamenti a noi assegnati, ma anche per l’entusiasmo che ci ha fatto sentire più vicini ai pazienti affetti da questa malattia. Per questo desideriamo ringraziarvi di cuore per il sostegno che ci avete dato fino ad ora, nella speranza di poter contare in futuro ancora sulla Vostra generosità e sul vostro contributo nel finanziare e rendere possibili i nostri progetti di ricerca sulla SMA.



Giorgio Stefano Battaglia, MD
Responsabile, SOSD di Neuroanatomia e Patogenesi Molecolare
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico “C. Besta”
Via Temolo 4, 20126 Milano, Italia
tel: ++ 39 02 2394 2606 ; cell: ++ 39 348 6560 003
fax: ++ 39 02 2394 2619