

Sulla rivista internazionale Neurobiology of Disease
**ATASSIA: SCOPERTO IL DIFETTO CELLULARE RESPONSABILE
DI UNA RARA MALATTIA NEUROLOGICA**

**UN MALFUNZIONAMENTO DEI MITOCONDRI, LE CENTRALI ENERGETICHE DELLE
CELLULE, CAUSA LO SVILUPPO DELLA SCA28, UNA FORMA EREDITARIA DI ATASSIA.
DOPO 10 ANNI DI STUDI E GRAZIE AL SOSTEGNO DI FONDAZIONE TELETHON,
LA SCOPERTA DEL TEAM DI RICERCA GUIDATO DAI PROFF. ALFREDO BRUSCO E
FILIPPO TEMPIA DELL'UNIVERSITÀ DI TORINO E NICO**

Torino - 4 dicembre 2018

I nostri movimenti quotidiani prevedono una coordinazione inconscia, operata dal cervelletto, la parte più antica del cervello. La perdita di questa capacità, chiamata "atassia", è un sintomo comune a molte malattie neurologiche. Una parte delle atassie è ereditaria, ha cioè una causa genetica: un singolo gene, tra i 20.000 che compongono il nostro genoma, è mutato e non riesce a sintetizzare la proteina corrispondente o ne sintetizza una malfunzionante. Questo provoca nei pazienti una progressiva e irreversibile degenerazione del cervelletto, ma le ragioni per cui questo fenomeno avviene sono spesso ignote.

In un lavoro pubblicato sull'importante rivista internazionale *Neurobiology of Disease*, i gruppi del Prof. **Alfredo Brusco** (Dipartimento di Scienze Mediche) e del Prof. **Filippo Tempia** (Dipartimento di Neuroscienze Rita Levi-Montalcini e NICO - Neuroscience Institute Cavalieri Ottolenghi) dell'Università di Torino hanno chiarito il meccanismo attraverso cui insorge e si sviluppa una forma di atassia ereditaria chiamata SCA28. Nel 2006 gli stessi gruppi avevano contribuito alla scoperta del gene AFG3L2 che mutato causa la patologia. La ricerca - iniziata oltre 10 anni fa - è stata condotta dalle dott.sse Cecilia Mancini ed Eriola Hoxha grazie al supporto della Fondazione Telethon, ed è frutto della collaborazione di numerosi ricercatori di centri nazionali e internazionali (Università di Torino, Milano e Bologna; Istituto San Raffaele di Milano e Istituto di Biotecnologie dell'Università di Helsinki).

Grazie a tecniche di biologia molecolare, i ricercatori hanno introdotto nel genoma del topo una variante del gene AFG3L2 presente nei pazienti, generando così un modello murino di atassia SCA28. Come nell'uomo, i topolini hanno sviluppato una forma di malattia lieve, visibile solo nell'età adulta e lentamente progressiva. «Lo studio di questo modello creato in laboratorio ci ha permesso di scoprire che la malattia è causata da un difetto nella funzione dei mitocondri, le cosiddette *centrali energetiche della cellula*» spiega il prof. Alfredo Brusco del Dipartimento di Scienze Mediche dell'Università di Torino.

«Nella SCA28 la proteina AFG3L2 non funziona correttamente, e i mitocondri assumono una forma anomala perdendo progressivamente la capacità di sintetizzare ATP. La causa di questo "malfunzionamento" - continua il prof. Brusco - sta nel ruolo di AFG3L2, che ha il compito di ripulire i mitocondri dalle proteine anomale o degradate. Nella SCA28 i mitocondri accumulano questi prodotti di scarto senza riuscire a eliminarli: a lungo termine funzionano sempre peggio provocando un danno cellulare».

«Questo meccanismo, noto come "proteostasi mitocondriale", è importante nell'invecchiamento ed è coinvolto in altre patologie neurodegenerative più conosciute, come il morbo di Alzheimer e il morbo di Parkinson. I risultati sui topi - aggiunge il prof. Filippo Tempia del Dipartimento di Neuroscienze e NICO - Neuroscience Institute Cavalieri Ottolenghi dell'Università di Torino - ci hanno permesso di individuare alcuni farmaci in grado di inibire la sintesi di proteine mitocondriali, e che potrebbero essere in grado di invertire il processo patologico e rallentare o impedire la progressione della malattia».

«Questo lavoro aumenta la nostra comprensione dei meccanismi responsabili delle atassie e porterà a nuove scoperte sulla funzione del cervelletto. Lo studio - conclude il prof. Brusco - apre nuove possibilità da esplorare nel trattamento di questa e altre patologie neurologiche».

Neurobiology of Disease, 30 October 2018

Mice harbouring a SCA28 patient mutation in AFG3L2 develop late-onset ataxia associated with enhanced mitochondrial proteotoxicity

Ufficio stampa:

Università di Torino - Elena Bravetta tel 0116709611 cell 3311800560 - ufficio.stampa@unito.it

Fondazione Telethon - Thomas Balanzoni cell 3463204520 - thomas.balanzoni@havaspr.com

NICO - Barbara Magnani cell 3393096245 - magnanibarbara@gmail.com