



## Proteina connette SLA e cancro

**17 novembre, 2012** - Secondo uno studio, pubblicato sulla prestigiosa rivista *Cell*, la senataxina svolgerebbe una funzione determinata nella trascrizione e replicazione del DNA. La sua mutazione incide in due gravi malattie neurodegenerative e potrebbe anche avere un ruolo nella formazione dei tumori. A rivelarlo per la prima volta è una ricerca congiunta tra l'IFOM (Istituto FIRC di oncologia molecolare) di Milano e l'Istituto di genetica molecolare del Consiglio nazionale delle ricerche (IGM-CNR) di Pavia.

“Ciò che emerge chiaramente dai nostri risultati è che la senataxina - proteina mutata in due rare patologie neurodegenerative ereditarie, una forma giovanile di Sclerosi laterale amiotrofica e una rara atassia con difetti dei muscoli oculari (AOA2) - agisce come un vigile che “regola il traffico” durante la replicazione di zone del DNA particolarmente “affollate”, spiega Giordano Liberi, ricercatore dell' Igm-Cnr di Pavia. AOA2 è una rara forma di Ataxia causata dalla progressiva degenerazione del cervelletto che porta alla perdita della coordinazione muscolare. ASL4 è invece una rara forma giovanile di sclerosi laterale amiotrofica causata dalla degenerazione dei motoneuroni che impedisce il movimento dei muscoli. Dall' analisi del tipo di mutazioni associate al gene per la senataxina (SETX) è ipotizzabile che l'attività cellulare della corrispondente proteina è diversamente compromessa nelle due malattie neurodegenerative. Tuttavia fino a oggi i ruoli cellulari della senataxina erano ancora ignoti, ora grazie a questo studio, finanziato dall' Airc e da Telethon, emerge come questa proteina sia coinvolta durante i processi di replicazione e trascrizione del DNA.

“Questi processi avvengono contemporaneamente e devono essere ben coordinati per evitare che interferiscano tra loro”, spiega Liberi. “Compito della senataxina, nelle regioni del DNA dove sono presenti geni molto espressi che ospitano costantemente i complessi di trascrizione, è proprio dare la precedenza alla replicazione, evitando al contempo un pericoloso ‘scontro’ tra la forcella replicativa e il complesso di trascrizione e il blocco della forcella”.

Quando la senataxina risulta alterata, la trascrizione interferisce con la replicazione rendendo il DNA fragile. Questa scoperta potrebbe segnare quindi un significativo passo avanti sia nella ricerca sul cancro, dove l'integrità del DNA risulta gravemente compromessa, sia nello studio delle due patologie neurodegenerative in cui senataxina è alterata. “I risultati di questo lavoro costituiscono un importante tassello nel quadro che sta emergendo nella comunità scientifica”, conferma Marco Foiani, direttore scientifico di IFOM. “Gli stessi ingranaggi che muovono la macchina del tumore spesso si trovano alla base di una vasta gamma di patologie, diverse nella loro manifestazione ma simili in termini di disfunzioni a livello cellulare. L'instabilità genomica potrebbe essere quindi il comun denominatore tra cancro e malattie neurodegenerative come la Sla”.

Nei prossimi studi si cercherà di comprendere meglio i meccanismi molecolari sui quali agisce la senataxina e quali sono le cellule del sistema nervoso in cui le lesioni al DNA contribuiscono allo sviluppo di SLA e atassia AOA2.

Francesco Aiello