



## Il gene Sox18 regolatore chiave del sistema linfatico

Il sistema linfatico è una complessa rete vascolare che gioca un ruolo fondamentale nelle attività di drenaggio della linfa, di protezione e di difesa immunitaria dell'organismo. Disturbi nella circolazione linfatica possono quindi compromettere pesantemente la funzionalità dell'organismo stesso, ma sono ancora oggi in gran parte ignoti i meccanismi molecolari alla base del suo corretto funzionamento. Un team internazionale di ricercatori dell'IFOM (Fondazione Istituto FIRC di Oncologia Molecolare) di Milano e dell'australiano Institute for Molecular Bioscience dell'Università di Queensland ha ora individuato in Sox18 un gene essenziale per il "benessere" del sistema linfatico: i dati emersi dallo studio supportano fortemente l'idea che Sox18 sia un gene critico nella formazione, nella corretta organizzazione e nel mantenimento del sistema vascolare linfatico. In particolare, l'inattivazione del gene Sox18 porterebbe manifestazioni di una rara patologia di matrice linfatica chiamata Ipotricosi-linfedemateleangiectasia. "Il lavoro pubblicato su Nature costituisce un significativo avanzamento delle conoscenze per la comprensione dei meccanismi molecolari che regolano la formazione e il funzionamento del sistema linfatico" commenta Elisabetta Dejana, coordinatrice italiana dello studio, Responsabile del Programma di Angiogenesi di IFOM e Professore Ordinario di Patologia Generale presso il Dipartimento di Scienze Biomolecolari e Biotecnologie presso la Facoltà di Scienze Matematiche, Fisiche e Naturali dell'Università degli Studi di Milano" e in prospettiva potrà suggerire nuovi approcci diagnostici e terapeutici per patologie di matrice linfatica. Inoltre, poiché gran parte dei tumori sceglie la via del sistema linfatico per disseminare le proprie cellule e formare metastasi nei diversi organi, l'identificazione di Sox18 quale fattore chiave per indurre la formazione di vasi linfatici all'interno dei tumori potrà aiutare a formulare nuove terapie per inibire il processo metastatico". L'identikit di Sox18 I fattori trascrizionali Sox (ovvero SRY - Sex Determining Region Y - attraverso HMG Box) sono una famiglia di geni che legano il DNA attraverso il dominio proteico HMG (High Mobility Group) e svolgono un ruolo chiave per lo sviluppo embrionale degli organismi eucarioti e per la regolazione dell'espressione genica

richiesta per il differenziamento cellulare. Il fattore trascrizionale Sox18 è riconosciuto come interruttore specifico nell'indurre il differenziamento delle cellule endoteliali del sistema vascolare sanguigno, ma sta emergendo sempre più chiaramente l'associazione di diverse patologie linfatiche a mutazioni di questo gene. Lo studio condotto dal team internazionale di ricercatori dell'IFOM di Milano e dell'Institute for Molecular Bioscience dell'Università di Queensland conferma il ruolo critico di Sox 18 nello sviluppo linfatico aprendo la strada a nuovi percorsi di ricerca per le linfopatie umane. I test molecolari, cellulari e genetici effettuati in vitro e in vivo su organismi modello hanno evidenziato che Sox18 induce le cellule endoteliali del sistema vascolare sanguigno a esprimere Prox1 (Prospero-related Homeobox 1), un gene cruciale per la formazione dei vasi linfatici a partire dalle vene cardinali. "Prox 1 – precisa Dejana - è il gene che detta alle cellule la loro caratteristica linfatica e gli esperimenti che abbiamo condotto dimostrano che se Sox18 è inattivo o mutato nello sviluppo embrionale, si verifica un blocco anche nella funzionalità di Prox1, che non riesce più a formare dalla vena cardinale la fitta rete di vene linfatiche". Difetti nel fattore trascrizionale Sox18 causano una disfunzione linfatica che si manifesta nell'Ipotricosi-linfedema-teleangiectasia, una malattia ereditaria rara che comporta sintomi invalidanti come edemi (se non elefantiasi) agli arti inferiori associati a semicalvizie precoce (a partire da 1-2 anni di vita). Le prospettive che apre lo studio pubblicato su Nature sono particolarmente promettenti: per le patologie linfatiche l'identificazione del ruolo di Sox18 potrebbe rivelarsi presto preziosa per un'applicazione a livello diagnostico. Inoltre questo fattore trascrizionale potrebbe costituire un giorno un bersaglio localizzato per terapie geniche mirate a ridurre lo sviluppo delle metastasi tumorali. La ricerca è stata sostenuta da finanziamenti dell'AIRC (Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro), dell'Australia National Health and Medical Research Council, della Commissione Europea, della Heart Foundation of Australia e da altri Istituti.