

Campus IFOM – IEO
IFOM Fondazione Istituto FIRCA di Oncologia Molecolare
IEO – Istituto Europeo di Oncologia



Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri"

Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri"

COMUNICATO STAMPA

UN GIUBBOTTO DI SALVATAGGIO PER I NEURONI

Identificata da un team di ricercatori di Milano la proteina che salva la vita delle cellule cerebrali in caso di danno neurologico acuto. La scoperta, pubblicata oggi in copertina sulla rivista "PNAS", avrebbe possibili applicazioni nella terapia di alcune malattie neurodegenerative e di alcuni tumori del cervello.

Carenza di ossigeno, flusso di sangue scarso o addirittura interrotto: in queste condizioni di vera e propria "tempesta" le cellule del cervello possono sopravvivere grazie alla proteina "Rai", che agisce come un vero "giubbotto di salvataggio". Un gruppo di ricercatori del Campus IFOM – IEO (Istituto FIRCA di Oncologia Molecolare-Fondazione Italiana per la Ricerca sul Cancro; Istituto Europeo di Oncologia) e dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri di Milano ha scoperto che l'espressione di una specifica proteina (la proteina "Rai") salva i neuroni dalla morte cellulare indotta da "stress ossidativo", condizione a sua volta determinata da ipossia (mancanza di ossigeno), ischemia (ridotto apporto di sangue) e ictus (interruzione del flusso sanguigno al cervello). La scoperta, pubblicata oggi sulla prestigiosa rivista scientifica *Proceedings of the National Academy of Sciences* (PNAS) è stata giudicata così rilevante da meritare la copertina della rivista. "Il ruolo della proteina Rai in caso di stress ossidativo – ha detto Giuliana Pelicci, del Dipartimento di Oncologia Sperimentale dello IEO e autrice dello studio – è una novità assoluta. Capire in dettaglio come funziona il meccanismo di protezione potrebbe avere interessanti applicazioni farmacologiche sia nelle malattie neurodegenerative legate allo stress, come l'ictus, sia nei tumori." La ricerca è stata supportata da finanziamenti dell'AIRC (Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro).

"Abbiamo cominciato a lavorare su Rai – spiega Giuliana Pelicci – perché fa parte della famiglia di proteine Shc (*pronuncia "scic", ndr*) legate alla proliferazione, differenziazione, invecchiamento e morte delle cellule, tutti processi legati all'insorgenza del cancro. Poi ci siamo accorti che la proteina, che è presente solo nel cervello, giocava un ruolo chiave nella protezione neuronale da stress ossidativo."

Per "stress ossidativo" si intende un'eccessiva presenza (nell'organismo intero o in un tessuto) di radicali liberi, molecole altamente reattive in grado di danneggiare e uccidere le strutture cellulari. I radicali liberi vengono normalmente prodotti all'interno delle cellule, ma, in un organismo sano, la loro presenza è costantemente monitorata e l'eccesso prontamente

smaltito. Così non accade però quando le condizioni fisiologiche si alterano improvvisamente, come ad esempio nel caso di danno neurologico acuto (ipossia, ischemia o ictus cerebrale): in questi caso la mancanza di ossigeno e di sangue manda in tilt i sistemi di monitoraggio e i radicali liberi si accumulano nel cervello, dove cominciano ad attaccare e danneggiare irreversibilmente i neuroni. Uno degli effetti tipici dello stress ossidativo cerebrale è l'innescarsi del processo di "morte cellulare programmata", la cosiddetta apoptosi. In pratica i neuroni sottoposti a stress ossidativo tendono a suicidarsi.

Con una serie di esperimenti *in vitro* su cellule neuronali di topo, i ricercatori hanno scoperto che, in condizioni di stress ossidativo, l'espressione elevata della proteina Rai protegge i neuroni dall'apoptosi e permette loro di sopravvivere. Viceversa, le cellule private della proteina Rai si suicidano molto di più delle cellule normali: "I neuroni in cui l'espressione di Rai è stata inibita – spiega ancora Pelicci – mostrano minor resistenza allo stress e maggiore morte neuronale. I risultati sono confermati anche dai test *in vivo* condotti su topi di laboratorio. "Il modello dell'ischemia cerebrale nel topo – commenta Maria Grazia De Simoni, del Dipartimento di Neuroscienze dell'Istituto Mario Negri, co-autrice dello studio – ha pienamente confermato le ipotesi formulate a partire dagli esperimenti *in vitro*. I risultati ottenuti hanno dimostrato che l'assenza di Rai è un grave fattore di rischio in caso di danno neurologico acuto. Questo modello, implementato presso il nostro istituto e in pochi altri centri di ricerca in tutto il mondo, è altamente rappresentativo della patologia umana."

Come faccia Rai a proteggere le cellule dallo stress ossidativo non è ancora del tutto chiaro. Il gruppo di Pelicci aveva già in passato caratterizzato la proteina Rai come "incentivatore di sopravvivenza" nelle cellule sane. Ma in presenza di stress il processo di attivazione di Rai è completamente diverso, e – stando ai risultati odierni – molto più critico. "Nel lavoro pubblicato oggi – dice Pelicci – abbiamo parzialmente caratterizzato il meccanismo di protezione di Rai, che sembra comportarsi come un vero 'giubbotto di salvataggio' per i neuroni stressati, dando loro maggiori chance di affrontare la tempesta causata dallo stress ossidativo. Ora abbiamo bisogno di definire il processo in dettaglio e, soprattutto, di verificarlo in cellule umane." Importanti le potenziali applicazioni terapeutiche: secondo gli scienziati, Rai potrebbe rappresentare un nuovo "bersaglio farmacologico". "Rendendo Rai più efficiente e attiva – aggiunge Pelicci – si potrebbe ottenere una efficace protezione dall'ischemia e dall'ictus cerebrale." L'ictus cerebrale provoca 2 milioni di morti all'anno ed è la prima causa di invalidità nei paesi occidentali. "Il trattamento di questa grave malattia – commenta De Simoni – costituisce ancora un problema medico irrisolto e la conoscenza dei meccanismi che controllano la sopravvivenza dei neuroni rappresenta un importante passo verso la messa a punto di nuove strategie terapeutiche."

Al contrario, nel caso di alcuni tumori cerebrali, proprio l'inattivazione di Rai potrebbe indurre le cellule tumorali a suicidarsi e così causare una regressione della malattia.

Milano, 25 ottobre 2004

Ufficio Stampa IFOM

tel. 02 574303206 - 02 5693063 – fax 02 52209308 – cell.: 339 1779787 – E-mail: team-press@ifom-ieo-campus.it

Ufficio Stampa IEO

tel. 02 7200.7047 – cell.: 335 6150.331 – E-mail: dfrancese@consulenti-associati.it, ufficio.stampa@ieo.it

Ufficio Stampa Mario Negri

tel. 02 39014581 – E-mail: bordogna@marionegri.it