

*Comunicato stampa*

## Sox18: alle radici del “benessere” del sistema linfatico

Individuato da un team di ricercatori italiani e australiani il ruolo di Sox18 come regolatore chiave del sistema linfatico. Mutazioni in questo gene sono associate a una patologia genetica rara che si manifesta con linfedemi, elefantiasi e semicalvizie. Lo studio è stato pubblicato su Nature.

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-linfedema-teleangiectasia**.

“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'Australiana National Health and Medical Research Council, della Commissione Europea, della Heart Foundation of Australia e da altri Istituti.

*Milano, 12 novembre 2008*

Elena Bauer, Responsabile Comunicazione e Ufficio Stampa  
IFOM - Fondazione Istituto FIRC di Oncologia Molecolare  
Via Adamello 16 – 20139 Milano - tel. 02 574303042/ 02 5693821 -+39 3387374364 - fax 02 574303041  
e-mail: team-press@ifom-ieo-campus.it – elena.bauer@ifom-ieo-campus.it