



OSPEDALE SAN RAFFAELE



Comunicato Stampa

Sclerosi Multipla: alterata espressione dei geni coinvolti nella risposta antivirale e controllati dall'interferone

La scoperta, possibile grazie al sostegno della Fondazione Italiana Sclerosi Multipla, getta nuova luce sui meccanismi alla base della malattia, spiega l'efficacia della terapia con interferone beta ricombinante e apre la strada allo sviluppo di nuovi approcci terapeutici.

Milano, 8 settembre 2017 – Negli ultimi vent'anni l'uso dell'interferone beta ricombinante nel trattamento della sclerosi multipla (SM) ha cambiato la qualità di vita di chi soffre di questa malattia. Il meccanismo d'azione di questa citochina – solitamente prodotta dal nostro organismo per organizzare la risposta immunitaria a infezioni virali – nel trattamento della SM è però poco chiaro, così come rimane poco chiaro il meccanismo alla base della malattia. In uno studio pubblicato lo scorso 21 agosto su *Scientific Reports*, i ricercatori dell'IRCCS Ospedale San Raffaele - una delle 18 strutture d'eccellenza del Gruppo ospedaliero San Donato - e dell'Istituto Superiore di Sanità hanno scoperto che in presenza della malattia numerosi geni regolati dagli interferoni prodotti normalmente dall'organismo (endogeni) risultano espressi in modo anomalo nelle cellule dei pazienti, ovvero sono sovraprodotti o sottoprodotti. Non solo, ma alcune anomalie riscontrate sono specifiche delle diverse fasi di malattia e vengono in parte corrette grazie alla somministrazione dell'interferone beta ricombinante. La ricerca, possibile grazie al sostegno della Fondazione Italiana Sclerosi Multipla (FISM) a un progetto multicentrico che coinvolge i gruppi coordinati da Cinthia Farina presso l'IRCCS Ospedale San Raffaele e da Eliana Marina Coccia presso l'Istituto Superiore di Sanità, oltre a descrivere un nuovo meccanismo alla base della malattia e a spiegare il funzionamento di uno dei farmaci di prima linea usati nella SM, getta le basi per lo sviluppo di nuovi approcci terapeutici e di nuovi marcatori predittivi della sua progressione.

I ricercatori del San Raffaele hanno analizzato in parallelo i campioni di sangue periferico di più di 500 pazienti con sclerosi multipla a diversi stati di progressione – prima che iniziassero i trattamenti o sotto trattamento con interferone beta – e i campioni di tessuto provenienti da topi affetti da encefalite autoimmune sperimentale, il modello sperimentale della sclerosi multipla. Così facendo, hanno potuto misurare, sia nelle cellule umane che in quelle animali, i livelli di espressione dei geni regolati dagli interferoni, raccolti in maniera sistematica nel database *Interferome* sviluppato da Paul Herzog della Monash University in Australia, collaboratore dello studio. L'ipotesi dietro il lavoro è nata da una scoperta pubblicata di recente sempre dal gruppo di Cinthia Farina, capo unità di Immunobiologia delle Malattie Neurologiche, secondo cui singoli geni di suscettibilità alla SM coinvolti nella risposta agli interferoni, sono alterati nel sangue periferico dei pazienti, suggerendo la presenza, nella SM, di un'anomala risposta del sistema immunitario agli interferoni prodotti dall'organismo, e quindi un'anomala reazione antivirale. In effetti, la risposta ai virus risulta alterata in alcune popolazioni cellulari del sangue periferico dei pazienti SM, come dimostrato dagli studi del gruppo di Eliana Coccia, da diversi anni focalizzati a definire perché una citochina, quale l'interferone beta, prodotta ed usata dal nostro organismo per combattere i virus risulta, anche, utile nella terapia della SM.

"Molti dei geni regolati dalle molecole che chiamiamo interferoni, sia nella malattia umana che in quella sperimentale, vengono in effetti trascritti in modo eccessivo, o al contrario in modo insufficiente", spiega Cinthia Farina. "Non solo, ma – coerentemente con la nostra ipotesi – l'espressione di circa la metà di questi viene modificata con la somministrazione dell'interferone beta ricombinante".

Inoltre, al di là di un gruppo abbastanza ridotto di geni (21) la cui espressione è alterata in modo indistinto in tutti i pazienti (ovvero indipendentemente dal tipo di sclerosi multipla) lo studio mostra come numerose altre anomalie siano specifiche per stadi diversi di malattia. Un risultato che apre nuove prospettive di ricerca su più fronti.

"Quanto ottenuto ci suggerisce la possibilità di utilizzare i profili di espressione nel sangue sia per la messa a punto di marcatori di progressione della malattia, sia per lo sviluppo di nuovi farmaci in grado di agire in modo complementare all'interferone beta, ovvero di regolare l'espressione dei geni su cui quest'ultimo non interviene", conclude Cinthia Farina.

Questo studio è stato possibile grazie ai finanziamenti della Fondazione Italiana Sclerosi Multipla (Grant 2013/R/9), oltre che del Ministero della Salute (RF-2011-02349698) e di Merck-Serono.

Transcriptional dysregulation of Interferome in experimental and human Multiple Sclerosis – Scientific Reports

Sundararajan Srinivasan^b, Martina Severa^c, Fabiana Rizzo^c, Ramesh Menon^a, Elena Brini^a, Rosella Mechelli^d, Vittorio Martinelli^a, Paul Hertzog^e, Marco Salvetti^{d,f}, Roberto Furlan^a, Gianvito Martino^{a,b}, Giancarlo Comi^{a,b}, Eliana M Coccia^c, Cinthia Farina^{a}*

- a. Istituto di Neurologia Sperimentale, Divisione di Neuroscienze, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano, Italia*
- b. Università Vita-Salute San Raffaele, Milano, Italia*
- c. Dipartimento Malattie Infettive, Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italia*
- d. Università degli Studi di Roma "La Sapienza", Dipartimento di Scienze Neurologiche, Centro Sclerosi Multipla, Ospedale Sant'Andrea, Roma, Italia*
- e. Centre for Innate Immunity and Infectious Diseases, Hudson Institute of Medical Research, Monash University, Clayton, Australia*
- f. IRCCS Istituto Neurologico Mediterraneo (INM) Neuromed, Pozzilli, IS, Italy*

Per informazioni alla stampa:

Ufficio Stampa IRCCS Ospedale San Raffaele

Tel: 02 2643 3004/6255/4466

ufficio.stampa@hsr.it

www.hsr.it

Ufficio Stampa Istituto Superiore di Sanità

Tel. 06 49906601

ufficio.stampa@iss.it

www.iss.it