

## LA PROTEINA SOX2 APRE NUOVE POSSIBILI TERAPIE PER DIVERSE MALATTIE DEL CERVELLO

20 October 2009

Potrebbe essere definita la "proteina dei ricordi": si chiama Sox2 e ha dimostrato di essere importante per lo sviluppo del nostro cervello, soprattutto per quella porzione chiamata ippocampo che è coinvolta nel mantenimento della memoria a lungo termine.

Ad annunciarlo è un lavoro finanziato da Telethon e pubblicato su Nature Neuroscience da Silvia Nicolis, ricercatrice dell'Università degli studi di Milano Bicocca. In particolare, la proteina Sox 2 è risultata capace di indurre la produzione di molecole-segnale coinvolte nel mantenimento delle cellule staminali neurali anche dopo la nascita. L'ippocampo è infatti una di quelle porzioni del cervello che continua a formarsi e a "plasmarsi" anche dopo che siamo nati, proprio a partire dalle cellule staminali presenti.

Come spesso accade, questa scoperta di un meccanismo biologico importante è stata possibile grazie allo studio di una condizione molto rara in cui il meccanismo è difettoso. Nicolis e il suo gruppo sono infatti partiti anni fa dall'osservazione dell'effetto che la mutazione nel gene Sox2 produce nell'uomo: i bambini portatori di questo difetto genetico (poche decine in tutto il mondo) hanno una sindrome caratterizzata da epilessia, cecità, problemi cognitivi e mancato sviluppo dell'ippocampo. In altri casi, mutazioni di Sox2 sono state riscontrate in pazienti affetti da malattie dell'ipofisi.

Dopo aver riprodotto questo difetto genetico nel topo, i ricercatori sono riusciti a curare in buona parte la malattia fornendo nei primi giorni di vita dell'animale un farmaco che mima l'azione di Sonic hedgehog (Shh), una delle molecole-segnale stimulate da Sox2 che viene a mancare quando Sox 2 non funziona. Nel topo malato, in assenza di trattamento le cellule staminali nell'ippocampo vengono perse quasi completamente. Una volta somministrato il farmaco, invece, i ricercatori sono riusciti a "salvarle" in buona parte e a promuovere la formazione di nuovo tessuto nervoso e la crescita dell'ippocampo. In topi normali, invece, il farmaco non ha alcun effetto.

Attualmente è difficile pensare a un utilizzo immediato di questo tipo di farmaci nei pazienti con difetti in Sox2: i malati, infatti, hanno tutti mutazioni de novo e quindi inattese, in quanto non sono ereditate ma avvengono nelle cellule germinali dei genitori. Tuttavia, gli esperimenti effettuati nel topo hanno mostrato come molecole di questo tipo siano specifiche e possano avere effetti significativi se somministrate nei primi giorni di vita.

Dall'altra parte, conoscere a fondo il ruolo di Sox2 nel sistema di controllo del mantenimento e differenziamento delle cellule staminali neurali potrebbe rivelarsi importante per il disegno di terapie contro diversi tipi di tumori cerebrali infantili, come il glioblastoma, il neuroblastoma e il medulloblastoma. In questi tumori – piuttosto frequenti in età pediatrica, molto aggressivi e spesso resistenti alle terapie convenzionali – Sox2 mostra di essere molto attivo e potrebbe avere un ruolo "rovesciato": gli scienziati ipotizzano infatti che potrebbe contribuire al mantenimento delle cellule tumorali, analogamente a quanto avviene per le cellule normali. Se questo fosse confermato, Sox2 potrebbe diventare un nuovo bersaglio farmacologico, forti anche di quanto già osservato in laboratorio: riducendo l'attività di Sox2 nelle cellule tumorali si riesce a ostacolarne la moltiplicazione.

In prospettiva più lunga, infine, conoscere i meccanismi genetici che regolano le funzioni delle cellule staminali neurali è il primo passo verso un possibile impiego di queste cellule nella terapia rigenerativa di malattie neurologiche come, per esempio, il morbo di Alzheimer o di Parkinson.