

# SLA

## La malattia: inquadramento eziopatogenetico

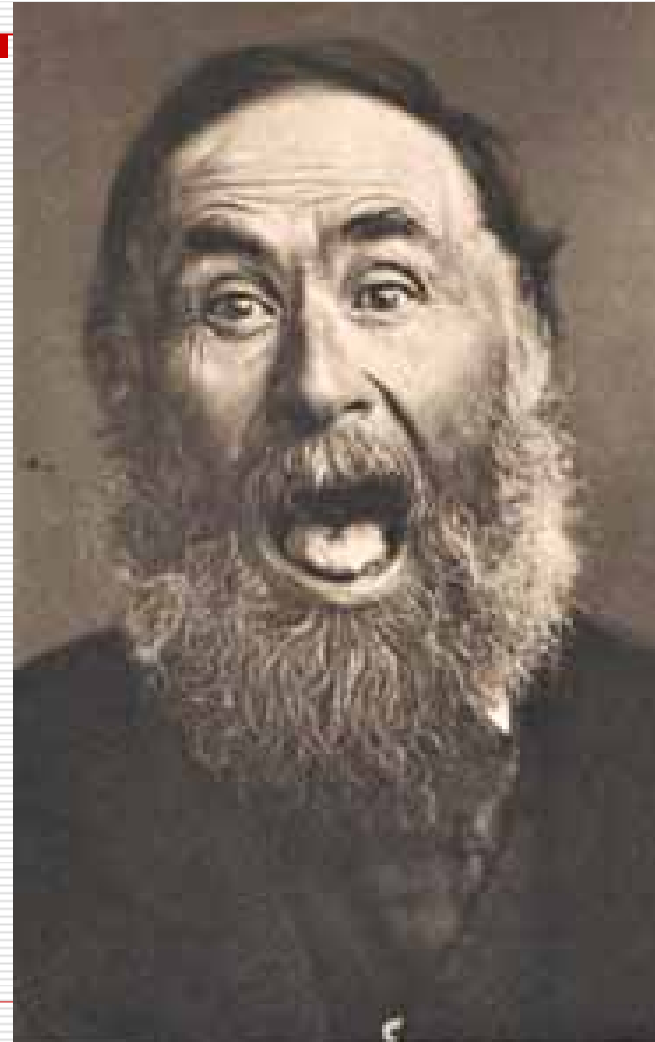
---

Claudia Caponnetto  
Savona, 7 febbraio 2009

# Sclerosi laterale amiotrofica

---

- ❑ Degenerazione motoneuronale ad andamento progressivo ed esito fatale
  - ❑ Familiare in circa 5-10% dei casi
  - ❑ Malattia rara (incidenza 2/100000/anno, prevalenza circa 6/100000)
  - ❑ Picco di esordio tra 60 e 70 anni
  - ❑ Durata media di malattia circa 3 anni
- 



# SLA: aspetti clinici

---

- ❑ Esordio: bulbare o arti
- ❑ Bulbare: disartria, disfagia, riso e pianto spastico
- ❑ Arti (asimmetricamente):
  - ipostenia, atrofia, fascicolazioni, crampi
  - spasticità, riflessi patologici
- ❑ Coscienza integra
- ❑ Decesso generalmente per insufficienza respiratoria



# Una degenerazione selettiva(?)

---

- Del solo sistema motorio
  - Dei soli motoneuroni
-

# Neuroni e glia

---

- L'evidenza di una netta interdipendenza tra motoneurone e cellule gliali adiacenti è stata fornita dagli esperimenti con topi SOD-mutati chimerici.
    - Motoneurone: innesco malattia
    - Microglia: velocità di evoluzione
-

# SLA eziopatogenesi

---

Risultato di interazione tra

- Geni
- Ambiente

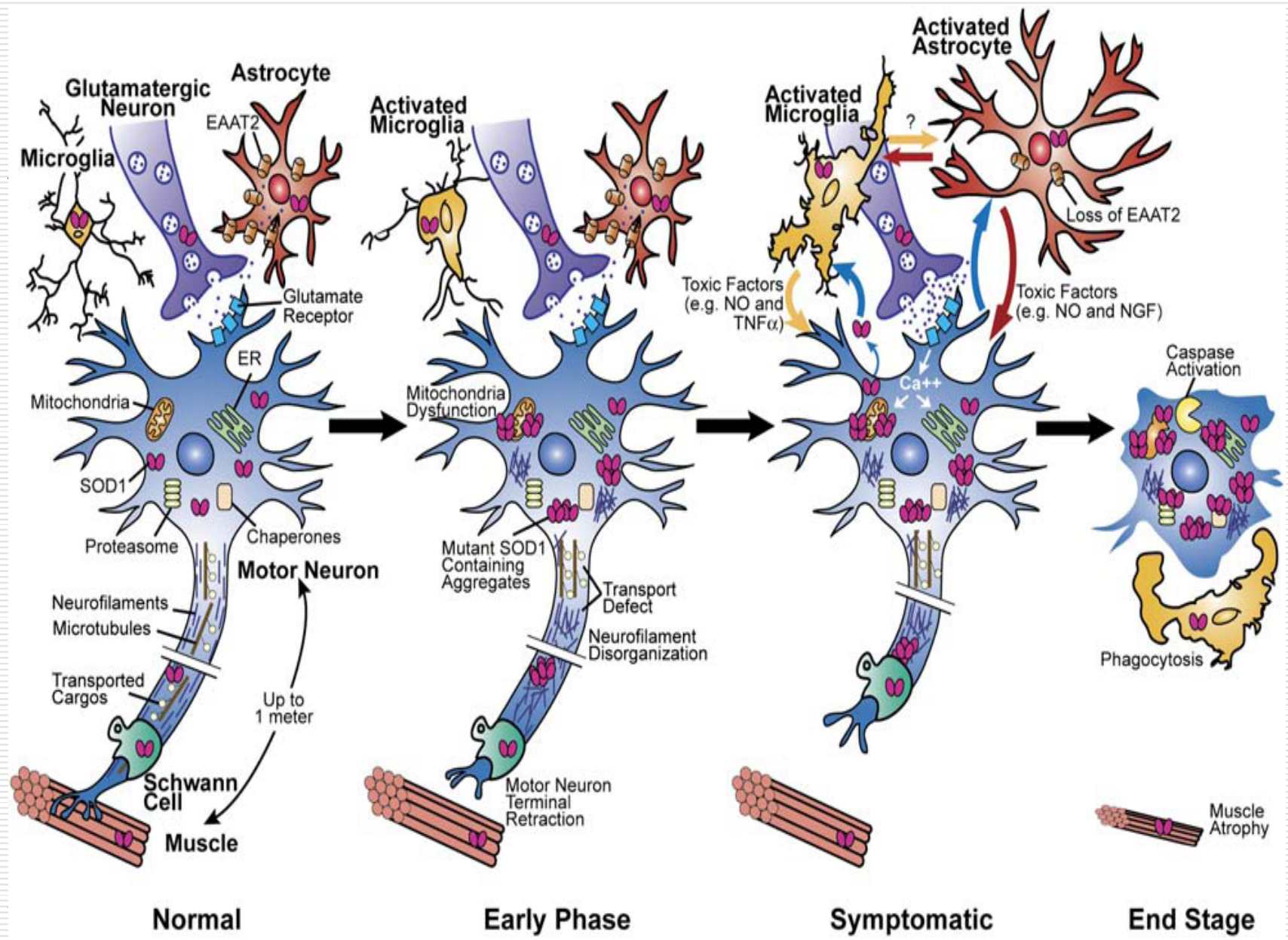
In proporzioni ed entità variabile

---

# Patogenesi

---

- Danno “selettivo” dei motoneuroni dovuto a molteplici fattori:
    - “misfolding” proteine,
    - disfunzione mitocondriale,
    - danno ossidativo,
    - alterazioni del trasporto assonale,
    - eccitotossicità,
    - difetto funzionale dei fattori di crescita,
  - Danno dei motoneuroni aumentato dall’azione delle cellule non neuronali circostanti tramite una risposta infiammatoria che accelera la progressione della malattia
-





# Il gene SOD1

---

- ❑ Studio dei casi familiari (5-10%)
  - ❑ Trasmissione quasi sempre autosomica dominante
  - ❑ Rosen (1993): mutazioni gene SOD1
  - ❑ In circa 20% dei casi familiari e 1-2% dei casi apparentemente sporadici
  - ❑ Oggi più di 130 mutazioni
  - ❑ Meccanismo tossico a tipo "gain of function"
    - Accumulo di SOD1 in inclusioni cellulari di casi mutati
    - Effetto "proossidante" della SOD1 mutata
    - Danno mitocondriale
-

# Il topo SOD1

---

- ❑ Modello di topo transgenico che iperesprime il gene umano mutato
  - ❑ Riproduce malattia simile a quella umana
  - ❑ Possibilità di ricerca in vivo (meccanismi di malattia)
  - ❑ Possibilità di test preclinico di potenziali terapie
-

# TDP-43

---

- ❑ Analogie e sovrapposizioni tra SLA e demenza frontotemporale
  - ❑ Presenza di inclusioni proteiche analoghe sia in FTLD-U che in SLA
  - ❑ Riscontro di mutazioni del gene in 1-3% di casi familiari e 1% di casi sporadici
  - ❑ Clinicamente indistinguibile da comune SLA
  - ❑ La proteina è presente nelle inclusioni di tutte le SLA, familiari e sporadiche, tranne che nelle SOD1 mutate
  - ❑ Regola trascrizione e splicing dell'RNA
-

# SLA eziopatogenesi

---

Una malattia da anomali aggregati proteici analogamente ad altre malattie neurodegenerative?

---

# Genetica della SLA sporadica

---

- Cause della SLA sporadica sconosciute
  - E' ipotizzabile un ruolo di geni di suscettibilità
  - Due meccanismi di ricerca
    - Ricerca su geni candidati (sulla base di ipotesi a priori)
    - "Genome-wide association study"
-

# Principali geni studiati nella SLA sporadica

Sigla	Gene	N° studi	Variante	N° casi	Odds ratio
APEX	Gene dell'endonucleasi apurinica	3 studi	D148E	303	<b>1.51 (1.30–1.75)</b>
ANG	Angiogenina	9 studi	varie	2347	<b>1.24 (1.20–1.29)</b>
HFE	Emocromatosi	6 studi	H63D	959	<b>1.35 (1.31–1.39)</b>
HFE	Emocromatosi	6 studi	C282Y	959	1.00 (0.97–1.04)
PON	Paroxonasi 1	3 studi	L55M	328	1.00 (0.91–1.09)
PON	Paroxonasi 1	4 studi	Q192R	603	<b>1.22 (1.14–1.30)</b>
PON	Paroxonasi 1	3 studi	C311S	655	<b>1.37 (1.23–1.53)</b>
SMN1	Survival motor neuron 1	3 studi	1 copia	952	<b>3.18 (2.53–3.99)</b>
SMN2	Survival motor neuron 2	4 studi	0 copie	1058	<b>1.20 (1.08–1.33)</b>
VEGF	Vascular endothelial growth factor	8 studi	- 22578C/A	2184	<b>1.04 (1.00–1.08)</b>
VEGF	Vascular endothelial growth factor	6 studi	- 21154G/A	1703	1.03 (0.99–1.07)
VEGF	Vascular endothelial growth factor	6 studi	-2634G/C	1703	<b>1.11 (1.05–1.17)</b>

# Studi di associazione sull'intero genoma

---

- ❑ Gli studi di associazione sull'intero genoma (*Genome-wide association study*, GWAS) si basano su una strategia simile alle tecniche di linkage
  - ❑ Utilizzano grandi numeri di marcatori informativi per identificare l'associazione tra varianti alleliche e malattie.
  - ❑ Questo approccio è ideale per malattie come la SLA in cui l'eziologia è in gran parte sconosciuta, poiché non fa assunzioni a priori sulla localizzazione delle varianti di interesse.
-

# Studio iSelect

## Il ruolo dell'Italia

---

- Collaborazione fra 10 centri SLA italiani
  - Raccolta di 631 casi di SLA sporadica
- 

ITALSGEN





# GWAS

---

- Risultati al momento deludenti
  - Studio iSelect non significativo per nuovi loci associati alla malattia nella popolazione studiata
  - Non replicati i dati di precedenti studi
  - Necessità di numeri più ampi?
-

# SLA ed attività fisica

---

Malattia di Lou Gehrig nel mondo anglosassone!

Numerosi studi caso-controllo con risultati discordanti. Problemi metodologici.

Armon 2007: studio evidence-based della letteratura esistente. Probabile fattore di rischio.

---

# SLA e calcio

---

Chiò et al, Brain 2005: eccesso di 6.5 volte i casi attesi secondo i dati dei registri italiani. Età di esordio più giovane, eccesso di casi ad esordio bulbare, relazione "dose-response"

ipotesi:

- Generico strenuo esercizio fisico
- Traumi ripetuti
- Somministrazione di sostanze con effetto tossico
  - Doping
  - Uso incongruo di farmaci
- Esposizione a tossici ambientali (fertilizzanti, erbicidi)

Possibili critiche metodologiche

---

# SLA e tossici

---

- Fumo
  - Pesticidi
  - Glutamato
  - Metalli (?)
    - Polimorfismi paraoxonasi ed HFE (emocromatosi)
-

# SLA e guerra del golfo

---

Altra popolazione segnalata: veterani I guerra del golfo

Eccesso di incidenza? Vale per i militari in generale?

Ipotesi tossiche: repellenti per insetti?  
Organofosforici? Uranio impoverito?  
Piombo?

---

# SLA e Guam

---

Nota alta prevalenza di SLA-Parkinson-Demenza nella popolazione Chamorro dell'isola di Guam. Familiarità. Caratteristiche neuropatologiche (tauopatia, deg. neurofibrillare)

Successivo declino di incidenza (specie SLA) ed aumento età di esordio

Coesistenza di fattori genetici ed ambientali

Ipotesi tossica (Cyca), manganese e biomagnificazione

---

# Conclusioni

---

- ❑ Nella SLA la degenerazione colpisce neurone e glia
  - ❑ L'eziologia è ancora largamente ignota ma è ipotizzabile una interazione tra geni ed ambiente
  - ❑ L'osservazione clinica, l'epidemiologia, le tecnologie di indagine genetica devono cooperare per la comprensione della sua origine
-

---

Grazie dell'attenzione

---