

## Relazione Meeting Internazionale ATW2015 Pechino, Cina, 11-14 Ottobre 2015

Quest'anno il "Workshop Internazionale" sull'Atassia Telangiectasia è stato organizzato a Pechino alla Capital Normal University dall'11 al 14 ottobre, in concomitanza con il simposio "DNA damage response and Human Disease".

La scelta di unire insieme questi due congressi nasce dal fatto che gli studi fatti negli ultimi anni hanno dimostrato come il numero di proteine che partecipano attivamente con ATM nella risposta al danno al DNA sia sempre in aumento e che la mancanza di ognuna di queste sia correlata ad altrettante patologie.

L'evento è stato organizzato dal Professor Xavier Xu, direttore del "Key Laboratory of DNA Damage Response" dell'Università di Pechino. Il congresso ha richiamato sia i più eminenti studiosi di Atassia Telangiectasia mondiali, tra i quali, Richard Gatti, Yossi Shiloh, Martin Lavin, Tom Crowford, Peter McKinnon, Tanya Paull, Penny Jeggo, Susan Lee-Miller Domenico Delia e Luciana Chessa, che nuovi gruppi di ricerca emergenti nel campo dell'A-T e patologie correlate.

Il congresso si è aperto con le letture magistrali di Tanya Paull e Yossi Shiloh .

Tanya Paull ha sottolineato l'importanza che ATM ha all'interno della cellula in risposta allo stress ossidativo, ovvero all'aumentare delle specie reattive dell'ossigeno che ad alti livelli possono risultare tossiche per la cellula.

Gli aumentati livelli di ROS (Specie Reattive dell'Ossigeno) all'interno delle cellule del cervelletto, (le cellule del Purkinjie), potrebbero spiegare, come ripreso da Yossi Shiloh nel suo successivo intervento, la degenerazione cerebellare presente nei pazienti A-T. Le cellule del Purkinjie, infatti, presentano un'elevata attività metabolica che potrebbe essere danneggiata dagli elevati livelli di ROS.

Lo studio dell'Atassia Telangiectasia "in-vivo" non è purtroppo ottimale in quanto i modelli animali (in particolare quelli murini) di questa malattia, creati introducendo mutazioni che determinano completa perdita della funzione del gene, non riproducono perfettamente la patologia riscontrata nell'uomo, in particolare a livello della degenerazione cerebellare, quasi assente nei topi A-T.

Per questo motivo, l'interesse di diversi gruppi scientifici, quali quelli di Shiloh, Mc Kinnon e Lavin, si è rivolto alla creazione di nuovi modelli murini che meglio ricapitolino la patologia nell'uomo.

Studi preliminari del gruppo di Shiloh (Università di Tel Aviv) hanno evidenziato come l'introduzione di mutazioni che inattivino esclusivamente i siti catalitici di ATM (cioè quelli in grado di fosforilare e quindi attivare i segnali a cascata della proteina) e l'espressione di questa proteina mutata nel Sistema Nervoso Centrale e nel cervelletto dei topi A-T, sia in grado di determinare una risposta ancora più rallentata ai danni alla doppia elica. Questo determinerebbe una maggiore degenerazione cerebellare e quindi permetterebbe di ottenere un modello murino con caratteristiche più simili a quelle dell'uomo.

Il gruppo dell'australiano Martin Lavin (Università di Brisbane) ha creato un modello A-T nel ratto in cui la totale assenza di ATM determina la comparsa di fenomeni neuroinfiammatori a livello del sistema nervoso centrale molto simili a quelli umani. La perdita di ATM nei neuroni determina un accumulo di DNA non riparato nel citoplasma e un accumulo di molecole proinfiammatorie con conseguente apoptosi e morte delle cellule neuronali.

Gli ultimi studi fatti dal gruppo di Lavin hanno inoltre dimostrato che il trattamento di questi animali con il betametassone è in grado di aumentare la loro aspettativa di vita, prevenendo l'attivazione delle molecole infiammatorie e diminuendo il fenomeno neurodegenerativo.

Questo aspetto si rivela quindi molto importante in quanto la creazione di modelli animali in grado di riassumere sia a livello del fenotipo clinico che cellulare le caratteristiche della malattia , permetterebbe di studiare sempre meglio i meccanismi di neurodegenerazione e di valutare l'azione locale e sistemica di diverse molecole, quali ad esempio i corticosteroidi.

Per quanto riguarda appunto la terapia A-T, la professoressa Chessa ha presentato gli ultimi dati inerenti il trattamento dei pazienti A-T con il dexametasone mediante l'infusione con il sistema EryDex. I risultati mostrati, seppur su un modesto numero di pazienti, sono molto incoraggianti e determinano il presupposto per eseguire nel prossimo futuro il primo trial a livello internazionale che prevederebbe il reclutamento di 180 pazienti da suddividere in tre gruppi (placebo, alta dose e bassa dose di infusione) per la durata di 12 mesi.

Il gruppo del Professor Magnani dell'Università di Urbino, ha presentato gli ultimi dati relativi al trattamento "in vitro" delle linee linfoblastoidi dei pazienti A-T con il dexametasone. I risultati preliminari mostrano come il dexametasone porti ad un miglioramento del profilo metabolico della cellula, potenziandone le molecole antiossidanti (GSH, NADH) che servono alla cellula per contrastare la formazione delle specie reattive dell'ossigeno la cui tossicità è nota soprattutto a livello delle cellule neuronali.

Nel corso degli anni appare inoltre sempre più cruciale e complesso il ruolo di ATM all'interno della cellula.

La lettura magistrale di Michael Kastan ha chiaramente mostrato come l'Atassia Telangiectasia debba essere considerata almeno in parte, una patologia mitocondriale e metabolica in cui esiste un diretto collegamento tra le diverse vie cellulari che regolano la risposta al danno al DNA, allo stress ossidativo, alla carenza di sostanze nutritive. Egli ha ipotizzato come, il diretto ruolo di ATM nello svolgimento delle funzioni mitocondriali e nei segnali metabolici, possa spiegare la neurodegenerazione, lo sviluppo delle telangiectasie, l'insulino-resistenza anche la predisposizione allo sviluppo delle neoplasie.

A questo scenario si sono dedicati diversi gruppi di ricerca che hanno studiato più approfonditamente le interazioni tra ATM e le proteine coinvolte in queste vie di trasduzione del segnale.

Il gruppo di Tanya Paull ha approfondito le interazioni tra ATM e DNA-PK nel controllo della risposta al danno alla doppia elica (DSB). In particolare è emerso come DNA-PK sia in grado di regolare ATM mediante la sua fosforilazione in nuovi siti diversi da quelli che ne determinano l'attivazione in seguito al DSB.

Il gruppo del Professor Marco Foiani, direttore scientifico dell'IFOM di Milano, ha invece approfondito le interazioni tra ATM e ATR. Se da un lato è noto che queste due proteine, insieme a DNA-PK sono in grado di regolare i meccanismi nucleari di crescita cellulare e di risposta al danno al DNA, poco o nulla si sa sulle loro ruoli nelle vie di trasduzione citoplasmatiche.

Studi preliminari svolti nel suo laboratorio all'IFOM, hanno mostrato come ATM sia coinvolta in segnali cellulari non nucleari. In particolare è emerso il ruolo chiave di ATR nella risposta agli stress meccanici della cellula e alla regolazione della plasticità e migrazione cellulare. Questi studi sono interessanti in quanto potrebbero spiegare la variazione morfologica e dinamica delle cellule in risposta alle alterazioni metaboliche nelle cellule A-T.

In conclusione, la partecipazione al congresso di tutti i più eminenti scienziati e il coinvolgimento di un sempre maggior numero di emergenti ricercatori nel campo dell'A-T hanno permesso di mostrare anche quest'anno le ultime scoperte nel campo di questa patologia, sia a livello clinico sulle terapie attualmente in atto e sui modelli animali impiegati per lo studio della malattia, sia a livello molecolare mediante studi sui modelli cellulari.

Questi studi sono sempre volti alla traduzione delle scoperte scientifiche in terapia clinica per i pazienti A-T.