

Progetti Medico-Scientifici finanziati nel 2016

L'AST onlus, come da finalità statutaria, prevede il sostegno a progetti scientifici di ricerca presentati secondo le regole interne e approvati dai soci con la modalità prevista dal regolamento.

I progetti medico-scientifici, in cui l'AST onlus si è impegnata nel 2016 per una somma di €10.000 annui per ciascuno, sono cinque.

1) "Generazione di linee cellulari stabili di SEN e SEGA tramite isolamento di cellule staminali neurali da topi mutanti geneticamente modificati"
Responsabile della ricerca: dr.ssa Rossella Galli, Biologia delle Cellule Staminali Neurali

Fondazione Centro San Raffaele di Milano

Si tratta di una ricerca di base che l'AST ha sostenuto già per 5 anni.

Questo progetto gode anche di un finanziamento da parte di Telethon.

Descrizione del progetto:

"Grazie al fondamentale supporto dell'Associazione Sclerosi Tuberosa (AST), negli 5 ultimi anni il nostro gruppo di lavoro, situato all'Istituto Scientifico San Raffaele di Milano, e da sempre impegnato nell'ambito delle neuroscienze con particolare interesse per le cellule staminali nervose, è stato in grado di generare diversi modelli animali preclinici di ST. Tramite eliminazione selettiva del gene Tsc1, da solo o in concomitanza con l'oncosoppressore Pten, in cellule staminali nervose durante lo sviluppo fetale e/o postnatale, abbiamo osservato nei topi mutanti la presenza di a) alterazioni della corteccia cerebrale, b) lesioni simil-SEN e c) lesioni simil-SEGA. Dato che questi modelli animali riproducono le lesioni nervose tipiche della ST, obiettivo del nostro progetto è utilizzare tali modelli in vivo per generare validi modelli in vitro, basati

sulle CSN, da sottoporre ad analisi molecolari e a drug screening.

A tal fine, chiediamo aiuto economico all'AST in modo da sostenere, insieme alla Fondazione Telethon, il cui supporto si concluderà a Dicembre 2016, questo nuovo progetto finalizzato alla generazione di modelli preclinici in vitro di SEN e SEGA. La nostra speranza è che questi nuovi modelli cellulari ci possano aiutare ad aumentare ulteriormente la conoscenza dei meccanismi molecolari coinvolti nella ST e, nello stesso tempo, possano fornirci preziose informazioni riguardo allo sviluppo di nuovi approcci farmacologici, mirati a nuovi bersagli molecolari."

2) "Studio prospettico sui marcatori clinici delle traiettorie di sviluppo nella Sclerosi Tuberosa"

Responsabile della ricerca: dr.ssa Romina Moavero, neuropsichiatra infantile

UOC Neuropsichiatria Infantile, Dip.to Medicina dei Sistemi, Università degli Studi di Roma Tor Vergata

Descrizione del progetto:

"Il nostro studio si rivolge a tutti i bambini con diagnosi precoce di ST per cercare di individuare precocemente dei fattori di rischio o degli elementi predittivi di un successivo disturbo del neurosviluppo, come ad esempio ritardo cognitivo o disturbi dello spettro autistico. Questo potrebbe aiutarci a definire dei progetti di intervento sempre più precoci e più individualizzati, indirizzando immediatamente verso una terapia riabilitativa i bambini con uno sviluppo ancora apparentemente adeguato ma con dei piccoli indicatori di un rischio maggiore. Ai genitori di tutti i bambini verranno inoltre proposte delle specifiche strategie per stimolare al massimo le potenzialità del loro bam-

bino, sulla base delle osservazioni e delle valutazioni effettuate nel corso del progetto, individualizzando così al massimo l'intervento terapeutico e coinvolgendo le famiglie nel processo terapeutico dei loro bambini."

3) "Identificazione di microRNA e cell free DNA presenti nel siero di pazienti affette da Linfangioleiomiomatosi (LAM)"

Responsabile della ricerca: dr.ssa Olga Torre, pneumologa

U.O. di Pneumologia Ospedale, San Giuseppe IRCSS MULTIMEDICA, Milano

Si tratta di una ricerca di base sulla LAM, problematica polmonare che colpisce prevalentemente le donne in età fertile.

Descrizione del progetto:

"La Linfangioleiomiomatosi (LAM) è una rara patologia polmonare che colpisce prevalentemente donne in età fertile ed è caratterizzata da una progressiva distruzione dei tessuti sani del polmone. Può presentarsi in forma isolata, definita come "sporadica" o nel contesto di un'altra rara malattia, la sclerosi tuberosa. La LAM è dovuta alle mutazioni dei geni della sclerosi tuberosa, TSC1 e TSC2, che provocano una proliferazione eccessiva di cellule muscolari lisce che generalmente non si trovano nei polmoni. I sintomi possono essere: dispnea, fiato corto, tosse, pneumotoraci, dolore al torace e affaticamento. Poiché alcuni di questi sintomi sono comuni ad altre condizioni, le donne con LAM hanno spesso una diagnosi tardiva. I pazienti si trovano a dover combattere con una progressiva diminuzione della capacità polmonare, fino ad esigere l'ossigenoterapia ed, in alcuni casi, il trapianto. Non è ancora chiara la patogenesi alla base della LAM ma, poiché colpisce quasi esclusivamente le



Redazione AST

donne, si ipotizza una correlazione con l'attività ormonale. Ad oggi non esiste una cura specifica per questa rara malattia ma sono diversi gli studi clinici in corso che si propongono di scoprire di più circa la patogenesi e la cura. Lo scopo della nostra ricerca è lo studio approfondito degli acidi nucleici presenti nel siero di pazienti affette da LAM al fine di indagare in modo più approfondito le basi molecolari della patologia e identificare possibili marcatori sierici in grado di segnalare la presenza e/o la progressione della malattia in modo veloce e affidabile."

4) "Analisi di fattori che influenzano il microambiente di cellule TSC"

Responsabile della ricerca: dr.ssa Elena Lesma, biologa

Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano

Si tratta di una ricerca di base che prosegue da vari anni e che l'Associazione ha da sempre sostenuto, con pubblicazione e menzione su importanti riviste specializzate del mondo scientifico.

Descrizione del progetto:

"Il progetto che proponiamo ha lo scopo di studiare l'ambiente nel quale vivono le cellule TSC così da poter controllare meglio la loro capacità di sopravvivenza. Gli amartomi nella TSC sono composti da cellule con la mutazione che non sono capaci di

sintetizzare la proteina tuberina o amartina (cellule che hanno perso l'eterozigotità: TSC-nulle) e cellule che hanno la mutazione, ma esprimono amartina e tuberina in modo simile a cellule normali. Quale sia il meccanismo che scatena la formazione dell'amartoma non è del tutto chiaro. Lo scopo di questo progetto di ricerca è di studiare come le cellule TSC-nulle che hanno perso l'eterozigotità influenzano l'ambiente e sono influenzate dall'ambiente, in particolare da fattori specifici quali EGF, VEGF-D e VEGF-C, MMPs. Useremo delle co-culture con le cellule TSC-nulle che hanno perso l'eterozigotità e fibroblasti murini. Analizzeremo, quindi, l'azione dell'anti-EGFR e della rapamicina sulle co-culture. Inoltre, ci proponiamo di valutare la presenza dei fattori come EGF, VEGF-D e VEGF-C, MMPs (in particolare MMP-2 e MMP-7) nel siero di pazienti TSC, TSC/LAM e LAM."

5) "Somministrazione intracerebro-ventricolare (ICV) di inibitori di mTOR nella terapia della Sclerosi Tuberosa"

Responsabile della ricerca: dr. Federico De Marco
Istituto Nazionale Tumori "Regina Margherita" - IRCCS

Descrizione del progetto:

"Grazie al fondamentale supporto dell'Associazione Sclerosi Tuberosa (AST), negli 5 ultimi anni il nostro

gruppo di lavoro, situato all'Istituto Scientifico San Raffaele di Milano, e da sempre impegnato nell'ambito delle neuroscienze con particolare interesse per le cellule staminali nervose, è stato in grado di generare diversi modelli animali preclinici di ST. Tramite eliminazione selettiva del gene Tsc1, da solo o in concomitanza con l'oncosoppressore Pten, in cellule staminali nervose durante lo sviluppo fetale e/o postnatale, abbiamo osservato nei topi mutanti la presenza di a) alterazioni della corteccia cerebrale, b) lesioni simil-SEN e c) lesioni simil-SEGA. Dato che questi modelli animali riproducono le lesioni nervose tipiche della ST, obiettivo del nostro progetto è utilizzare tali modelli in vivo per generare validi modelli in vitro, basati sulle CSN, da sottoporre ad analisi molecolari e a drug screening.

A tal fine, chiediamo aiuto economico all'AST in modo da sostenere, insieme alla Fondazione Telethon, il cui supporto si concluderà a Dicembre 2016, questo nuovo progetto finalizzato alla generazione di modelli preclinici in vitro di SEN e SEGA. La nostra speranza è che questi nuovi modelli cellulari ci possano aiutare ad aumentare ulteriormente la conoscenza dei meccanismi molecolari coinvolti nella ST e, nello stesso tempo, possano fornirci preziose informazioni riguardo allo sviluppo di nuovi approcci farmacologici, mirati a nuovi bersagli molecolari."



Paolo Curatolo
Direttore UOC
Neuropsichiatria Infantile
Policlinico Universitario
Tor Vergata

Aggiornamento Everolimus

Gli astrocitomi subependimali a cellule giganti (SEGA) colpiscono fino al 20% dei pazienti con sclerosi tuberosa, e si sviluppano più probabilmente durante l'infanzia e l'adolescenza rispetto all'età adulta. Il monitoraggio per la presenza e/o per l'individuazione dei cambiamenti dei SEGA è cruciale per prevenire le complicazioni. Per questa ragione una risonanza magnetica cerebrale dovrebbe essere eseguita ogni 1-3 anni in tutti i pazienti asintomatici sotto l'età di

25 anni. I pazienti con SEGA che presentano dimensioni crescenti dovrebbero eseguire indagini di neuroimaging più frequentemente. La terapia con inibitori mTOR può indurre la regressione dei SEGA ed evitare la chirurgia che rimane la prima scelta solo se una completa rimozione del tumore è possibile. L'Agenzia Italiana del Faramco ha recentemente approvato l'utilizzazione di Everolimus per il trattamento dei SEGA.

A Milano la diagnosi preimpianto

Da poco tempo nella nostra Unità è stato aperto un ambulatorio specifico per la problematica della fecondazione assistita e per la diagnosi preimpianto per persone che hanno una malattia genetica o un rischio di avere prole affetta da una malattia genetica. L'ambulatorio è gestito dalla dottoressa Vera Bianchi, che sicuramente è diventata la persona più esperta nella nostra Equipe per le suddette problematiche. Chiunque può fissare un appuntamento nel suddetto ambulatorio scrivendo una mail a: pgd@policlinico.mi.it. I richiedenti verranno poi contattati e verrà fissato un appuntamento con la dottoressa Bianchi.

Federica Natacci UOD
Genetica Medica Fondazione
IRCCS Cà Granda - Ospedale
Maggiore Policlinico Clinica
Mangiagalli Milano