

Progetti Medico-Scientifici 2017

L'attività di ricerca scientifica è diretta a sviluppare conoscenze fondamentali per supportare e ampliare le possibilità di assistenza medica a sostegno di bambini e adulti con Sclerosi Tuberosa.

L'AST onlus, come da finalità statutaria, prevede il sostegno a progetti scientifici di ricerca, presentati secondo le regole interne e approvati dall'Assemblea Nazionale dei Soci. I responsabili delle ricerche presentano in seguito relazioni scritte e orali ai soci. I finanziamenti avvengono attraverso l'erogazione liberale direttamente agli enti.

I progetti medico-scientifici in cui l'AST onlus si è impegnata nel 2017 per una somma di €10.000 annui per ciascuno, sono sei.

1)

"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 bambino, 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."

2)

"Epilessia focale refrattaria in ST e multipli tubercoli: identificazione del focolaio epilettogeno prevalente per valutazione prechirurgica mediante analisi polisonnografica computerizzata dell'attività intercritica in sonno REM e studio RM in arterial spin labelling"

Responsabile della ricerca: prof.ssa Edvige Veneselli



Dip. di Neuroscienze, Riabilitazione e continuità delle cure – IRCCS Giannina Gaslini

Descrizione del progetto:

“La ST è una patologia genetica che nella maggior parte dei casi comporta l’instaurarsi di un’epilessia, che frequentemente è in forma severa e/o resistente alla terapia farmacologica. In particolare nei primi anni di vita l’epilessia può essere talmente grave che il bambino può manifestar un arresto o una regressione dello sviluppo psicomotorio. E’ fondamentale quindi, quando non si ha risposta al trattamento farmacologico, indagare la possibilità per ciascun paziente di altri trattamenti, come quello neurochirurgico. L’epilessia nella ST è dovuta infatti alla presenza dei tipici tuber corticali. Spesso sono uno o più tuber a determinare l’epilessia mentre altri sono “silenti” dal punto di vista clinico. Per molti anni si è discusso della possibilità o meno di intervenire rimuovendo i tuber supposti più “epilettogeni”, ma alcuni clinici e chirurghi ritengono che l’esistenza di tuber multipli, che possono diventare epilettogeni nel tempo, sconsigli questo tipo di approccio. Tuttavia nel corso degli anni sono numerose le segnalazioni di un buono risultato sulle crisi e sullo sviluppo dei soggetti che sono stati sottoposti a rimozione dei tuber epilettogeni. Per fornire una chiara indicazione chirurgica e guidare la scelta del chirurgo è fondamentale identificare strategie di chiara definizione del tubero epilettogeno. Nuove segnalazioni di letteratura hanno evidenziato come nel sonno REM di pazienti con ST le anomalie tendano ad essere meno evidenti e a mostrare una precisa lateralizzazione. Il presente studio vuole valutare l’affidabilità delle metodiche integrate di video-EEG, polisonnografia e RM perfusionale nell’identificazione dell’area epilettogena, candidare i pazienti alla chirurgia e valutare, negli operati, l’outcome clinico.

3)

“Caratterizzazione trascrittomica e/o metabolomica di cellule staminali neurali isolate da lesioni simil -SEN e -SEGA sviluppatesi in topi modello di Sclerosi Tuberosa”

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 6 anni.

Il supporto della Fondazione Telethon a questo progetto si è purtroppo concluso il 30 Novembre 2016.

Descrizione del progetto:

“Il nostro gruppo di lavoro, 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 questi modelli in vivo per generare validi modelli in vitro, basati sulle CSN, da sottoporre ad analisi molecolari.

Questo progetto è finalizzato all'analisi trascrizionale e metabolica di linee cellulari staminali che costituiscono un modello 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 aiutarci ad identificare nuovi bersagli molecolari da utilizzare nell'ambito di nuove strategie terapeutiche."

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:

"Lo scopo del progetto è di studiare l'ambiente nel quale vivono le cellule TSC. Gli amartomi nella TSC sono composti da cellule che non esprimono la proteina tuberina o amartina (cellule che hanno perso l'eterozigotà: TSC-nulle) e cellule che presentano una mutazione su TSC1 o TSC2, ma esprimono amartina e tuberina perché non hanno perso l'eterozigotà. 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 influenzano l'ambiente e sono influenzate dall'ambiente a loro volta. Partendo dalle conoscenze acquisite recentemente utilizzando co-culture con cellule TSC-nulle e fibroblasti, valuteremo l'influenza dei terreni di coltura delle cellule TSC-nulle, ricchi dei fattori secreti da queste cellule, su fibroblasti murini e umani in particolare sulle cascate proteiche (mTOR e pathway del recettore dell'EGF) e sulla secrezione di fattori come VEGF-D e VEGF-C, MMPs (in particolare MMP-2 e MMP-7). Analizzeremo, quindi, l'azione dell'anti-EGFR e della rapamicina. Inoltre, ci proponiamo di proseguire la valutazione dei livelli di fattori come VEGF-D e VEGF-C, MMP-2 e MMP-7 nel siero di pazienti TSC, TSC/LAM e LAM."

5)

"Somministrazione intracerebroventricolare (ICV) di inibitori di mTOR nella terapia della Sclerosi Tuberosa"

Responsabile della ricerca: dr. Federico De Marco



Istituto Nazionale Tumori “Regina Margherita” – IRCSS

Descrizione del progetto:

“La ST è una malattia autosomica dominante ad espressione molto variabile, caratterizzata dalla presenza di tumori in molti organi e dalla presenza di una sintomatologia spesso grave a carico del sistema nervoso centrale. Attualmente gli inibitori di mTOR (come la Rapamicina e l’Everolimus) sono in grado di provocare l’arresto dell’accrescimento e talora la regressione delle lesioni tumorali che spesso colpiscono i pazienti, di cui quelle cerebrali sono la più frequente causa di morte. E’ per questo che uno di questi (everolimus, comm. Afinitor o Certican - Novartis) è diventato la terapia farmacologica di scelta per la ST. Dati i pesanti effetti collaterali della terapia, primo fra tutti l’immunosoppressione, la somministrazione di questo farmaco attualmente è approvata solo in presenza di lesioni tumorali cerebrali o extracerebrali. Ci sono molte evidenze scientifiche che supportano l’uso di inibitori di mTOR nella correzione degli altri aspetti neurologici della ST, come l’epilessia e gli eventuali difetti cognitivi e comportamentali. La nostra ricerca si propone di dimostrare la piena efficacia e la sicurezza della somministrazione intracerebroventricolare – cioè direttamente all’interno delle cavità cerebrali – dell’inibitore di mTOR Everolimus.

Questa via di somministrazione, pur invasiva, è estremamente ben tollerata, sicura, e utilizzata in una varietà di particolari situazioni cliniche. L’impiego perciò nella TS porterebbe alla eliminazione del problema dell’immunosoppressione, e consentirebbe di somministrare localmente il farmaco in relazione ai sintomi neurologici (anche comportamentali e di apprendimento), indipendentemente dall’età e dalla presenza di masse espansive cerebrali.

6) “Identificazione di microRNA e cell free DNA presenti nel siero di pazienti affette da Linfangioleiomiomatosi (LAM)”

Responsabile della ricerca: dr.ssa Elisabetta Bulgheroni, biologa, in collaborazione con dr.ssa Olga Torre, pneumologa



(Olga Torre)

Fondazione Istituto Nazionale Genetica Molecolare, Milano

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 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.”