



## **PROGETTI MEDICO-SCIENTIFICI 2018**

**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 2018 per una somma di €10.000 annui per ciascuno, sono sei.

1)

**“Epilessia focale refrattaria in ST e multipli tuberi: 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 tuberi corticali. Spesso sono uno o più tuberi 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 tuberi supposti più “epilettogeni”, ma alcuni clinici e chirurghi ritengono che l’esistenza di tuberi 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 tuberi 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.”

2)

**“Peculiarità funzionali dell'ADHD nei pazienti con sclerosi tuberosa: studio neurofisiologico”**

Responsabile della ricerca: dr.ssa Romina Moavero, neuropsichiatra infantile  
IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma



Descrizione del progetto:

“In questo studio ci proponiamo di studiare i meccanismi cerebrali alla base del disturbo dell'attenzione e/o iperattività nei pazienti con ST. Questo obiettivo verrà perseguito mediante dei test clinici e mediante lo studio dell'attività elettrica delle aree del cervello durante diversi compiti cognitivi. La scoperta della cause del malfunzionamento del cervello in questi pazienti permetterà di ottenere un profilo clinico molto più accurato di quanto attualmente disponibile, in modo da poter progettare dei piani di intervento quanto più possibile personalizzati. E' infatti noto che purtroppo i bambini e ragazzi con ADHD secondario a ST rispondono in maniera meno brillante alle terapie (farmacologiche e riabilitative) disponibili, pertanto la progettazione di piani terapeutici basati su dati ottenuti specificamente nella ST potrebbe risultare particolarmente utile.”

3)

**“Modulazione dell'espressione genica mediante RNA non codificanti: strategia molecolare innovativa per il trattamento della sclerosi tuberosa”**

Responsabile della ricerca: dr. Federico Zara, biologo sanitario

UOSD Laboratorio di Neurogenetica e Neuroscienze, Istituto Giannina Gaslini IRCCS, Genova



Descrizione del progetto:

“La nuova frontiera della scienza è rappresentata dall’utilizzo dei farmaci biologici che si inseriscono nel solco della medicina personalizzata, per rispondere alle differenze fra individui e definire la terapia più consona a livello del singolo paziente. La sclerosi tuberosa è una patologia genetica complessa legata allo sviluppo di tumori ed epilessia. Negli ultimi anni sono stati introdotti nella pratica clinica diversi farmaci volti a diminuire le singole manifestazioni e complicazioni della malattia, tuttavia al momento non esiste una cura definitiva. Tra le difficoltà legate all’individuazione di una cura vi è il fatto che esistono due diversi geni mutati associati alla malattia e che questi codificano per proteine che controllano una via di segnalazione cellulare molto complessa.

Il nostro progetto prevede di testare una tecnologia molto innovativa che si è resa disponibile soltanto negli ultimi anni basata su molecole di RNA, dette SINEUP. I SINEUP, una volta inseriti nelle cellule permettono di aumentare i livelli di produzione proteica di specifici geni bersaglio. In particolare il progetto prevede una prima fase in cui produrremo specifici SINEUP per i geni mutati nella sclerosi tuberosa e valuteremo la loro capacità di ripristinare i livelli fisiologici di proteina funzionale. Tali molecole potranno essere testate, in una seconda fase, direttamente su cellule isolate da pazienti. Questa prima fase del progetto è fondamentale per poter ipotizzare un farmaco molecolare efficace per questa patologia.”

4)

**“Identificazione di microRNA 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

Fondazione Istituto Nazionale Genetica Molecolare, Milano



(Olga Torre)

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, pneumotorace, 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 di particolari acidi nucleici (miRNA) 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.”

5)

**“Identificazione di nuovi bersagli terapeutici per il trattamento della Sclerosi Tuberosa tramite analisi trascrizionale di cellule staminali neurali e di lesioni simil-SEGA derivate da topi modello di malattia”**

Responsabile della ricerca: dr.ssa Rossella Galli, Biologia delle Cellule Staminali Neurali  
Fondazione Centro San Raffaele, Milano



Descrizione del progetto:

“Grazie al fondamentale supporto dell’Associazione Sclerosi Tuberosa (AST), negli ultimi 7 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.

Anche quest’anno, chiediamo aiuto economico all’AST in modo da sostenere questo nuovo progetto finalizzato all’ utilizzo dei dati di analisi trascrizionale, già ottenuti negli scorsi mesi e derivati sia da linee cellulari staminali con mutazione in Tsc1 e Pten, sia da SEGA murini, per identificare nuovi effettori molecolari coinvolti nella ST. La nostra speranza è che l’identificazione di nuovi mediatori possa aiutarci non solo ad aumentare ulteriormente la conoscenza dei meccanismi molecolari coinvolti nella ST ma anche ad identificare nuovi bersagli molecolari da utilizzare nell’ambito di nuove strategie terapeutiche per la ST.”

6)

**“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



Descrizione del progetto:

“Gli amartomi nella TSC sono composti da più popolazioni cellulari; da un punto di vista genetico sono presenti cellule che non esprimono la proteina tuberina o amartina (cellule che hanno perso l’eterozigosità: TSC-nulle) e cellule che presentano una mutazione su TSC1 o TSC2, ma esprimono amartina e tuberina perché non hanno perso l’eterozigosità. Le differenze non sono solo genetiche ma anche fenotipiche, morfologiche e biochimiche. 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 umani non TSC, studieremo come funziona il microambiente che abbiamo riprodotto in vitro, come queste cellule si influenzano vicendevolmente allo scopo di comprendere se sia possibile controllare le cellule TSC tramite il microambiente. Lo scopo è di conoscere l’ambiente nel quale vivono le cellule TSC per conoscerne sempre più le caratteristiche così da poter sviluppare un nuovo approccio terapeutico, anche indiretto, che indirizzi la crescita delle cellule TSC.”