



## **FINANZIAMENTO A PROGETTI MEDICO-SCIENTIFICI 2020/2021**

**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'A.S.T. - APS, 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 una relazione intermedia e una relazione finale.

I finanziamenti avvengono attraverso l'erogazione liberale direttamente agli enti.

I progetti medico-scientifici in cui l'AST si è impegnata per il 2020/2021 per un totale di € 60.000 sono sei.

L'Associazione inoltre ha approvato e collaborerà al progetto "Crisi Epiletiche Neonatali nei bambini con sospetta TSC" presentato dal Dott. Massimo Mastrangelo, per il quale non è stato richiesto finanziamento.

1)

**“Identificazione di nuovi marcatori teranostici per la Sclerosi Tuberosa tramite analisi metabolomica di cellule staminali neurali derivate da lesioni simil-SEN e simil-SEGA sviluppatesi in topi modello di malattia”**

Responsabile della ricerca: dr.ssa Rossella Galli, Biologia delle Cellule Staminali Neurali



Fondazione Centro San Raffaele, Milano  
Finanziamento da parte dell'AST: € 6.000

Descrizione del progetto:

“Grazie al fondamentale supporto dell'Associazione Sclerosi Tuberosa (AST), negli ultimi 12 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 (Zordan et al, JCI, 2018).

Anche quest'anno chiediamo aiuto economico all'AST in modo da sostenere questo nuovo progetto finalizzato alla generazione di dati di metabolomica, derivati dall'analisi di linee cellulari staminali neurali isolate da SEN e da SEGA di topo, per identificare e validare nuovi effettori metabolici (per es. aminoacidi, lipidi o zuccheri) che ci consentano di identificare precocemente i SEN che potrebbero evolvere in SEGA. La nostra speranza è che l'identificazione di questi nuovi mediatori possa aiutarci non solo ad aumentare ulteriormente la conoscenza dei meccanismi molecolari coinvolti nell'evoluzione neoplastica dei SEN in SEGA ma anche ad identificare nuovi marcatori da utilizzare per la diagnosi tramite immagine (per es. PET) di SEN e SEGA nei pazienti.”

2)

**“Complesso della Sclerosi Tuberosa: fattori di rischio cardiovascolari”**

Responsabile della ricerca: prof. Salvatore Grosso



Università degli Studi di Siena

Finanziamento da parte dell'AST: € 10.000

Descrizione del progetto:

“Il Complesso Sclerosi Tuberosa (Tuberous Sclerosis Complex – TSC) è una malattia genetica rara con interessamento di più organi e apparati. Le sedi più colpite sono cute, sistema nervoso centrale, retina, cuore, reni e polmoni, tuttavia possono essere presenti anche interessamento epatico, gastrointestinale e dell'apparato riproduttivo. I pazienti presentano caratteristiche cliniche molto variabili. Le manifestazioni cliniche della TSC si presentano durante vari periodi della vita. Alcune caratteristiche sono più frequenti o quasi esclusive dell'età infantile, come i rabdomiomi cardiaci (tumori benigni nel cuore). Queste lesioni, spesso asintomatiche, tendono a regredire spontaneamente con l'età. Molti pazienti possono presentare alterazioni del ritmo cardiaco le cui cause non sono ancora note. Questo studio si propone di indagare, con strumenti tecnologici avanzati ma non invasivi (elettrocardiogramma, Holter ECG, risonanza magnetica cardiaca), l'eventuale esistenza di un legame tra i rabdomiomi e le alterazioni cardiache elettriche. Individuare fattori di rischio precoci sui quali poter intervenire, porterebbe inoltre a migliorare la qualità di vita dei pazienti stessi.”

3)

### **“I disturbi del sonno nella sclerosi tuberosa: un'indagine condotta mediante questionari su popolazione adulta e pediatrica”**

Responsabile della ricerca: dr.ssa Romina Moavero



IRCSS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

Finanziamento da parte dell'AST: € 6.000

Descrizione del progetto:

“Il nostro lavoro di ricerca si pone come obiettivo quello di analizzare la qualità del sonno nei pazienti con sclerosi tuberosa. Sappiamo infatti che i disturbi del sonno si riscontrano molto frequentemente nei soggetti con ST, ma al momento attuale le conoscenze a riguardo risultano ancora limitate. L'analisi verrà effettuata attraverso questionari rivolti a bambini e adulti con ST, che permetteranno di individuare la presenza di disturbi del sonno nella popolazione esaminata e stimarne la diffusione. I questionari verranno somministrati in formato cartaceo ai pazienti che giungeranno in visita presso l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ma potranno essere compilati in formato elettronico anche a distanza: saranno quindi rivolti anche a tutti gli altri bambini e adulti affetti da ST che fanno riferimento ad altri Centri in Italia, chiedendo anche la collaborazione dell'Associazione Sclerosi Tuberosa per la diffusione del link da cui sarà possibile scaricare il questionario stesso. Il questionario conterrà domande sulle abitudini del sonno e sulla storia clinica (patologie neuropsichiatriche, neurologiche e sistemiche, eventuale terapia farmacologica, ecc.).

Queste ulteriori informazioni ci consentiranno eventualmente di correlare la presenza di disturbi del sonno ad altri fattori concomitanti e quindi orientarci sulle cause che li determinano. Questo studio potrà condurci quindi ad una maggiore comprensione del disturbo e delle sue modalità di presentazione, all'individuazione dei soggetti a rischio, alla formulazione di un percorso diagnostico e terapeutico più agevole e mirato.”

4)

**“Identificazione di fattori genetici modificatori del rischio di autismo nelle persone con sclerosi tuberosa.”**

Responsabile della ricerca: dr.ssa Angela Peron



ASST Santi Paolo e Carlo, Milano

Finanziamento da parte dell'AST: € 15.000

Descrizione del progetto:

“La sclerosi tuberosa è una condizione genetica caratterizzata da un’elevata variabilità clinica, anche all’interno della stessa famiglia e in persone che condividono la stessa mutazione dei geni TSC1/TSC2.

Il disturbo dello spettro autistico è frequente nella sclerosi tuberosa e può essere presente in circa la metà dei pazienti. Tuttavia viene spesso diagnosticato dopo la diagnosi di TSC, ed è estremamente difficile prevedere quali bambini lo svilupperanno e quali no, rendendo impossibili interventi precoci.

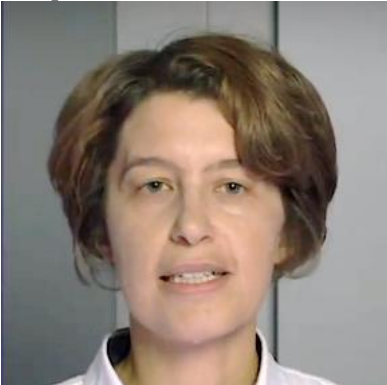
Noi ipotizziamo che le mutazioni dei TSC1/TSC2 contribuiscano al rischio di autismo, ma che alterazioni in altre parti del patrimonio genetico si aggiungano alle mutazioni di TSC1/TSC2 e insieme determinino quali pazienti svilupperanno autismo. Questi vengono chiamati fattori genetici modificatori.

Lo scopo di questo studio è di identificare le parti del patrimonio genetico che agiscono da fattori modificatori del rischio di autismo. Divideremo i pazienti arruolati in un gruppo con autismo e un gruppo senza autismo sulla base di test standardizzati, e li confronteremo. Utilizzeremo il sequenziamento del genoma (cioè di tutto il patrimonio genetico) e studi di espressione genica (cioè quanto le proteine prodotte sono alterate) per ricercare alterazioni potenzialmente correlate all’autismo. L’obiettivo finale è quello di sviluppare un modello che aiuti a predire quali bambini con TSC sono più a rischio di sviluppare autismo prima che si manifestino i sintomi clinici, in modo da consentire interventi precoci.”

5)

**“Girificazione cerebrale ed outcome neuropsichiatrico nella Sclerosi Tuberosa.”**

Responsabile della ricerca: dr.ssa Irene Toldo



Università degli Studi di Padova

Finanziamento da parte dell'AST: € 17.000

Descrizione del progetto:

“Nella Sclerosi tuberosa, malattia genetica con coinvolgimento neurologico in circa il 90% dei casi, le principali alterazioni del cervello includono i tubercoli che danno il nome stesso alla malattia. Benché la quantità dei tubercoli sia considerata l'elemento più importante per formulare una prognosi del quadro neurologico e neuropsichiatrico, essa appare insoddisfacente e vi è la necessità di trovare altri parametri ricavabili dalla Risonanza Magnetica più efficienti.

Il cervello, durante la vita fetale, va incontro ad una serie di ripiegamenti della corteccia che vengono indotti dalla progressiva maturazione delle connessioni tra le cellule nervose.

Recentemente sono state sviluppate nuove tecnologie informatiche in grado di misurare il grado di ripiegamento della corteccia cerebrale.

Questa nuova metodologia, applicata alla Sclerosi Tuberosa, che è una malattia che altera la struttura del cervello durante il suo sviluppo, può dare un'idea più precisa del grado di coinvolgimento complessivo dovuto alla malattia e consentire di misurarlo in epoca precoce.

Si potrebbero, dunque, ricavare nuovi parametri in grado di predire in maniera più efficiente l'evoluzione neurologica e neuropsichiatrica. Questi consentirebbero di identificare sin da subito i bambini più a rischio, per avviare un intervento riabilitativo precoce che permetta di prevenire i disordini neuropsichiatrici e migliorare il funzionamento globale del soggetto.”

**6)**

**“Analisi di linfociti T citotossici specifici per antigeni tumorali in pazienti con LAM”**

Responsabile della ricerca: dr.ssa Chiara Maria Vasco, biologa

Fondazione Istituto Nazionale Genetica Molecolare, Milano

Finanziamento da parte dell'AST: € 6.000

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. Esiste, ad oggi, un farmaco (Sirolimus) per il trattamento di questa malattia, ma a lungo andare ha effetti tossici a livello renale e polmonare. Se invece la malattia, nei casi gravi, porta a compromissione funzionale respiratoria, il trapianto di polmone può considerarsi una valida indicazione terapeutica, anche se rimane comunque un approccio invasivo. Vi è il bisogno, perciò, di nuovi approcci terapeutici e lo scopo della nostra ricerca è quella di studiare la risposta immunitaria a questa patologia per valutare l'utilizzo di farmaci già approvati nell'immunoterapia di alcuni tipi di tumore (ad esempio il melanoma) per il trattamento della LAM.”

**L'Associazione inoltre ha approvato e collaborerà al progetto "Crisi Epiletiche Neonatali nei bambini con sospetta TSC" presentato dal Dott. Massimo Mastrangelo, per il quale non è stato richiesto finanziamento.**

### **"Crisi Epiletiche Neonatali nei bambini con sospetta TSC"**

Responsabile della ricerca: dr. Massimo Mastrangelo



Finanziamento da parte dell'AST: € 0

#### Descrizione del progetto:

"Tramite un'ampia diffusione del progetto da parte della AST alle Terapie Intensive Neonatali e alle Neonatologie del territorio nazionale, sensibilizzate dalla SIN, vogliamo proporre una raccolta di casi di neonati con familiarità per TSC o sospetta TSC, la più ampia possibile, che per il tramite del gruppo di lavoro INNESCO, possa essere studiata dal punto di vista clinico ed elettroencefalografico per verificare la presenza o meno di crisi epiletiche nell'epoca neonatale, valutando poi l'evoluzione complessiva nelle due popolazioni di neonati, con e senza crisi, a 12 e 24 mesi.

Essendo il progetto non vincolante ad uno specifico protocollo terapeutico, ogni singolo paziente sarà gestito secondo la comune pratica clinica del centro di riferimento. Sarà tuttavia interessante raccogliere i differenti approcci terapeutici, per valutare la possibilità, in una seconda fase di proporre un trattamento condiviso. Infine verranno valutati i segni precoci di TSC e il tempo e la loro eventuale comparsa nel corso del follow up."