

BANDO TELETHON - UILDM 2019

1. Il progetto “**Trial readiness e definizione di endpoint clinici nelle distrofie miotoniche congenite e infantili**”, coordinato da **Valeria Sansone** del Centro NeMO di Milano, vedrà il coinvolgimento dei seguenti 8 partner:

- **Isabella Moroni**, Istituto neurologico Carlo Besta, Milano
- **Angela Berardinelli**, Fondazione Mondino, Pavia
- **Chiara Fiorillo**, Istituto Giannina Gaslini, Genova
- **Antonella Pini**, Ospedale Bellaria, Bologna
- **Guja Astrea**, Fondazione Stella Maris, Calambrone (PI)
- **Eugenio Mercuri**, Università Cattolica Sacro Cuore, Roma
- **Adele D'Amico**, Ospedale pediatrico Bambino Gesù, Roma
- **Federica Ricci**, Ospedale Molinette, Torino

La **distrofia miotonica di tipo 1**, caratterizzata da una progressiva debolezza dei muscoli ma anche da problemi cardiaci e disturbi neurologici, è la più comune forma di distrofia muscolare a insorgenza in età adulta. Esistono tuttavia anche forme della malattia che si manifestano già in epoca neonatale o infantile: nel primo caso si presentano con insufficienza respiratoria alla nascita, difficoltà di alimentazione e ipotonia e in un terzo dei casi portano alla morte entro il primo anno di vita; nel secondo caso la manifestazione dei sintomi inizia un po' più tardi, ma determina presto difficoltà comportamentali e di apprendimento, con rischio di sviluppo di caratteristiche autistiche e problemi gastrointestinali. Ad oggi, però, è molto difficile disegnare studi clinici rivolti ai bambini con distrofia miotonica, perché mancano dati in merito agli endpoint clinici e ai biomarcatori appropriati a questa tipologia di pazienti. Mentre per i pazienti adulti esiste in Italia una rete clinica molto attiva che studia l'impatto sia muscolare che multisistemico della malattia, non esiste nulla di analogo specifico per i pazienti pediatrici, che pur condividendo con gli adulti i meccanismi patogenetici hanno caratteristiche e bisogni peculiari. Lo scopo di questo progetto sarà quindi coordinare la rete dei neurologi pediatrici che seguono pazienti con distrofia miotonica congenita per standardizzare protocolli e procedure da applicare nella cura di questi bambini, in particolare determinare gli endpoint clinici per il monitoraggio dello stato funzionale e patologico e i biomarcatori da analizzare. I dati raccolti saranno fondamentali per disegnare studi clinici farmacologici rivolti alla popolazione pediatrica nell'ambito di questa patologia.

2. Il progetto “**Verso una medicina personalizzata con cellule umane iPS per il trattamento della cardiomiopatia associata alle distrofinopatie**”, coordinato da **Giulio Pompilio** del Centro Cardiologico Monzino di Milano, vedrà il coinvolgimento dei seguenti 3 partner, che hanno già collaborato in passato:

- **Filippo Crea**, Policlinico Universitario Agostino Gemelli, Roma
- **Cecilia Ferrantini**, Università di Firenze
- **Leonardo Sacconi**, Laboratorio europeo di spettroscopie non lineari (LENS), Sesto Fiorentino (FI)

Con l'aumento dell'età, uno dei principali fattori che mettono a rischio la sopravvivenza dei pazienti con **distrofia muscolare di Duchenne** è la cardiomiopatia, ovvero il coinvolgimento del cuore nella progressiva degenerazione muscolare tipica di questa patologia. Nel tempo, infatti, l'assenza o la carenza della distrofina (la proteina mutata in questi pazienti) ha un impatto anche sulle cellule del muscolo cardiaco, i cardiomiociti, provocando danno meccanico e disregolazione delle vie metaboliche e dei processi infiammatori, che alla fine porta alla morte cellulare. Le cellule morte



vengono sostituite progressivamente da tessuto fibroso, vere e proprie cicatrici che si traducono in disfunzioni soprattutto a carico del ventricolo sinistro, aritmie maligne, cardiomiopatia dilatativa e insufficienza cardiaca.

Le problematiche cardiache variano notevolmente da un paziente all'altro e ad oggi non è stato ancora possibile identificare i fattori genetici né i meccanismi alla base di questa eterogeneità. In altre parole non esistono strumenti per predire con una certa attendibilità il rischio di sviluppare cardiomiopatia nei pazienti con distrofia di Duchenne: questo complica notevolmente la gestione clinica, per esempio riguardo a quando iniziare la terapia farmacologica cardiaca, peraltro tuttora poco mirata e spesso intrapresa soltanto a cardiomiopatia già manifesta.

Obiettivo di questo progetto, sarà quindi sviluppare una nuova biobanca cardiovascolare su larga scala che raccolga dati clinici, campioni biologici e cellule staminali pluripotenti indotte (iPS) derivate da pazienti affetti da distrofia di Duchenne e Becker che abbiano sviluppato cardiomiopatia. Grazie a tecnologie all'avanguardia, i ricercatori saranno in grado di riprogrammare le cellule iPS dei pazienti in cellule muscolari cardiache (cardiomociti), che potranno essere studiati per identificare i meccanismi e i marcatori prognostici specifici della cardiomiopatia. Le informazioni raccolte potranno così aiutare a predire in modo paziente-specifico la probabilità e la gravità dei problemi cardiaci. Inoltre, il sistema consentirà di testare farmaci già disponibili sul mercato per verificare in vitro la possibilità di un approccio terapeutico mirato per ciascun paziente. Si inizierà con la caratterizzazione di tre gruppi di pazienti con caratteristiche diverse, sia per tipo di mutazione di distrofina che per manifestazioni cardiache, per mettere a punto una piattaforma diagnostico-terapeutica personalizzata. I dati e le cellule iPS raccolti saranno inoltre resi disponibili anche ad altri ricercatori per ulteriori studi.

BANDO PROGETTI 2019

PROGETTI FINANZIATI

NELL'AMBITO NEUROMUSCOLARE

Il progetto di **Stefania Corti** del Centro Dino Ferrari dell'Università di Milano, dal titolo "Modulazione negativa e ripristino di mitofusina 2 (MFN2): terapia genica per trattare la forma dominante di neuropatia periferica di tipo CMT2A", riguarderà la **malattia di Charcot-Marie-Tooth di tipo 2 (CMT2A)**. L'obiettivo sarà valutare nel modello murino della malattia un approccio terapeutico di terapia genica con vettori AAV9 (gli stessi utilizzati nella terapia appena approvata per l'atrofia muscolare spinale) che al contempo silenzia la versione difettosa della proteina e riattivi quella sana.

Riguarderà sempre la **malattia di Charcot-Marie-Tooth**, ma la forma **di tipo 1B**, il progetto "Meccanismi di degenerazione assonale nelle neuropatie a esordio tardivo di tipo CMT1B: vie metaboliche e approcci terapeutici" coordinato da **Maurizio D'Antonio** dell'Istituto San Raffaele di Milano, in collaborazione con **Davide Pareyson** dell'Istituto neurologico Carlo Besta. Questa particolare forma di CMT è causata da mutazioni nel gene MPZ e si manifesta come una neuropatia a livello degli assoni (la porzione terminale dei neuroni) o come difetto di produzione della mielina (il rivestimento isolante dei nervi). Il progetto si propone di studiare i meccanismi metabolici e le possibili interazioni tra questi due aspetti patologici, così da identificare potenziali bersagli terapeutici comuni.

Il progetto “Il ruolo della proteina SMN nella sintesi proteica: implicazioni nell’**atrofia muscolare spinale** (SMA)”, coordinato da **Gabriella Viero** del Consiglio Nazionale delle Ricerche di Trento coinvolgerà come partner anche **Marina Boido** dell’Università di Torino e sarà focalizzato sulla comprensione del ruolo della proteina mutata in questi pazienti (SMN) nella sintesi proteica: nonostante siano note le cause della SMA e siano anche disponibili dei trattamenti (Nusinersen), non si conosce infatti la sequenza precisa di cambiamenti funzionali e cellulari che portano alla progressione della malattia. Il progetto mira a chiarire nel modello murino come la proteina SMN interagisca con i ribosomi, ovvero i principali organelli responsabili della sintesi proteica. Verrà anche valutato l’effetto dei trattamenti disponibili per la SMA (oligo antisenso simili a Nusinersen) sui difetti della sintesi proteica identificati durante il progetto.

Sempre di durata triennale sarà il progetto “Studio di approcci farmacologici in grado di bloccare la tossicità della proteina mutata (Androgen Receptor) nella **malattia di Kennedy**” coordinato da **Angelo Poletti** dell’Università di Milano, in collaborazione con **Maria Pennuto** dell’Università di Padova. Questa malattia è dovuta a un difetto nel recettore per gli ormoni androgeni: obiettivo dei ricercatori sarà studiare in modelli cellulari e murini una strategia terapeutica che consenta di riparare la proteina mutata nella malattia di Kennedy, privandola della porzione tossica ma al contempo mantenendone le proprietà funzionali della versione normale.

Si svolgerà all’Università di Padova anche il progetto “La spermidina come nuovo candidato per il trattamento delle miopatie da deficit di collagene VI (SpeCTre-COL6)”, coordinato da **Paolo Bonaldo**. Obiettivo dei ricercatori sarà studiare nel modello murino e nelle cellule derivate dai pazienti affetti da deficit di collagene VI (**distrofia di Ullrich e miopia di Bethlem**) le potenzialità terapeutiche della spermidina, una sostanza naturale (nutraceutico) presente in numerosi alimenti e in grado di attivare l’autofagia, ovvero il processo di pulizia e riciclo all’interno delle cellule di numerosi organi inclusi i muscoli, e già dimostrata dagli stessi ricercatori essere efficace nel recuperare le alterazioni dei muscoli con deficit di collagene VI.

Come nel bando Telethon-UILDM, anche quello principale ha visto il finanziamento di un progetto sulla **distrofia miotonica di tipo 1**, quello coordinato da **Germana Falcone** del Consiglio nazionale delle ricerche di Monterotondo (RM) in collaborazione con **Fabio Martelli** del Policlinico San Donato di Milano, dal titolo “Editing genetico nella distrofia miotonica di tipo 1: valutazione dell’efficacia, sicurezza ed effetto terapeutico della delezione della ripetizione CTG in un modello murino della malattia”. Il progetto propone di studiare nel modello murino della malattia e in cellule derivate da pazienti un approccio terapeutico basato sull’editing genetico: tramite la tecnica CRISPR/Cas9 i ricercatori proveranno a correggere in modo mirato il difetto genetico responsabile della malattia, ovvero la ripetizione della tripletta nucleotidica CTG nella regione regolatoria del gene difettoso in questi pazienti (DMPK).

All’Università del Piemonte Orientale “Amedeo Avogadro” di Novara, **Armando Genazzani** porterà avanti il progetto intitolato “Ricerca di trattamenti farmacologici per la **miopia con aggregati tubulari**”, incentrato su una malattia genetica che colpisce prevalentemente i muscoli scheletrici e causata da mutazioni in alcuni geni le cui proteine (canali ionici) controllano il flusso di calcio nelle cellule. Il progetto si propone di studiare in modelli in vitro e in vivo l’efficacia di farmaci, sia già conosciuti che nuovi, in grado di inibire l’attività della proteina mutata e quindi di riportare a livelli normali fisiologici il flusso di ioni calcio nella cellula.

Infine, **Feliciano Protasi** dell’Università di Chieti coordinerà il progetto “Ingresso di calcio organulo-mediata (SOCE): ruolo nella funzionalità muscolare fisiologica e patologica”, in collaborazione con **Vincenzo Sorrentino** dell’Università di Siena. Obiettivo dei ricercatori sarà approfondire i meccanismi alla base della malattia attraverso approcci complementari strutturali, molecolari, cellulari e studi funzionali in modelli murini. L’ipotesi da verificare è l’accumulo di aggregati tubulari nel muscolo malato sia causato da un’alterata omeostasi degli ioni calcio, con conseguente stress del reticolo endoplasmatico.