



Le bambine e le ragazze di Pro RETT Ricerca

Lettera del Presidente

UN ANNO RICCO DI SPERANZA

Sono molto contento di quanto sta succedendo in questi ultimi mesi. Dal mondo della ricerca sono arrivate tante notizie positive e non posso che esserne felice. In primis per le nostre figlie, perché la speranza di una cura si fa sempre più concreta. In secondo luogo perché Pro RETT Ricerca ha continuato a fare la sua parte senza tentennamenti, soprattutto grazie a voi che continuate a sostenerci. La prima buona notizia riguarda il Trofinetide, un farmaco trovato dalla International Rett Syndrome Foundation, con cui abbiamo collaborato per anni nell'ambito del Programma Scout. Il Trofinetide, dopo aver superato brillantemente il trial clinico condotto dalla Acadia Pharmaceuticals, è stato approvato dall'FDA per essere commercializzato negli USA. Le prime indiscrezioni ci dicono che può migliorare la comunicazione sociale, le capacità motorie fini e il respiro. Vi aggiorneremo sui nostri canali in merito agli sviluppi futuri e alla possibile approvazione anche in Europa. La seconda buona notizia è legata alla terapia genica di Neurogene, che condurrà uno studio di fase 1/2 per valutare la sicurezza e l'efficacia di NGN-401 nelle pazienti pediatriche. Anche in questo caso la mia felicità è legata a doppio filo alla speranza di ricevere aggiornamenti positivi sui risultati e dall'aver contribuito a sostenere la Rett Syndrome Research Trust con diverse donazioni. Restando in tema di terapia genica, buone notizie sono arrivate anche dal Canada, dove la Taysha Gene Therapies ha ricevuto il via libera da Healt Canada a iniziare una sperimentazione del loro TSHA-102 in un piccolo gruppo di pazienti adulte. Rientrando in Italia, sono felice di comunicarvi che dai laboratori dell'Università di Milano, coordinati dalla prof.ssa Landsberger, sono arrivati aggiornamenti incoraggianti sull'individuazione di una molecola che ha dimostrato i suoi benefici sulla Rett. Siamo in attesa della pubblicazione ufficiale, ma è opportuno ribadire che questo risultato nasce nell'ambito della ricerca sulle cellule staminali che abbiamo finanziato fin dal primo giorno. I principali passaggi sono stati questi: nel 2017 è stato dimostrato che le cellule staminali migliorano i difetti dei neuroni Rett in vitro. Nel 2019 questo beneficio è stato dimostrato anche in vivo. Nel 2020 è stato scoperto che le cellule staminali agiscono

in risposta a una domanda fatta dai neuroni malati e che possono essere definite come "un farmaco intelligente", ossia capace di reagire a uno stimolo puntuale. Nel 2021 la ricerca si è focalizzata sull'individuazione di quali fossero i reali cambiamenti indotti dalle cellule staminali nei neuroni Rett, arrivando così al 2022 quando è stata trovata una molecola capace di riprodurre uno dei benefici portati dalle cellule staminali. Siamo in attesa della pubblicazione dei risultati e del nome del farmaco, ma è impossibile non essere felici di quanto fatto fino a oggi. A queste buone notizie si aggiungono: il nuovo progetto della dr.ssa Frasca, che ha sfruttato il pletismografo donato da Pro RETT Ricerca per iniziare uno studio sulla validazione di due nuovi trattamenti di terapia cellulare, con un focus sui difetti respiratori della malattia, e altri due nuove ricerche, nate dall'iniziativa Spring Seed Grant di Fondazione Telethon che in primavera ha lanciato un bando aperto a tutti i ricercatori italiani impegnati a studiare una malattia genetica rara – compresa la sindrome di Rett – sostenuto economicamente dalle associazioni di pazienti come la nostra. Grazie alla loro Commissione Scientifica costituita ad hoc, il Direttivo ha scelto di finanziare i progetti della dr.ssa Antonucci dell'Università di Milano e del dr. Balestra dell'Università di Ferrara. Il primo è uno studio su un nuovo approccio farmacologico per la sindrome di Rett, mentre il secondo si concentrerà sul base e prime editing per tentare di correggere alcune delle mutazioni di MeCP2 più frequenti. Voglio ringraziare tutte le persone che ci hanno aiutato in questo lavoro; privati cittadini o aziende che credono nel lavoro che facciamo e si affidano alla determinazione di tutto il Direttivo di Pro RETT Ricerca. Voglio ringraziare anche tutte le persone che, a vario titolo, finanziano qualsiasi tipo di ricerca scientifica sulla Rett, nazionale o internazionale, perché sappiamo che a causa delle tante mutazioni di MeCP2 la cura non sarà univoca per tutte le bambine e le ragazze, ma anzi saranno necessari approcci e farmaci diversi, quasi fino ad arrivare a una terapia specifica per ogni paziente. Il fatto che vengano sostenuti tanti filoni di ricerca diversi è dunque fonte di grande speranza per ogni genitore.

Salvatore Franzè

Presidente Pro RETT Ricerca

**NOTIZIARIO DI
PRO RETT RICERCA ONLUS**
Registrazione Tribunale di
Vicenza n. 1154 del 26/10/2007

Direttore Responsabile
Antonella Vicenzi

Direttore di Redazione
Rita Bernardelli

Grafica
Robert Michel
Via Cascina Pariana, 1
20060 Pessano con Bornago (MI)
robertmichel@me.com

Stampa
Notizie Due
Via Malta, 40 - Modena

Editore
Pro RETT Ricerca Onlus
Via XXV Aprile, 52
46028 Sermide e Felonica (MN)
tel. 3381666512
info@prorett.org
www.prorett.org

*Informativa per il trattamento dei dati
personali ai sensi della legge 196/2003
(cod. privacy). Qualora NON desideriate
ricevere Pro RETT News scrivete a:
info@prorett.org, oppure tramite lettera
a Pro RETT Ricerca Onlus - Via XXV Aprile 52
46028 Sermide e Felonica (MN) o
tramite fax: 0386 916094*

SOCI PRO RETT RICERCA

- 50 €: Quota Socio Ordinario

COME AIUTARE LA RICERCA SULLA SINDROME DI RETT

- Conto Corrente Postale n° 55989073
- Bonifico bancario:

Banca Monte Dei Paschi di Siena
IBAN: IT92 G010 3057 9700 0001 0050 057

Banca Intesa San Paolo
IBAN: IT04 I030 6909 6061 0000 0074 468

Banca della Valsassina
IBAN: IT22 X085 1551 3600 0000 0201 216

Intestato a:
Pro RETT Ricerca - Via XXV Aprile 52
46028 Sermide e Felonica (MN)

- PayPal dal sito www.prorett.org
- Donando il tuo 5x1000 a Pro RETT Ricerca inserendo il Codice Fiscale **93 043 680 201** con la tua firma nel riquadro del sostegno agli enti del Terzo Settore

Nel 2023, per continuare a dedurre le donazioni in sede di dichiarazione dei redditi, sarà necessario comunicarci il vostro **CODICE FISCALE** al fine di emettere una ricevuta che lo contenga. Per ogni informazione contattate la nostra segreteria all'indirizzo segreteria@prorett.org

CONTRIBUTI PER LA RICERCA 2021 E 2022

Nel 2021 e 2022 abbiamo continuato a sostenere le ricerche nei laboratori dell'Università di Trieste, nell'Università di Milano, nel laboratorio San Raffaele Rett Research Center e contemporaneamente abbiamo acquistato strumenti e attrezzature scientifiche per accelerare il lavoro dei ricercatori. Nel 2022 **in collaborazione con Fondazione Telethon abbiamo aderito allo Spring Seed Grant** e finanziato 2 progetti di ricerca presso l'Università di Ferrara e l'Università di Milano.

Il totale dei fondi destinati ai laboratori e alla ricerca nei due anni è stato di **€ 487.670,00**

Nel dettaglio:

Laboratorio San Raffaele Rett Research Center di Milano
2021 - € 60.500
2022 - € 121.000

Laboratorio Università degli Studi di Milano
2022 - € 45.000

Laboratorio Università degli Studi di Trieste
2021 - € 40.000
2022 - € 50.160

**Laboratorio Università di Ferrara in collaborazione con
Fondazione Telethon**
2022 - € 49.980

**Laboratorio Università di Milano in collaborazione con
Fondazione Telethon**
2022 - € 49.875

Compenso per Lavoro autonomo e occasionale
2021 - € 10.000
2022 - € 1.500

Contributo per pubblicazione su Rivista Embo Molecular Medicine
2021 - € 4.004

Acquisto piccola attrezzatura per i laboratori di Milano
2021 - € 3.614
2022 - € 2.104

**Acquisto attrezzatura scientifica per il Laboratorio
Università degli Studi di Trieste**
2022 - THERMOCYCLER PCR € 3.558

Strumento che permette di ottenere rapidamente milioni di molecole di DNA a partire da quantità estremamente ridotte dell'acido nucleico

**Acquisto attrezzatura scientifica per il Laboratorio
Università degli Studi di Milano**
2022 - PLETISMOGRAFO € 21.440

Strumento che permette di misurare l'efficacia respiratoria dei farmaci sui modelli in vivo
2022 - VIBRATOMO € 24.935

Strumento, donato dalla famiglia Baruffaldi di Lecco in ricordo di Margherita, che permette di ottenere campioni di tessuto utili a valutare i difetti morfologici, di espressione genica o eventuali benefici apportati dalle terapie farmacologiche somministrate

Un **RINGRAZIAMENTO SPECIALE** va a tutte le persone e le aziende che hanno creduto in noi e ci hanno sostenuto con una donazione per continuare a studiare la sindrome di Rett! È solo grazie a voi se siamo riusciti a fare tutto questo!

STORIA DI LETIZIA E DI UNA FAMIGLIA CHE CREDE NELLA RICERCA

Una madre nasce quando una bambina viene al mondo, ma poi diventa mamma mentre la piccola cresce e impara a sorridere, a parlare e a muoversi. Insieme imparano ad abbracciarsi e a esprimersi. E poi un giorno tutto cambia, nel giro di un mese una malattia rara trasforma completamente il loro rapporto e il loro modo di "comunicare". È ciò che è successo a Lorenza e a sua figlia Letizia, che ha cominciato a manifestare i sintomi della sindrome di Rett a tre anni e mezzo.

Questa malattia colpisce prevalentemente le bambine (una su 10 mila), si manifesta in genere intorno ai 6-18 mesi di vita e, per quanto rara, rappresenta la prima causa al mondo di grave disabilità intellettuale femminile. Attualmente non esiste una cura, la sfida quotidiana è quella di mantenere e migliorare il più possibile le abilità delle bambine con riabilitazione mirata.

Mamma Lorenza è stata la prima a notare che Letizia non cresceva come le altre bambine; con il marito Alessandro hanno consultato quindi alcuni specialisti che sospettavano un semplice ritardo motorio e nel linguaggio. Poi però «verso i tre anni e mezzo, quando aveva già sviluppato tante abilità e un suo carattere, Letizia ha avuto un'improvvisa regressione». È successo mentre Lorenza era in ospedale per dare alla luce la sorellina: «Ha iniziato diventando nervosa e difficile da gestire. I nonni, che si stavano prendendo cura di lei mentre io ero in ospedale, mi dicevano che era inconsolabile», racconta Lorenza.

Quando è tornata a casa, Lorenza ha trovato una Letizia diversa: «Ricordo che spesso la trovavo immobile sul letto, incapace di alzarsi o di muoversi. Nel giro di un mese era diventata un'altra bambina». Per mamma Lorenza e papà Alessandro è uno shock scoprire che la loro Letizia è doppiamente speciale: è speciale perché ha una malattia genetica rara, la sindrome di Rett appunto, ma è speciale anche perché ha vissuto una vita spensierata più a lungo che le altre bambine nate con la stessa patologia.

«Dobbiamo pensare a come costruire un futuro migliore e l'unico modo è la ricerca»

Appena ottenuta la diagnosi, Lorenza e Alessandro si sono messi in moto e hanno scelto di aderire all'associazione Pro RETT Ricerca perché è impensabile affrontare le difficoltà e le sfide quotidiane da soli, senza nutrire la speranza: per le famiglie che vivono tutti i giorni

una malattia genetica, è importante il sostegno di altri che condividono lo stesso orizzonte. Ma allo stesso tempo, spiegano Lorenza e Alessandro, «noi non ci possiamo accontentare. Siamo tutti impegnati a combattere nella quotidianità, ma questo non ci deve distrarre: dobbiamo pensare a come costruire un futuro migliore e l'unico modo è la ricerca».

Ogni piccola notizia che emerge dai progressi della ricerca alimenta una piccola luce di speranza per loro e per le altre famiglie, per questo l'associazione Pro RETT Ricerca ha deciso di aderire al bando Spring Seed Grant 2022 di Telethon, in cui la Fondazione ha messo a disposizione dell'associazione, che ha raccolto i fondi per il bando, le proprie competenze nell'organizzazione, gestione, valutazione e monitoraggio di un bando per progetti di ricerca specifici sulla sindrome di Rett.

«Telethon rappresenta un faro molto grande», spiega Lorenza. Lei è impegnata anche nel raccogliere fondi e racconta che «quando le persone sentono il nome di Telethon sono più disposte ad ascoltare: per noi è più facile raccontare chi siamo e è tutto più concreto, più reale, più possibile».

«Un impegno per costruire un futuro in cui Letizia e le altre bambine nate con la stessa malattia possano vivere una vita più semplice: penso sia un diritto di tutti» dice papà Alessandro, che è nel Direttivo dell'associazione. E Lorenza conclude: «Alla fine ci si abitua a tutto, però non ci si deve arrendere». Lo deve a quella bambina che ha conosciuto tempo fa, una Letizia che non è mai andata via dalla sua memoria e dal suo cuore.



Anna, Lorenza e Letizia

Fonte: <https://www.telethon.it/storie-e-news/storie/pazienti/>

MARGHERITA VIVE

Margherita Baruffaldi ci ha lasciati nell'estate del 2021, ma la piccola Margherita vive ancora nei cuori di tutti quelli che l'hanno conosciuta e continuano a sostenere la ricerca sulla sindrome di Rett. Margherita è diventata un ulteriore motivo di spinta e determinazione per il lavoro dei ricercatori che studiano la Rett.

Un anno dopo, il 22 giugno 2022, in memoria di Margherita la famiglia Baruffaldi ha donato al Laboratorio dell'Università di Milano, diretto dalla prof.ssa Landsberger, un VIBRATOMO: strumento di altissima precisione per accelerare la ricerca di una cura alla sindrome di Rett.

In quella occasione la mamma Giuditta e il papà Michele, insieme ai fratelli Mattia e Davide, hanno voluto lasciarci questo messaggio:



La famiglia di Margherita Baruffaldi consegna il VIBRATOMO al Laboratorio dell'Università di Milano

«È passato un anno dal passaggio di Margherita nella luce. Sono accadute moltissime cose in questi anni. Nel 2015, quando abbiamo avuto la diagnosi della malattia che aveva colpito la nostra bimba, la forza di andare avanti ce l'ha data la ricerca. Ci siamo buttati nello studio delle cellule staminali e abbiamo subito raccolto molti fondi che hanno permesso l'assunzione della dr.ssa Angelisa Frasca e per questo ci sentiamo affezionati a lei e alla prof.ssa Landsberger che ha seguito e coordinato il suo progetto di ricerca.

Il sapere che voi ricercatori stavate lavorando per lei nei momenti più duri era la luce in fondo al tunnel che ci consentiva di sorridere e andare avanti. Di certo è aumentata la consapevolezza che porta a interrogarsi sul senso della vita e su ciò che si è fatto fino a questo momento. Abbiamo di certo compreso che la felicità, quella stabile, dipende da come si vive, da come si riesce a integrare la sofferenza e la fatica nella vita, non dalla loro assenza; dipende da come si è capaci di dare senso alla vita, da come si riesce a essere gioiosi, da quanto si è in grado di apprezzare e godere dell'esistenza, nonostante le fatiche e le sofferenze. Abbiamo capito quanto sia importante la gratitudine, il perdonare sé stessi, gli altri, la vita. Siamo qui oggi a ringraziare voi e Margherita per quello che è stato fatto e si farà. Perché la ricerca è ora la speranza per il futuro... Per i figli dei nostri figli. La preghiera di oggi è questa: che Margherita, nelle sue possibilità, continui a insegnarci il senso della vita ed illumini le vostre menti, per non dimenticare che essere ciò che siamo e diventare ciò che siamo capaci di diventare è il solo fine della vita.»

2 NUOVI PROGETTI FINANZIATI DA PRO RETT RICERCA CON FONDAZIONE TELETHON



Per l'edizione primaverile dei Seed Grant 2022 è stato finalizzato un accordo di collaborazione tra Fondazione Telethon e Pro RETT Ricerca.

L'iniziativa di Telethon **Spring Seed Grant** è un progetto destinato alle Associazioni di pazienti di malattie genetiche rare e ha l'obiettivo di finanziare progetti di ricerca "seed" della durata massima di un anno e con un budget massimo di € 50.000 a progetto.

Come indica la parola "seed", ogni finanziamento rappresenta un "seme" da gettare per iniziare un percorso di ricerca su un tema scarsamente studiato, come avviene spesso nell'ambito delle malattie genetiche rare. Il bando ha lo scopo di consentire ai ricercatori di apportare nuova conoscenza e il cui contributo sia significativo per la miglior comprensione della malattia e per l'individuazione di approcci terapeutici. Oltre a Pro RETT Ricerca hanno aderito allo **Spring Seed Grant** altre 6 associazioni di malattie genetiche rare. Grazie al lavoro di una Commissione scientifica costituita da ricercatori di fama internazionale ed esperti della malattia, sono stati selezionati i 10 migliori progetti di ricerca sulla sindrome di Rett.

In realtà sono arrivati a Fondazione Telethon oltre 20 progetti da diversi istituti di ricerca Italiani. Fondazione Telethon, però, ha messo a nostra disposizione tempo e risorse per illustrarci nel dettaglio i 10 progetti di ricerca selezionati dalla Commissione scientifica, dandoci la possibilità di capire e scegliere su quali orientare il nostro contributo economico, con la speranza che questo seme trovi un terreno fertile e possa crescere rigoglioso.

Lo scorso settembre Fondazione Telethon ha annunciato alle 7 associazioni aderenti i 10 progetti di ricerca vincitori del bando di finanziamento "Spring Seed Grant 2022".

Nei due box trovate i 2 progetti di ricerca sulla sindrome di Rett che abbiamo finanziato.

1

STUDIO FUNZIONALE SU UN NUOVO APPROCCIO FARMACOLOGICO PER LA SINDROME DI RETT

RICERCATORE/COORDINATORE

Flavia Antonucci

Università degli Studi di Milano Statale

€ 49.875 Totale Fondi



In questo studio intendiamo raccogliere dati farmacologici in un modello murino sperimentale della patologia. Il farmaco oggetto di questo studio è noto come inibitore della ATM chinasi, una proteina che, come abbiamo recentemente dimostrato, regola uno dei principali processi del neurosviluppo. Abbiamo identificato il meccanismo con cui questo farmaco agisce nei neuroni che presentano la mutazione associata alla sindrome di Rett: obiettivo del progetto sarà validare i dati positivi già ottenuti nei modelli cellulari di malattia in modelli più complessi, come quello murino, che riproducono più fedelmente la sintomatologia tipica della patologia.

2

BASE EDITING E PRIME EDITING COME NUOVI TRATTAMENTI PERSONALIZZATI PER LA SINDROME DI RETT

RICERCATORE/COORDINATORE

Dario Balestra

Università degli Studi di Ferrara

€ 49.980 Totale Fondi



In questo progetto proponiamo l'utilizzo di due approcci recentemente sviluppati, il base editing ed il prime editing (BE e PE), per correggere agendo in maniera precisa sul DNA alcune delle mutazioni più frequenti, identificate nel 70% dei pazienti affetti da sindrome di Rett. Questi approcci offrono diversi vantaggi: mantengono invariata l'espressione del gene MECP2, sono molto efficaci e presentano ridotti effetti indesiderati. In questo progetto utilizzeremo il BE e PE per correggere in modelli cellulari, anche ottenuti a partire da cellule di pazienti, alcune delle mutazioni più frequenti associate alla sindrome di Rett. L'obiettivo è acquisire dati preliminari sull'efficacia di queste nuove metodiche di editing nel ripristinare la corretta espressione del gene MECP2.

CENTRO DRUG SCREENING PER LA SINDROME DI RETT

Aggiornamenti dall'Università di Trieste



Il Laboratorio del Prof. E. Tongiorgi dell'Università di Trieste

Grazie ai finanziamenti di Pro RETT ricerca, dal 2020 il "Centro Drug Screening per la Sindrome di Rett" dell'Università di Trieste ha condotto una campagna di screening a partire da una collezione di 640 farmaci, giungendo nel 2022 all'identificazione di ben 14 farmaci in grado di stimolare in vitro la crescita dei neuroni Rett. La strategia di questo progetto è di dimostrare che alcuni di questi farmaci, tutti già disponibili in farmacia ma prescrittibili per altre patologie, possono essere "riposizionati" per un uso terapeutico nella sindrome di Rett. I 14 candidati farmaci sono stati inizialmente selezionati mediante test su neuroni immaturi al giorno 6 di coltura in vitro, cioè ancora in una fase molto precoce dello sviluppo del sistema nervoso. Tuttavia, nella maggior parte dei casi, la diagnosi nelle bambine avviene attorno ai tre anni di età, quando gran parte del sistema nervoso è in uno stadio di sviluppo avanzato. Mancava quindi una dimostrazione della capacità dei farmaci selezionati di stimolare la crescita dei neuroni Rett – che è notoriamente rallentata – ad uno stadio più maturo, per restringere ulteriormente la rosa di candidati la cui efficacia sarà successivamente verificata nei modelli animali della malattia. Ottavia Roggero, che conduce questi esperimenti grazie ad una borsa di dottorato co-finanziata da Pro RETT Ricerca, e la neolaureata Vittoria Berutto hanno sottoposto i 14 farmaci selezionati ad una ulteriore serie di analisi su neuroni di topo MeCP2-KO al giorno in vitro 12. Cioè allo stadio in cui i neuroni normali raggiungono le dimensioni finali del loro albero dendritico e le sinapsi maturano diventando perfettamente funzionanti. Dei 14 farmaci, 9 sono risultati capaci di far aumentare contemporaneamente sia la lunghezza dei dendriti che la loro complessità, stabilita dal numero di ramificazioni. I dendriti appaiono infatti come sottili filamenti molto ramificati che emergono dal corpo cellulare del neurone e ne costituiscono le "antenne" che ricevono gli impulsi nervosi dai neuroni adiacenti. Quindi le maggiori dimensioni dell'albero dendritico sono una indicazione di una migliore capacità di funzionare come "antenna" del neurone. Una scoperta molto interessante è stata che dei 9 farmaci che sono risultati efficaci sia sui neuroni "giovani" che sui neuroni "maturi", 2 sono farmaci che sono stati già associati alla sindrome di Rett, di cui uno in particolare – la Lovastatina – è al momento in fase di sperimentazione clinica di fase II su pazienti Rett negli USA. Il fatto

di aver ri-scoperto nuovamente 2 farmaci già conosciuti per gli effetti sulla sindrome di Rett, è un'ottima indicazione della validità e della qualità della selezione effettuata. In conclusione, abbiamo identificato 6 farmaci mai utilizzati prima nella sindrome di Rett, che sono risultati efficaci in tutte le condizioni testate. Di questi 6 farmaci, 1 non è al momento commercializzato in Italia mentre 5 sono disponibili in farmacia come compresse per uso orale ed è su questi 5 candidati che si concentreranno i nostri futuri sforzi.

L'FDA HA APPROVATO LA DOMANDA DI NEUROGENE PER L'AVVIO DI UNA SPERIMENTAZIONE CLINICA DELLA TERAPIA GENICA SPERIMENTALE NGN-401

23 gennaio 2023, Rett Syndrome Research Trust - L'autorizzazione dell'FDA consentirà a Neurogene di avviare uno studio di fase 1/2 per valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di NGN-401 nelle pazienti pediatriche con sindrome di Rett. Lo studio clinico in aperto, a braccio singolo e multicentrico valuterà una singola dose di NGN-401 somministrata utilizzando una procedura intracerebroventricolare una tantum. NGN-401 agirà sotto il controllo della tecnologia di regolazione genica autonoma EXACT di Neurogene, sviluppata in collaborazione con l'Università di Edimburgo. EXACT consente livelli terapeutici della proteina MeCP2 evitando le tossicità correlate alla sovra espressione. In fase preclinica è stato sottoposto a un ampio studio che ha dimostrato un robusto profilo di efficacia, unito alla mancanza di tossicità correlate alla proteina MeCP2, anche a dosi elevate non destinate all'uso umano. La sperimentazione clinica inizierà nel 2023 in un ospedale degli Stati Uniti e sarà guidata da un team di esperti medici che hanno una profonda conoscenza della terapia genica ed esperienza nella cura di individui con sindrome di Rett. Vi terremo aggiornati sui prossimi sviluppi.



a cura della dr.ssa Angelisa Frasca, ricercatrice del laboratorio di Biologia Molecolare e Cellulare applicate a Malattie del Neurosviluppo dell'Università di Milano

LA RICERCA SULLE CELLULE STAMINALI

Aggiornamento dei risultati



La dr.ssa Angelisa Frasca

L'obiettivo principale del progetto è quello di comprendere se le cellule staminali precursori neurali (NPC) siano in grado di migliorare i sintomi e le alterazioni neuropatologiche caratteristiche della sindrome di Rett e di identificare i meccanismi molecolari responsabili del loro beneficio. Il progetto, iniziato nel 2016 in collaborazione con il professore Gianvito Martino dell'Ospedale San Raffaele di Milano, ha portato ad oggi al raggiungimento di risultati importanti che verranno presto inclusi in una pubblicazione scientifica. Sono stati condotti esperimenti comportamentali sul modello animale della Rett, rappresentato dal topo privo della proteina Mecp2, analisi di trascrittomica, e numerose e diversificate analisi molecolari ed esperimenti su colture cellulari. Vengono di seguito riportati i risultati ottenuti nell'ambito di questo progetto e gli esperimenti programmati nel prossimo futuro.

1) Studio di efficacia delle NPC nel modello sperimentale della sindrome di Rett

Per testare l'effetto terapeutico delle NPC nel modello Rett, le cellule vengono iniettate nel cervello di topi malati e mediante test comportamentali vengono saggiate diverse funzioni neurologiche. Abbiamo dimostrato che il trapianto delle NPC nel liquido cerebrospinale di topi privi di Mecp2 ne prolunga la vita media e ne migliora il benessere generale. In particolare, le cellule alleviano in modo significativo le alterazioni motorie e parzialmente le abilità cognitive. Poiché la Rett affligge principalmente i soggetti femminili, abbiamo voluto testare se le NPC fossero in grado anche di migliorare la sintomatologia del modello femminile per Mecp2. I test comportamentali condotti hanno permesso di apprezzare un parziale beneficio nel miglioramento dei deficit cognitivi ma non di quelli motori. Poiché la comunità scientifica del mondo Rett suggerisce l'importanza di testare l'efficacia di una molecola di interesse su più

di un modello animale, possibilmente in background genetici diversi, abbiamo condotto un trapianto di NPC anche in un modello di topo privo di Mecp2 in un background genetico differente, dimostrando un lieve miglioramento a seguito del trapianto anche in questo modello animale. Per completare questa parte sperimentale e al fine di estendere i dati di efficacia delle NPC, testeremo nei prossimi mesi la loro capacità nel migliorare i parametri respiratori nel modello Rett mediante l'utilizzo di un pletismografo a corpo intero recentemente acquistato da Pro RETT Ricerca.

2) Identificazione del meccanismo molecolare di efficacia delle NPC

Per poter avvalorare un'evidenza di efficacia di una qualsiasi sostanza di interesse terapeutico è necessario condurre analisi molecolari che permettano di identificare i meccanismi responsabili dell'efficacia osservata. Questo rappresenta uno step critico in uno studio preclinico e spesso si avvale di approcci diversificati. Oltre a definire molecularmente il meccanismo di efficacia, questi esperimenti permettono anche di aprire la strada verso nuove prospettive terapeutiche. Per identificare i meccanismi alla base dell'efficacia delle NPC, è stato condotto un esperimento di trascrittomica nel cervello di topi RTT in seguito al trapianto. Mediante uno studio di bionformatica è stato possibile evidenziare i meccanismi molecolari difettivi nel cervello RTT e, parallelamente, di rilevare i processi attivati dal trapianto delle cellule. Tra i meccanismi molecolari coinvolti, abbiamo concentrato la nostra attenzione sul processo mediato da una citochina.

3) Validazione del ruolo della citochina nel beneficio mediato dalle NPC

Una volta individuata la citochina come possibile molecola coinvolta nell'azione terapeutica delle NPC, è necessario dimostrare il suo ruolo benefico. Per comprendere quindi se essa fosse capace di migliorare i difetti associati alla Rett, abbiamo condotto sia studi sul modello animale che su neuroni in coltura. Nello studio in vivo, topi privi di Mecp2 sono stati trattati mediante una singola iniezione intracerebrale della citochina in oggetto e mediante test comportamentali abbiamo potuto apprezzare un significativo miglioramento delle abilità motorie e cognitive. In parallelo, lo studio in vitro su neuroni in coltura ha permesso di dimostrare la capacità della citochina di migliorare i difetti sinaptici caratteristici dei neuroni malati. Per confermare che l'effetto benefico delle NPC sia mediato da questa molecola, verranno condotti ulteriori esperimenti su neuroni in coltura in cui la citochina viene rimossa dal mezzo di coltura.

UN NUOVO PROGETTO DELLA DR.SSA ANGELISA FRASCA DELL'UNIVERSITÀ DI MILANO SUI DIFETTI RESPIRATORI DELLA RETT

La dr.ssa Angelisa Frasca, grazie al nostro sostegno nel portare avanti la ricerca sulla terapia cellulare, ha vinto un finanziamento (che ci vede co-finanziatori) per sviluppare un progetto di ricerca volto alla validazione di due nuovi trattamenti per la sindrome di Rett, con un focus sui difetti respiratori della malattia. Questo sarà possibile grazie all'acquisto da parte nostra di un pletismografo, uno strumento che permette la misurazione di parametri respiratori, e che abbiamo donato all'Università di Milano a inizio 2022. Obiettivo del progetto sarà quello di espandere la valutazione del beneficio delle NPC e della citochina identificata analizzandone l'effetto anche su parametri respiratori. I difetti respiratori, caratterizzati da un'alternanza di apnee e iperventilazione, rappresentano uno dei principali e più seri sintomi della patologia e vengono ben riprodotti dal topo Mecp2 KO.

a cura della prof.ssa Nicoletta Landsberger
dell'Università degli Studi di Milano

UNA PANORAMICA SULLE ATTIVITÀ DEI LABORATORI DI MILANO



Ricercatrici e ricercatori del Laboratorio dell'Università degli Studi di Milano e del San Raffaele Rett Research di Milano

Per meglio comprendere le tante aree di ricerca su cui lavorano i ricercatori impegnati nei laboratori coordinati dalla prof.ssa Nicoletta Landsberger, Ordinario di Biologia Molecolare dell'Università degli Studi di Milano che da oltre quindici anni studia la sindrome di Rett con l'obiettivo di trovare una cura a questa terribile malattia (anche con l'aiuto di Pro RETT Ricerca), vi proponiamo un'istantanea delle principali risorse impegnate attualmente nei suoi laboratori.

Martina Breccia, PhD student

Sta indagando il ruolo dei meccanismi di comunicazione cellula-cellula difettosi nella patogenesi della sindrome di Rett. L'intento attraverso approcci in vitro e in vivo è di identificare se quando le cellule del cervello Rett "si parlano" siano deficitari dei fattori utili al benessere o alla comunicazione neuronale o viceversa siano prodotti dei fattori tossici. In entrambi i casi l'obiettivo finale sarebbe la successiva normalizzazione di questi difetti mediante approcci farmacologici.

Maria Balbotin, PhD student

Dopo avere dimostrato il potenziale benefico svolto dalla somministrazione di cellule staminali a modelli cellulari e animali della sindrome di Rett, è iniziato il progetto di Maria volto a caratterizzare i meccanismi molecolari coinvolti negli indotti benefici. Lo studio utilizza principalmente modelli in vitro combinati con approcci di genomica e bioinformatici svolti in collaborazione con Genartis: un'azienda veronese specializzata nel sequenziamento del genoma.

Stefano Pezzini, PostDoc e Jawdat Sandakly, PhD student

Il laboratorio ha recentemente trovato che una proteina ancora sconosciuta - ma probabilmente coinvolta nell'eccitazione neuronale - è difettiva nei neuroni Rett di esseri umani e modelli animali. Con questo progetto vogliono chiarire la funzione di questa proteina nel cervello sano e capire se questa o i suoi meccanismi deregolati possano spiegare alcuni dei sintomi Rett. Un risultato positivo potrebbe rivelare un interessante e nuovo bersaglio farmacologico/molecolare.

Irene Sormonta, PostDoc

Sta sviluppando un nuovo sistema di drug screening in vitro per la sindrome di Rett. Studi di RNAseq longitudinali hanno identificato un set di geni differenzialmente espressi (DEG) in neuroni privi di Mecp2. Allo scopo di valutare se questi geni possano essere utilizzati come "biomarcatori" della patologia si prevede di comparare l'espressione dei DEG a seguito di trattamento con diversi farmaci d'interesse. Al termine dello screening molecolare i farmaci più promettenti verranno testati in vivo sul modello animale della sindrome di Rett. Questo studio è in collaborazione con il prof. Enrico Tongiorgi dell'Università degli Studi di Trieste.

Giuseppina De Rocco, PhD student

Sviluppa un progetto con l'obiettivo di sviluppare una nuova terapia per la cura della sindrome di Rett basata sulla stimolazione dell'attività neuronale. Dopo avere raccolto dati decisamente positivi sul modello di topo maschio, sta ora comparando l'efficacia di tre diversi farmaci della stessa famiglia per identificare quello con maggiore efficacia, la dose migliore e la migliore finestra temporale di trattamento. Il farmaco più efficace verrà testato sul modello murino femmina che ovviamente meglio rappresenta la malattia.

Marzia Indrigo, Lab Manager

La sua attività principale è quella di verificare mediante diverse analisi comportamentale se i trattamenti cellulari o farmacologici in corso in laboratorio determinino nei modelli animali della malattia benefici e in caso affermativo di che entità e su quali domini (es respiratori, cognitivi, mobilità o tutti questi). Tutte le analisi le esegue in cieco, ovvero senza sapere se gli animali che osserva hanno ricevuto il placebo o il farmaco. A conferma dei dati ottenuti con i diversi trattamenti implementa inoltre i test comportamentali, introducendone di nuovi volti a rinforzare i risultati ottenuti o a valutare altre problematiche come la depressione/ansia, socializzazione, sensibilità e comportamenti ripetitivi/stereotipati e ossessivo-compulsivo.

L'Erbolario è sempre al fianco delle nostre figlie

Vogliamo ringraziare **L'Erbolario**, famosa società lodigiana di cosmesi di derivazione vegetale presente in oltre 45 paesi del mondo, per continuare a essere vicina alle nostre famiglie, promuovendo attività di sensibilizzazione e informazione sulla salute delle nostre figlie Rett e sull'urgenza di trovare una cura per garantirgli un futuro diverso. Ringraziamo inoltre tutte le persone che, proprio grazie alle iniziative de **L'Erbolario**, ci sostengono in questo lungo cammino di speranza.



**PRO
RETT**
RICERCA

5X1000

CODICE FISCALE

93043680201

*il tuo 5X1000
può trovare una cura*

PERCHÉ LA CURA È POSSIBILE

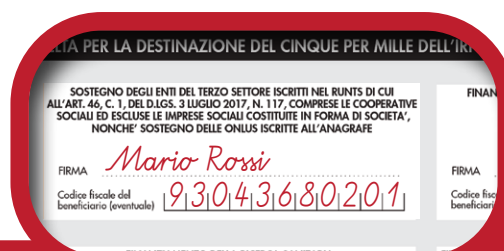
DESTINARE IL 5X1000 A PRO RETT RICERCA significa sostenere economicamente la ricerca scientifica sulla sindrome di Rett, una grave malattia genetica che si manifesta nella prima infanzia e **colpisce esclusivamente le bambine**, che perdono progressivamente quasi tutte le abilità acquisite in precedenza: non riescono più a parlare, a usare le mani e spesso nemmeno camminare. Nel 2007 è stato dimostrato che la sindrome di Rett **non è irreversibile**: una cura per le nostre figlie è possibile.

Fin dal 2004 contribuiamo a sostenere i laboratori che studiano questa malattia e nel 2022, **CON IL TUO AIUTO**, siamo riusciti a finanziare l'avvio di due nuovi progetti di ricerca grazie al bando Spring Seed Grant di Fondazione Telethon:

- lo studio funzionale per un nuovo possibile approccio farmacologico che agisca sui processi del neurosviluppo presso l'*Università degli Studi di Milano*, coordinato dalla dr.ssa Flavia Antonucci;
- la messa a punto di un modello cellulare su cui testare approcci terapeutici basati sull'editing genomico presso l'*Università degli Studi di Ferrara*, coordinato dal dr. Dario Balestra.

Sempre nel 2022, **grazie alla tua firma sul 5X1000**, siamo riusciti a donare due strumenti di precisione ai laboratori di Milano e di Trieste: **un pletismografo**, che serve a misurare l'efficacia respiratoria dei farmaci su modelli in vivo, e **una macchina PCR**, che serve a ottenere rapidamente milioni di molecole di DNA a partire da quantità estremamente ridotte dell'acido nucleico.

CONTINUA A CAMMINARE CON NOI!



CON IL TUO 5X1000

Aiuta **Pro RETT Ricerca** a trovare una cura, firmando sulla tua Dichiarazione dei redditi nel riquadro a Sostegno degli Enti del Terzo Settore (...) nonché delle **ONLUS** iscritte all'Anagrafe e inserisci il Codice Fiscale: **93 043 680 201**

**PRO
RETT**
RICERCA

Pro RETT Ricerca

Associazione per la ricerca
sulla sindrome di Rett Onlus
Via XXV Aprile, 52
46028 Sermide e Felonica (MN)

www.prorett.org | info@prorett.org | [f](https://www.facebook.com/prorettricerca) prorettricerca