

MALATTIE NEUROMETABOLICHE GENETICHE IN ETÀ PEDIATRICA:

DALLA CARATTERIZZAZIONE CLINICA E GENETICA AD APPROCCI TERAPEUTICI INNOVATIVI GENE-SPECIFICI

Le malattie neurometaboliche (MNM) genetiche sono malattie rare a frequente esordio pediatrico, caratterizzate da un disturbo del metabolismo su base genetica e a selettivo o elettivo coinvolgimento del sistema nervoso centrale e/o periferico. Sono malattie complesse, spesso dominate da gravi disabilità e limitata aspettativa di vita. In alcune forme, es. nelle malattie mitocondriali, lo stesso fenotipo può essere causato da numerosi geni diversi, e tale variabilità genetica rende ancora più complessa la diagnosi e l'identificazione di approcci terapeutici.

Per le MNM attualmente non sono disponibili terapie curative, ma solo trattamenti sintomatici.

Questo progetto si propone di sviluppare un approccio terapeutico innovativo per specifiche forme di MNM, in particolare forme mitocondriali e lisosomiali, basato sulla caratterizzazione clinica, patogenetica e genetica delle malattie, nonché sull'identificazione di specifiche mutazioni genetiche coinvolte.

L'obiettivo del progetto è identificare un trattamento mirato allo specifico meccanismo patogenetico nelle diverse forme, che possa migliorare la qualità di vita dei pazienti e, in alcuni casi, rappresentare un trattamento curativo.

Obiettivi

1. Caratterizzazione fenotipica e di storia naturale di specifiche forme di MNM in gruppi eziopatogenetici omogenei
2. Sviluppare trattamenti mirati a specifiche forme di MNM, basati sulle conoscenze cliniche e genetiche acquisite, che possano migliorare la prognosi e modificare la storia naturale di specifiche forme di MNM

Metodologia

1. Verrà effettuata una raccolta sistematizzata dei dati clinici, comprese indagini strumentali e metaboliche, e genetici dei pazienti affetti da specifiche forme di MNM
2. I casi non definiti che presentino caratteristiche cliniche suggestive per MNM e già indagati con analisi genetiche di comune pratica clinica, verranno analizzati mediante tecniche avanzate quali il sequenziamento dell'esoma o del genoma intero per identificare le mutazioni genetiche responsabili del quadro clinico (in Collaborazione con il laboratorio di Neurogenetica della Fondazione IRCCS Carlo Besta)
3. Sulla base delle evidenze scientifiche in studi preclinici condivise nella letteratura scientifica internazionale, verranno sviluppati protocolli di terapia mirati ai meccanismi patogenetici e geni coinvolti in specifiche forme di MNM
4. Verranno effettuati Studi Clinici interventzionali per valutare l'efficacia delle terapie e la loro sicurezza in popolazioni selezionate di MNM.

Risultati Previsti

1. Definizione e correlazione genotipo-fenotipo in specifiche forme di MNM
2. Definizione della storia naturale di specifiche MNM
3. Sviluppo e somministrazione di Terapie gene-specifiche innovative basate sulla conoscenza clinica e genetica, mirate a modificare la storia naturale di specifiche forme di MNM

4. Miglioramento della Qualità di Vita dei pazienti pediatrici affetti da MNM, riducendo i sintomi e rallentando la progressione della malattia.
5. Avanzamento della conoscenza scientifica sulla correlazione genotipo/fenotipo, meccanismi patogenetici e la terapia delle MNM genetiche in età pediatrica.

Conclusioni

Questo progetto ha lo scopo di migliorare la conoscenza sulla storia naturale di MNM in età pediatrica, basandosi sulla caratterizzazione clinica e genetica delle malattie e offrire ai pazienti e alle loro famiglie nuove possibilità terapeutiche mirate ai geni e ai meccanismi patogenetici responsabili di malattia. Contribuirà anche all'avanzamento scientifico in questo ambito, aprendo la strada a futuri progressi nella terapia con approccio gene-specifico.