



Vincitori del bando nazionale Telethon 2020 sono Claudia Bagni, con un progetto di ricerca sulla sindrome dell'X Fragile, e Francesco Ceconi con uno studio su una rara malattia metabolica, il Deficit di Adenilsuccinato Liasi (ADSL)



Roma, 26 febbraio 2021 - Tra i vincitori del bando nazionale Telethon 2020, selezionati dalla commissione medico-scientifica di Fondazione Telethon, è presente anche l'Università Roma "Tor Vergata" con due progetti di ricerca sulle malattie genetiche rare. Il bando ha finanziato 45 progetti di ricerca in tutta Italia su oltre 40 malattie genetiche. Nel Lazio i progetti di ricerca finanziati, che hanno ottenuto fondi per un totale di oltre 1,4 milioni di euro, sono sette e tra questi due sono di "Tor Vergata".

Al Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione dell'Università di Roma "Tor Vergata", Facoltà di Medicina e Chirurgia, Claudia Bagni e il suo gruppo di ricerca, in collaborazione con il Dipartimento di Neuroscienze Fondamentali (DNF) dell'Università di Losanna, l'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma, l'Associazione Italiana Sindrome X Fragile e Moderna Therapeutics, si occuperà di sviluppare una terapia basata sull'mRNA come trattamento innovativo della sindrome dell'X fragile (FXS), la forma più comune di disabilità intellettiva ereditaria e di autismo, causata dall'assenza della proteina Fragile X Mental Retardation Protein (FMRP); Francesco Ceconi con il suo gruppo di ricerca presso il Dipartimento di Biologia di Roma "Tor Vergata", in collaborazione con l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, studierà invece i meccanismi molecolari alla base del Deficit di Adenilsuccinato Liasi (ADSL), rara malattia metabolica, nell'ottica dello sviluppo di terapie personalizzate.



Prof.ssa Claudia Bagni

“La terapia a base di mRNA è un approccio rivoluzionario che ha il vantaggio di consentire alle cellule dei pazienti di sintetizzare la proteina assente o mutata a causa della malattia - ha dichiarato Claudia Bagni - La collaborazione con Moderna Therapeutics, una delle principali aziende biotecnologiche all'avanguardia per lo sviluppo del vaccino contro il COVID19 e pioniera dell'impiego della terapia a base dell'mRNA, ci aiuterà a definire lo sviluppo di interventi terapeutici basati sugli acidi nucleici, una nuova ed innovativa classe di farmaci utilizzata con successo per alcune malattie e mai esplorata per la Sindrome dell'X Fragile”.

Sulla ADSL, ci spiega invece Francesco Cecconi che “la tecnica per la diagnosi di questa malattia rara è stata messa a punto da poco; per questo i casi, precedentemente non identificati con certezza e spesso ascritti a diverse patologie e sindromi, stanno trovando conferma sempre più frequentemente. Comprendere le cause molecolari di questa patologia è determinante per poter definire possibili terapie”.

In occasione della Giornata delle Malattie Rare, che si celebrerà il prossimo 28 febbraio, Fondazione Telethon ha organizzato l'evento on line “Un impegno raro” aperto a tutta la comunità formata da pazienti, famiglie, volontari e ricercatori proprio per condividere la notizia dei progetti di ricerca finanziati. Per seguirlo, basterà collegarsi al canale Youtube della Fondazione Telethon, alla pagina Facebook o andare sul profilo LinkedIn della Fondazione.



Prof. Francesco Cecconi

Intervista (doppia)

Professoressa, Professore, che cos'è e come si manifesta la malattia rara oggetto della sua ricerca finanziata dalla Fondazione Telethon?

CLAUDIA BAGNI: la sindrome del cromosoma X fragile è la forma più comune di disabilità intellettiva, dopo la sindrome di Down, di tipo ereditario ed è anche la principale causa monogenica di autismo. Circa il 40 – 60 % di bambini con sindrome del cromosoma X fragile soddisfa i criteri diagnostici per i disturbi dello spettro autistico, costituendo quindi la forma più frequente di malattia genetica associata ad autismo.

FRANCESCO CECCONI: il deficit di adenilsuccinato liasi o adenilsuccinasi, (ADSL) è una malattia genetica che colpisce il sistema nervoso. È caratterizzata in generale da un ritardo mentale e crisi epilettiche sebbene sia stato riscontrato uno spettro di gravità dei sintomi che possiamo suddividere in tre forme principali: lieve, lieve moderato, grave. La malattia è molto rara, anche se probabilmente sotto-diagnosticata: ad oggi sono noti meno di 200 casi in tutto il mondo.

Come si trasmette?

CLAUDIA BAGNI: la malattia è causata da una particolare mutazione del gene FMR1 (Fragile X Mental

Retardation 1) localizzato sul cromosoma X e consiste nella ripetizione eccessiva (espansione) di una determinata sequenza del gene costituita da tre basi nucleotidiche (tripletta), i “mattoni” del DNA. Nei geni mutati questa sequenza è ripetuta un numero di volte notevolmente superiore rispetto ai geni non mutati. Alcune persone possiedono un numero intermedio di ripetizioni (premutazione), che, in alcuni casi, possono portare allo sviluppo di una malattia neurodegenerativa.

La mutazione completa determina nei soggetti affetti un cambiamento della condensazione del DNA all'interno della cellula, portando alla mancata produzione della proteina codificata dal gene FMR1, la proteina FMRP (Fragile X Mental Retardation Protein). La proteina FMRP svolge un ruolo chiave nel cervello perché regola diversi processi neuronali, tra cui la formazione e maturazione dei contatti tra le cellule neuronali, chiamati sinapsi.

La malattia si trasmette e manifesta in modo diverso nei due sessi: i maschi con la mutazione completa sono affetti, mentre solo la metà circa delle femmine con la mutazione completa presenta i sintomi. I maschi con la premutazione la trasmettono sempre alle figlie femmine senza variazioni (essendo la mutazione legata all'unico cromosoma X presente nei maschi), mentre le femmine con la pre-mutazione corrono un rischio maggiore di avere figli affetti ed in questi casi la premutazione può espandersi a mutazione completa.

FRANCESCO CECCONI: Tutte le forme sono dovute a mutazioni del gene ADSL che codifica per un enzima chiamato adenilsuccinato liasi, coinvolto nel metabolismo delle purine, un gruppo di sostanze presenti negli acidi nucleici come DNA e RNA. Il funzionamento parziale di questo enzima porta all'accumulo di metaboliti potenzialmente tossici per il sistema nervoso. La malattia viene ereditata da entrambi i genitori che sono portatori sani del difetto genetico e asintomatici e che, ad ogni gravidanza, hanno una possibilità su quattro di avere un figlio malato.

Come avviene la diagnosi?

CLAUDIA BAGNI: attraverso l'analisi genetica effettuata successivamente ad un prelievo di sangue. Nel caso in cui venga accertata la presenza di premutazione o mutazione completa del gene FMR1 nella madre vi è la possibilità di fare diagnosi prenatale attraverso amniocentesi o villocentesi.

FRANCESCO CECCONI: la diagnosi si può effettuare dosando alcuni specifici metaboliti accumulati per effetto del deficit enzimatico (succinil-purine) nel sangue, urine o liquor oppure tramite l'analisi

molecolare delle mutazioni del gene ADSL. In caso di familiarità nota è possibile la diagnosi prenatale sul feto.

Quali sono le possibilità di cura attualmente disponibili?

CLAUDIA BAGNI: non esiste una terapia risolutiva (cura) per l'FXS. La complessità e l'eterogeneità del quadro clinico di questa malattia genetica rara rende necessario lo sviluppo di terapie personalizzate, combinando l'impiego di farmaci a terapie di supporto come la terapia del linguaggio o terapie psico-comportamentali e/o sostegno scolastico.

FRANCESCO CECCONI: attualmente non esiste una cura efficace per questa malattia. Il trattamento è essenzialmente di supporto, mirato al controllo delle crisi epilettiche tramite farmaci anticonvulsivanti, che tuttavia non sempre sono efficaci e di tipo riabilitativo.