



## **SCHEDE PROGETTI PRIMI CLASSIFICATI**

### **PROGETTO: GR-2018-12365610**

**Titolo:** *Errori congeniti mitocondriali del coenzima A. Neurodegenerazione associata alla biosintesi: attuazione di nuovi modelli di malattia e valutazione del coenzima A come potenziale approccio terapeutico.*

Principal investigator: **Di Meo Ivano**

Destinatario Istituzionale: Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta

### **SOMMARIO:**

Con il progetto in questione, il ricercatore si propone di studiare la biosintesi degli errori congeniti del coenzima A (CoA) che sono responsabili di distinte forme di neurodegenerazione con accumulo di ferro nel cervello. Si tratta di devastanti malattie genetiche rare, per le quali non esiste un trattamento efficace disponibile.

In dettaglio la PKAN e il CoPAN (Pantothenate kinase e CoA synthase Associated Neurodegeneration) sono causati da mutazioni in geni PANK2 e COASY rispettivamente, coinvolti nel percorso biosintetico del CoA mitocondriale. Nonostante l'accumulo di ferro segni PKAN e CoPAN, la disfunzione del suo legame con il CoA non è chiara. Il progetto si propone quindi di acquisire nuove conoscenze sui meccanismi patogenici della neurodegenerazione in queste malattie e di definire una terapia efficace.

### **INNOVAZIONE:**

Sono stati sviluppati diversi modelli in vitro ed in vivo per chiarire i meccanismi molecolari che generano accumulo di ferro e neurodegenerazione in questi disturbi. Tuttavia, tutti questi modelli condividono solo pochi segni neuropatologici con una gravità inferiore rispetto a quelli associati con il disturbo umano, limitando il loro impatto per la previsione di nuove terapie. L'attuazione di organoidi cerebrali complessi in vitro e quella di un nuovo modello genetico di topo chiariranno i meccanismi neurodegenerativi sottostanti e rappresenteranno potenti strumenti per testare gli interventi terapeutici. L'obiettivo finale è quello di fornire la prova dell'efficacia del trattamento con il CoA in pazienti con errori congeniti di biosintesi del CoA, per cui non esiste una terapia disponibile al momento.

### **RILEVANZA TRANSLAZIONALE ED IMPATTO PER IL SSN**

Se il progetto proposto avrà successo, lo stesso avrà un grande impatto sulla comprensione e sulle possibili opzioni terapeutiche di queste malattie.

Nello specifico il giovane ricercatore prevede che la ricerca in questione possa:

- migliorare la comprensione dei meccanismi neurodegenerativi legati all'accumulo di ferro nel cervello, che possono essere applicati ad altre malattie neurodegenerative e che condividono caratteristiche simili, come per esempio la demenza frontotemporale (FTD), il morbo di Parkinson (PD), il morbo di Alzheimer (AD), l'ataxia e la sclerosi laterale amiotrofica (SLA);



- fornire nuovi modelli di malattie su cui sperimentare futuri interventi terapeutici;
- fornire un'opzione terapeutica che possa essere offerta direttamente ai pazienti.

**PROGETTO: GR-2018-12366385**

**Titolo: *Terapia della Miocardite con inibitore IL-1 (MYTH-1): studio in doppio cieco, fase IIa, controllato con placebo. Studi clinici randomizzati per valutare l'efficacia e la sicurezza di anakinra in aggiunta alla cura standard per il trattamento della miocardite virus-negativa.***

Principal investigator: **Cavalli Giulio**

Destinatario Istituzionale: Ospedale San Raffaele di Milano

**SOMMARIO:**

La miocardite virus-negativa (VNM) è una malattia grave, cronica, incurabile, e rappresenta una causa principale di insufficienza cardiaca, di aritmia, e di cardiomiopatia dilatativa. Anche se la patogenesi della malattia è immuno-mediata, il trattamento con farmaci immunosoppressivi ha dimostrato solo una limitata efficacia nella gestione della VNM. L'evidenza clinica e le prove sperimentali indicano che l'interleuchina pro-infiammatoria citochina 1 (IL-1) gioca un ruolo centrale per la risposta cronico- infiammatoria, sottostante alla VNM. Lo studio che qui viene proposto è uno studio clinico randomizzato in doppio cieco, in fase IIa, placebo-controllato, finalizzato a valutare l'efficacia e la sicurezza di un inibitore selettivo dell'IL-1 (anakinra) in aggiunta allo standard di cura nel trattamento VNM. Attraverso l'Individuazione di una nuova causa di VNM, l'inibizione dell'IL-1 prevede di fornire ulteriori benefici clinicamente rilevanti poco dopo l'inizio del trattamento, e di agire efficacemente sull'infiammazione, prevenendo così danni cardiaci a lungo termine e disfunzioni.

**INNOVAZIONE:**

La VNM è una malattia cronica, incurabile. I pazienti non sono adeguatamente curati dai farmaci immunosoppressivi convenzionali che, in modo non specifico, sopprimono le risposte immunitarie con limitata efficacia clinica e notevole tossicità multi-organo. Il progetto in questione, pionieristico in questa branca della medicina, esplora il potenziale terapeutico di anakinra in VNM.

I vantaggi di questa nuova strategia di trattamento comprendono:

1. l'inibizione selettiva di una nuova via causale;
2. l'azione rapida, con risultati clinicamente evidenti poco dopo l'inizio;
3. l'ottima sicurezza e tollerabilità.

Per queste ragioni, l'inibizione di IL-1 dovrebbe offrire benefici nettamente superiori rispetto alle cure standard. In particolare, il controllo dei sintomi e l'inibizione della progressione della malattia possono comportare una notevole riduzione della disabilità, della morbilità e della mortalità. Questo studio clinico randomizzato consentirà di determinare l'efficacia di questa strategia di trattamento innovativo, che ha il potenziale di ridurre anche i costi individuali, sociali e finanziari della VNM.



## **RILEVANZA TRASLAZIONALE ED IMPATTO PER IL SSN**

I dati preliminari della sperimentazione clinica di questo studio hanno una chiara e immediata rilevanza. La VNM rimane una malattia cronica, incurabile, caratterizzata da una notevole disabilità, morbilità e mortalità. La progressione della VNM verso la cardiomiopatia dilatativa è comune e segna l'inizio di una condizione ancora più grave che necessita di un trapianto di cuore. Nonostante questo drammatico onere sociale ed individuale, per la VNM non esiste ancora un trattamento specifico. Le terapie immunosoppressive attualmente disponibili si dimostrano inefficaci o tossiche in molti pazienti. L'anakinra è un'opzione terapeutica sostenibile tra le terapie biologiche avanzate. La breve durata del trattamento di 6 mesi e la possibilità di prevenire la disabilità cronica o le manifestazioni cliniche pericolose per la vita rendono anakinra una terapia conveniente e sostenibile nella cura della VNM. In un prossimo futuro, la disponibilità di farmaci biosimilari migliorerà ulteriormente la potenzialità di inibizione della IL-1 per la VNM.

## **PROGETTO: SG-2018-12368279**

**Titolo:** *Contatto pelle a pelle in terapia intensiva neonatale, caregiving touch e correlazioni neurali del tocco lento nella stimolazione dei neonati pretermine. Uno studio di risonanza magnetica.*

Principal investigator: **Mascheroni Eleonora**

Destinatario Istituzionale: Istituto Eugenio Medea

## **SOMMARIO:**

I neonati pretermine (PT) trascorrono le prime settimane di vita in terapia intensiva neonatale dove ricevono poco contatto fisico affettivo, che gioca un ruolo cruciale nello sviluppo del cervello. Le evidenze scientifiche indicano che il contatto pelle-pelle (SSC) ha un effetto positivo sull'aspetto neurofisiologico e comportamentale dei bambini nella fase di vita postnatale. Inoltre, il touch caregiving durante le prime interazioni è correlato al comportamento del caregiving sensibile, che a sua volta è associato nei neonati alla connettività cerebrale a termine (FT). Nonostante ciò, l'importanza sia di SSC sia del caregiving touch per lo sviluppo infantile è poco nota, soprattutto per quanto riguarda le correlazioni neurali del contatto fisico precoce nei neonati pretermine. Utilizzando la RM, il progetto in questione mira ad indagare l'associazione tra le risposte cerebrali e le carezze cutanee nei primi 2 mesi di vita, esaminando gli effetti sul neonato pretermine rispetto a quelli sul neonato a termine; sulla durata di SSC in terapia intensiva neonatale. Verrà valutato anche il touch caregiving nell'ambiente domestico e durante l'interazione madre-bambino.

## **INNOVAZIONE:**

Fino ad ora pochi studi hanno valutato come il contatto fisico può essere associato alle risposte del cervello nei neonati e, sulla base delle attuali conoscenze, nessuno studio ha incluso neonati pretermine. Pertanto, indagare le associazioni tra SSC precoci e sviluppo neuronale può potenzialmente avere implicazioni rilevanti per gli interventi nella prima fase dell'infanzia in



terapia intensiva neonatale. Un recente studio ha documentato che a differenza di SSC, un materasso, che tenta di imitare il movimento respiratorio ed il suono del battito cardiaco, non influisce sulle risposte fisiologiche dei lattanti pretermine. Tutto ciò suggerisce che il contatto fisico precoce dei genitori ha un impatto unico e specifico sul bambino. Inoltre, lo studio integrerà questo risultato con i dati di osservazione da bambino attraverso l'interazione faccia a faccia, per chiarire meglio il ruolo del touch caregiving e come lo stesso potrebbe essere correlato alle risposte del cervello.

#### **RILEVANZA TRANSLAZIONALE ED IMPATTO PER IL S.S.N.**

I nuovi approfondimenti sulla correlazione tra SSC e le risposte cerebrali in terapia intensiva neonatale consentiranno di comprendere al meglio questo collegamento e ciò migliorerà l'efficacia del trattamento stesso. Lo studio qui proposto offrirà al giovane ricercatore straordinarie opportunità di formazione interdisciplinare e consentirà la diffusione di pratiche SSC di alta qualità. Si procederà alla creazione di un archivio unico di dati scientifici che potrebbe essere utilizzato per pianificare studi futuri. In particolare, la MRI e i dati sociali derivanti da questo studio potrebbero essere utili per l'analisi integrativa dello sviluppo longitudinale funzionale del cervello del neonato e del caregiving touch. Infine il progetto potrà essere di impatto per le politiche di sanità pubblica al fine di promuovere un approccio assistenziale ottimale allo sviluppo fisiologico del neonato pretermine.