

Tavola rotonda - Nuovi approcci diagnostici per le malattie rare in Toscana: la ricerca e il PNRR

Nuovi approcci diagnostici e terapeutici per le malattie genetiche in UNISI e AOUS

Alessandra Renieri^{1,2,3}, Ilaria Meloni^{1,2}, Sergio Daga^{1,2}, Chiara Fallerini^{1,2}, Susanna Croci^{1,2}, Mirella Bruttini^{1,2,3}, Margherita Baldassarri^{1,2,3}, Francesca Ariani^{1,2,3}, Anna Maria Pinto^{1,3}, Francesca Mari^{1,2,3}

1. Medical Genetics, University of Siena, Siena, Italy

2. Med Biotech Hub and Competence Center, Department of Medical Biotechnologies, University of Siena, Siena, Italy

3. Genetica Medica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese, Siena, Italy

Abstract

Grazie ai fondi messi a disposizione per i Progetti di Ricerca di Rilevante Interesse Nazionale (PNRR) la UOC di Genetica Medica si è trasversalmente distinta risultando vincitrice di 4 progetti che permetteranno di colmare gli importanti gap dovuti ai talvolta ridotti avanzamenti diagnostici e di ricerca nell'ambito delle malattie genetiche. Tali fondi sono stati acquisiti a favore dell'Università degli Studi di Siena (UNISI) e dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Senese (AOUS).

Tra questi si fa menzione del progetto GENERA: Genoma mEdiciNa pERsonalizzatA - "Mappatura genomica, medicina predittiva e personalizzata di malattie genetiche complesse (cardiovascolari, neurologiche, oncologiche)" (T3-AN-04) finanziato all'UNISI (PI: Renieri) che si prefigge l'obiettivo di realizzare una rete nazionale dedicata alla medicina personalizzata, finalizzata alla standardizzazione dei processi per l'acquisizione dei dati clinici e genomici e la loro relativa archiviazione.

Nell'ottica di avere a disposizione strumentazioni ad alta performance, per poter cogliere il minimo dettaglio nel processo diagnostico, il progetto INNOVA: "HUB Lifescience Diagnostica Avanzata" (PNC-HLSDA-254) finanziato ad AOUS (PI: Renieri) si basa sull'integrazione di strumentazioni ad altissime prestazioni che spaziano dalla diagnostica avanzata di laboratorio, all'imaging fino al sequenziamento genetico di ultimissima generazione. Questo permetterà di condurre studi di *deep analysis* con l'obiettivo di conseguire una diagnosi altamente precisa e in tempi ridotti.

Sul fronte delle malattie rare, il progetto ANTICIPATED: "L'intelligenza artificiale incontra gli approcci omici per la previsione dell'insorgenza dei sintomi e della variabilità fenotipica nella sindrome di Rett: verso l'accelerazione della diagnosi (PNRR-MR1-2022-12376808), finanziato ad AOUS (PI: Renieri) sulla Sindrome di Rett si basa sull'integrazione di un approccio di intelligenza artificiale atto a identificare, mediante analisi video, marker della fase pre-sintomatica di malattia che permettano di poter definire una diagnosi precoce nelle pazienti a rischio di sviluppare Sindrome di Rett, causata da varianti nel gene *MECP2*. Questa prima parte verrà integrata con una precisa caratterizzazione dello sviluppo somatosensoriale e dei parametri fisiologici precoci postnatali in modelli murini, per l'identificazione del rischio di sviluppare sindrome di Rett neonatale.

Nell'ottica di rendere la Regione Toscana la "regione della salute" il progetto "THE" Tuscany Health Ecosystem (D63C22000680007) si delinea come ecosistema dell'innovazione al fine di aggregare competenze scientifiche, tecnologiche e di ricerca nel settore delle scienze della vita. Tale progetto è risultato finanziato ad UNISI con 3 distinti sottoprogetti inclusi nello Spoke 7.

Il primo progetto (PI: Meloni) vedrà l'applicazione del sistema CRISPR/Cas9 come frontiera terapeutica per la Malattia da *CDKL5*, per la Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) e per la Malattia di Pompe.

Il secondo progetto (PI: Mari), si prefigge di integrare l'analisi dell'esoma (WES) con nuovi tools per l'identificazione di varianti strutturali e di espansioni dei tandem repeats al fine di poter incrementare la percentuale di diagnosi positive.

Il terzo progetto (PI: Renieri) si basa sull'identificazione di nuovi approcci terapeutici *add on therapy* per la malattia da COVID-19 e predittività di chi si ammalerà gravemente con eventuale prioritizzazione dei vaccini.

Sul fronte degli innovativi approcci terapeutici, il progetto del "Centro nazionale per la terapia genica e i farmaci basati sulla tecnologia a RNA" (CN00000041) è risultato finanziato ad UNISI in due distinti Spoke. Lo Spoke 1 è prettamente focalizzato sulla Sindrome di Alport (PI: Renieri) e la Sindrome di Rett (PI: Meloni) e si baserà sull'impiego del sistema di gene editing CRISPR/Cas9, nuova e innovativa frontiera terapeutica, al fine di targettare e correggere varianti nei geni causativi per poter fornire un nuovo approccio di terapia genica personalizzata. Questo progetto permetterà di applicare l'expertise di UNISI sul gene editing come approccio terapeutico per malattie rare con specifici e dedicati test *in-vitro* per dimostrare l'efficacia del sistema e la relativa biodisponibilità dei costrutti di terapia genica *in-vivo* (modelli animali dedicati). Gli approcci *in-vitro* saranno infatti necessari per validare l'efficacia della correzione nel revertare i genotipi alterati e saranno seguiti da approcci preclinici *in-vivo* al fine di testarne efficacia e sicurezza in modelli animali Knock-in. Tale approccio è coperto da domanda brevetto n°102018000020230. Nell'ambito dello Spoke 2 (PI: Mari) ci si prefigge di sviluppare un approccio terapeutico per pazienti con Leucemia Linfatica Cronica e tumori del sistema immunitario con varianti nel gene *TP53*. Tramite il sistema CRISPR/Cas9 si andrà a generare un taglio nella regione genomica dove è presente la variante *TP53* per poter inserire un gene suicida che andrà selettivamente a uccidere le cellule tumorali. Tale approccio è coperto da domanda brevetto n°102018000009431.

L'integrazione e la sinergia di tali progetti, grazie al supporto dei fondi PNRR, permetteranno di poter infondere nuova linfa vitale alla ricerca di queste malattie rare per poter in tempi ragionevolmente brevi fornire nuovi approcci terapeutici.