



I ricercatori del Rett Syndrome Research, Towards the Future - Roma 2018

Lettera del presidente

UN TRAMPOLINO PER RILANCIARE LA RICERCA E TROVARE UNA CURA

Mi chiamo Salvatore Franzè, sono il Presidente di Pro RETT Ricerca e padre di Giorgia, una bambina di 7 anni con la sindrome di Rett. Quando io e mia moglie abbiamo scoperto che nostra figlia era malata non sapevamo cosa fare e non sono stati anni facili... ma a voi che state leggendo queste righe non devo spiegare il perché. **La nostra associazione è nata nel 2004 per volontà di alcuni genitori che non si sono arresi davanti alla parola "incurabile"** e hanno iniziato a raccogliere fondi per sostenere la ricerca scientifica su questa malattia.

Dal 2011 a oggi abbiamo finanziato con borse di ricerca pluriennali 8 giovani ricercatori e sostenuto per diversi anni lo stipendio di 6 ricercatori senior, guidati dalla Professoressa Nicoletta Landsberger. Sempre nel 2011 abbiamo contribuito ad aprire il primo laboratorio italiano dedicato esclusivamente alla sindrome di Rett presso l'Ospedale San Raffaele di Milano ma supportiamo anche il Laboratorio di Biologia Cellulare e Molecolare Applicate alle Patologie del Neurosviluppo dell'Università degli Studi di Milano e Fondazione Umberto Veronesi, che erogherà una borsa di ricerca specifica sulla sindrome di Rett. Collaboriamo con fondazioni internazionali come la Rettsyndrome.org e la Rett Syndrome Research Trust, cofinanziando grandi progetti di ricerca che necessitano di uno sforzo economico congiunto.

Lo scorso settembre, a Roma, abbiamo organizzato un convegno internazionale per fare il punto sulle ricerche scientifiche in essere e per il Direttivo di Pro RETT Ricerca la scelta di un titolo capace di esplicitare i nostri intenti era di primaria importanza. **Rett Syndrome Research, Towards the Future**: verso il futuro, quindi, partendo dalla certezza che una cura è possibile. La qualità

dei progetti selezionati dal Comitato Scientifico ha dimostrato quanti siano stati i passi in avanti dal 2007 a oggi, ossia da quando Adrian Bird – che ringrazio per il suo intervento di apertura - ha dimostrato che la sindrome di Rett non è irreversibile, ma il nostro obiettivo non era quello di offrire ai ricercatori di tutto il mondo una vetrina. **L'obiettivo era che dallo sforzo fatto da tutta l'associazione per organizzare questo meeting potessero germogliare idee e nuove strade utili a rilanciare la ricerca sulla sindrome di Rett** verso orizzonti ancora inesplorati, forte degli stimoli che solo nei momenti di confronto collettivo possono proliferare.

Abbiamo pensato molto anche alle famiglie, assetate di risultati tangibili come i ricercatori intervenuti a Roma dal 27 al 29 settembre. Famiglie che non vogliono l'illusione di una cura e che, al contempo, sanno quanto la ricerca scientifica abbia dei tempi resi necessariamente lunghi dal mantenimento di una qualità indispensabile al raggiungimento di risultati concreti. **Abbiamo invitato i relatori a considerare questo meeting come un trampolino di lancio per nuove collaborazioni**, sfruttando ogni momento libero per conoscersi, lavorare insieme e fare rete.

Noi abbiamo bisogno di trovare una cura a questa malattia; ne hanno bisogno le nostre figlie e quelle che si ammaleranno domani. **Sappiamo che la cura è possibile e con tutta l'energia di cui siamo stati capaci abbiamo chiesto loro di trovarla... insieme.**

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 Notizie 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
- 150 €: Quota Socio Benefattore

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 Prossima del Gruppo Intesa San Paolo
IBAN: IT48 M033 5901 6001 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 al volontariato

Contenuti in evidenza

- 1 Un trampolino per rilanciare la ricerca e trovare una cura
- 3-4 Rett Syndrome Research, Towards the Future: grazie a tutti!
- 4 Special thanks for all in Pro RETT Ricerca
- 5-6 Stato di fatto e prospettive future della ricerca sulla sindrome di Rett
- 7 Y120D e terapia cellulare



Un ringraziamento speciale va alla Newron Pharmaceuticals S.p.A. per il sostegno nell'organizzazione del convegno di Roma Rett Syndrome Research Towards the Future del 27/29 settembre 2018.

CONTRIBUTI PER LA RICERCA RETT 2017/2018

Nel 2017 grazie alle donazioni di soci, privati cittadini, Enti, Associazioni, aziende, al contributo del 5x1000 relativo al 2015, alla vendita di beneficenza delle Uova di Pasqua e dei Regali di Natale, abbiamo potuto finanziare gli stipendi di ricercatori, i materiali di consumo e reagenti, le spese di stabulario e le attività di ricerca presso:

Laboratorio San Raffaele Rett Research Center di Milano
€ 109.500,00

Laboratorio Università degli Studi di Milano
€ 59.000,00

Compenso lordo per lavoro autonomo e occasionale a ricercatori
€ 10.000,00

Durante l'anno in corso (2018) abbiamo continuato a sostenere i laboratori sopraindicati e destinare altri contributi all'attività di ricerca della fondazione americana di Monica Coenraads - Rett Syndrome Research Trust e alla Fondazione Umberto Veronesi di Milano per una borsa di ricerca sulla sindrome di Rett.

Grazie all'aiuto di tutti coloro che credono nel nostro sforzo, in particolare a **Carrefour Italia per la sua iniziativa #BeASuperhero**, il lavoro continua anche quest'anno rispettando le nostre previsioni finanziarie e dando risultati positivi per ciò che riguarda la conoscenza della malattia. Tutto ciò si traduce in pubblicazioni dei progetti di ricerca realizzati nei laboratori da noi sostenuti e nell'avanzamento della conoscenza della malattia. La strada è lunga, ma questa è l'unica percorribile per arrivare alla cura.

RETT SYNDROME RESEARCH, TOWARDS THE FUTURE: GRAZIE A TUTTI!

Nei tre giorni di workshop si sono intervallati sul palco 30 ricercatori di fama internazionale, che studiano da anni la sindrome di Rett secondo i filoni della ricerca di base, traslazionale e clinica. **Adrian Bird, noto a tutti per aver dimostrato che la sindrome di Rett non è irreversibile, ha aperto ufficialmente i lavori il giovedì mattina**, seguito dagli altri esponenti della comunità scientifica che hanno accettato il nostro invito a partecipare in qualità di relatori.

Per noi di Pro RETT Ricerca sono stati giorni intensi ma affrontati con determinazione, forti del certosino lavoro di organizzazione che ha impegnato il Direttivo per oltre sei mesi. Il nostro intento era quello di creare un momento di incontro tra i ricercatori impegnati nello studio di questa malattia, permettendogli di confrontarsi, collaborare e pensare a nuovi orizzonti. Abbiamo voluto fare la nostra parte per dare alla ricerca la possibilità di fare un ulteriore passo in avanti e nei giorni del meeting abbiamo



Per la giornata di sabato, dedicata alle famiglie, l'apertura è stata affidata alla prof.ssa Nicoletta Landsberger, responsabile scientifico del meeting insieme al prof. Juan Ausio della University of Victoria in Canada, al prof. Enrico Tongiorgi dell'Università di Trieste, alla dr.ssa Angelisa Frasca dell'Università degli Studi di Milano e al dr. Francesco Bedogni dell'Istituto Scientifico San Raffaele. Nel suo intervento ha cercato di riassumere quanto discusso nei due giorni precedenti, dando poi la parola ad alcuni relatori che, grazie alla traduzione simultanea, hanno presentato un sunto del loro lavoro ai tanti genitori presenti.

I numeri del Rett Syndrome Research, Towards the Future parlano da soli:



ribadito a tutta la comunità scientifica presente di sfruttare ogni occasione possibile per conoscersi e pensare a ciò che potranno fare insieme domani, anche **sfruttando Pro RETT Ricerca come vettore privilegiato per concretizzare quelle che, senza gli adeguati finanziamenti, rischiano di rimanere solo idee.**

Abbiamo chiesto loro di pensare fuori dagli schemi e di chiederci chiaramente come possiamo aiutarli a raggiungere i risultati che tutti noi stiamo aspettando. Ringraziamo quindi tutte le università, i laboratori e i centri di ricerca che hanno partecipato con un proprio rappresentante, convinti che siano tornati al lavoro ricchi di nuovi stimoli e prospettive. Ringraziamo per essere stati con noi anche il **dr. Joussef Hayek** e il **dr. Giorgio Pini**, che per anni si sono dedicati a questa malattia e che, in barba alla pensione, continuano a supportare la ricerca con la loro esperienza e consulenza.

A Roma abbiamo incontrato anche molte famiglie, vecchie e nuove, che ringraziamo per la fiducia concessaci. Famiglie **provenienti dall'Italia ma anche da Spagna, Australia, Inghilterra, Ungheria, Svizzera, Stati Uniti, Olanda, Slovacchia, Francia, Finlandia, Belgio, Bielorussia, Austria e Australia, venute al Rett Syndrome Research, Towards the Future per capire dov'è arrivata la ricerca**, come possiamo aiutare le nostre figlie oggi e cosa potremo fare domani. Abbiamo aperto le porte anche a tutte le associazioni nazionali e internazionali

che supportano la ricerca sulla sindrome di Rett e le ringraziamo tutte per essere state presenti, con una menzione particolare per Rettsyndrome.org, Reverse Rett UK, Asociación Española de Síndrome de Rett, Fondazione Sindrome di Rett Ungherese in rappresentanza della Rett Syndrome Europe, Rett Syndrome Association of Australia, ConRETT Onlus, UNIRETT, AIR e Fondazione T.I.A.M.O. Ringraziamo inoltre Dennis Dionne e Ravi Anand della Newron Pharmaceuticals S.p.A. che hanno supportato il nostro lavoro con l'obiettivo di organizzare un convegno di altissimo livello scientifico e rilievo internazionale. Erano presenti altre aziende farmaceutiche, convenute per aggiornarsi sui progressi e sondare nuove possibilità.

Un ultimo ringraziamento va a Nicoletta Landsberger, Professore Ordinario di Biologia Molecolare e impegnata da oltre 10 anni nello studio della malattia, che coordina le ricerche nel Laboratorio di Biologia Cellulare e Molecolare Applicata a Patologie del Neurosviluppo presso l'Università degli Studi di Milano e in quello del San Raffaele Rett Research Center di Milano. Il suo contributo al successo di questi tre giorni dedicati alla ricerca scientifica sulla sindrome di Rett è stato essenziale, quindi "grazie" a nome di tutte le famiglie di Pro RETT Ricerca.



del dr. Steve Kaminsky, International Rett Syndrome Foundation - Rettsyndrome.org

SPECIAL THANKS FOR ALL IN PRO RETT RICERCA



Ho avuto il piacere di essere invitato a partecipare alla conferenza di Pro RETT Ricerca organizzata a Roma lo scorso settembre. Devo dire che questo è stato uno dei migliori meeting sulla sindrome di Rett a cui abbia mai partecipato. Al mio rientro ho scritto alla dr.ssa Landsberger dicendole:

"Due giorni di scienza eccellente, uno d'ispirazione per le domande delle famiglie e una serata trascorsa in una delle più belle città del mondo. Dire che ero ispirato... sarebbe un eufemismo! Avete organizzato un gran meeting! Ho lasciato Roma con una "forte" consapevolezza che la scienza e la tecnologia raggiungeranno presto le nostre speranze per la sindrome di Rett".

Dall'eccellente lista delle esposizioni scientifiche alla specificità dei temi trattati, passando per la porzione di conferenza dedicata alle famiglie, questo incontro ha coperto gli ultimi ritrovamenti della scienza e l'attuale lista dei trial clinici sulla sindrome di Rett, con l'intenzione di informare tutti i presenti degli attuali progressi e discuterne. Questa conferenza era esattamente ciò che ci voleva per disquisire su come cambiare la qualità della vita di coloro che soffrono della sindrome di Rett con la finalità di identificarne la cura.

Con la partecipazione di molti ricercatori di punta della ricerca sulla sindrome di Rett sono stati affrontati gli ultimi ritrovamenti, fornendoci quindi nuove informazioni su possibili percorsi futuri mentre spingiamo verso la cura. L'industria farmaceutica è stata ben rappresentata ed è un forte segnale per tutte le famiglie. La Newron Pharmaceuticals S.p.A ha presentato il suo trial con il Sarizotan, esplicitando bene quanto sia importante essendo il più grande trial clinico in atto sulla sindrome di Rett.

In aggiunta, rappresentanti di Neuren, Acadia, Anavex, GW e Cerevance hanno presenziato e parlato con esperti e famiglie, poiché ognuna di queste aziende sta costruendo un percorso per le loro prossime sperimentazioni e i loro trial clinici o pre-clinici. Il fatto che così tante

aziende farmaceutiche fossero tra i presenti è stato emozionante e **dimostra quanto stiano lavorando per portare avanti e anticipare una cura alla sindrome di Rett.** L'aspetto più impressionante del meeting di Roma è stata la partecipazione delle famiglie Rett. Hanno aiutato in ogni singolo aspetto del meeting, dalla pianificazione degli interventi alla logistica e spostamenti dei partecipanti. Non è stato lasciato nulla al caso, ma soprattutto sono rimasto colpito dal livello di comprensione dimostrato dalle famiglie rispetto alle presentazioni scientifiche che venivano esposte. Le domande fatte dalle famiglie ai ricercatori sono state eccezionali. Ogni scienziato con cui ho parlato ha notato la consapevolezza delle famiglie Rett sui principi fondamentali di questa sfida. A mio avviso la comunità scientifica presente è stata fortemente motivata, vedendo che i loro sforzi erano apprezzati da tutti i presenti.

L'incontro di Roma è stata la celebrazione della scienza allo stato attuale e un momento di esaltazione per i trial clinici in corso e futuri. Più importante ancora è stato prendere coscienza di cosa fanno ogni giorno i genitori per rendere migliore la vita delle loro figlie; di cosa sono capaci per accorciare i tempi della ricerca. Noi tutti dovremmo ringraziare il direttivo di Pro RETT Ricerca per la loro intuizione su cosa fosse necessario affinché questo incontro potesse risultare un successo... e lo hanno capito bene! Un ringraziamento speciale da parte mia va alla dr.ssa Nicoletta Landsberger per aver selezionato un così ampio numero di interventi. Un ringraziamento speciale lo mando anche a Orietta Mariotti del Direttivo per la sua amicizia e la sua costante disponibilità ad aiutare nel caso nascano domande a livello globale e sia necessario un consiglio esterno. Last but not least, ringrazio anche il Presidente Salvatore Franzè per tutto ciò che sta facendo in Italia sulla sindrome di Rett, estendendo il ringraziamento da parte di tutte le famiglie a livello globale. **Pro RETT Ricerca sta facendo la differenza e sta permettendo di anticipare i tempi su trattamenti e cura per la sindrome di Rett.**

di Nicoletta Landsberger, Ordinario di Biologia Molecolare, Università degli Studi di Milano

STATO DI FATTO E PROSPETTIVE FUTURE DELLA RICERCA SULLA SINDROME DI RETT

A più di un mese dalla chiusura del nostro meeting di Roma sulla sindrome di Rett abbiamo cercato di fare il punto di quanto esposto nei tre giorni del convegno da tutti i ricercatori convenuti.

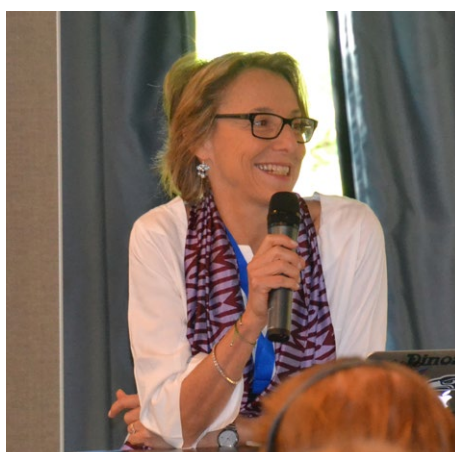
Ogni sessione meriterebbe un articolo a sé e per alcuni interventi proporremo degli affondi dedicati, ma **lo scopo di questo articolo è quello di riassumere i tratti salienti del dibattito**, anche alla luce del programma volutamente ideato dal Comitato Scientifico per seguire la direttrice che dalla ricerca di base, passando per quella traslazionale, porta ai trial clinici.

Questa direttrice è accumulata da due elementi che sono stati ribaditi da molti dei ricercatori che hanno preso la parola:

1. Il primo riguarda **l'importanza di sviluppare ulteriormente la ricerca di base**. Una citazione su tutti la merita Adrian Bird (University of Edinburgh – UK) che parlando di un ipotetico trial clinico sulla terapia genica, di cui ancora non si hanno informazioni precise nè si sa quando partirà, ha insistito sull'assunto che saremo in grado di "aggiustare" qualcosa solo dopo aver capito il meccanismo che si è "rotto". Molti degli interventi successivi a quello di Adrian Bird hanno ripreso questo assunto, evidenziando che spesso le nuove idee terapeutiche partono proprio dai risultati della ricerca di base.

2. È opinione diffusa che, al netto della terapia genica di cui ancora non si hanno informazioni sufficienti per valutarne l'efficacia, **la cura per la sindrome di Rett non sarà univoca**, nel senso che si interverrà contemporaneamente su più aspetti della malattia con farmaci/approcci terapeutici combinati.

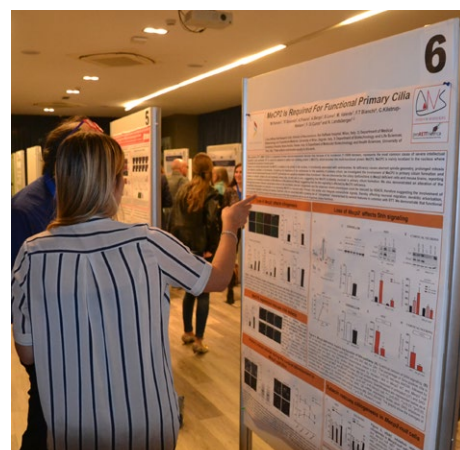
Sempre in ambito di ricerca di base è importante sottolineare che Francesco Bedogni (Istituto Scientifico San Raffaele di Milano) in una ricerca supportata da Pro RETT Ricerca e Jeffrey Lorenz Neul (Vanderbilt University Medical Center - USA) hanno ribadito che la sindrome di Rett non è una patologia che compare improvvisamente ma è già in essere prima della comparsa dei sintomi; evidenza



confermata proprio da Neul che ha registrato un rallentamento nella crescita della circonferenza del cranio delle bambine affette nel primo mese di vita.

Tra gli studi di ricerca di base che hanno portato a nuovi approcci terapeutici, attualmente in fase di analisi per i loro benefici sui modelli animali, è importante ricordare quello di James Eubanks (Krembil Research Institute Toronto – Canada) che ha parlato della possibilità di riattivare uno specifico meccanismo molecolare difettivo nel topo modello della sindrome di Rett compensandolo grazie a terapie farmacologiche studiate ad hoc. **I suoi dati hanno dimostrato un beneficio incredibilmente positivo che lui stesso ha definito "il miglior beneficio registrato sui topi sino a ora, secondo solo a quello di Adrian Bird** in cui, riattivando il gene di Mecp2, ha dimostrato che la malattia è reversibile". Al momento non esiste un farmaco adatto all'uomo e nel prossimo futuro l'obiettivo sarà quello di svilupparne uno che sia sicuro.

La presentazione di Stuart Cobb (University of Edinburgh - UK) si è concentrata sulla terapia genica e sull'importanza di ridurre la sua tossicità attuale anche grazie al lavoro di Adrian Bird che sul topo modello ha ottenuto risultati preziosi con solo un terzo del gene. Ancora Cobb ha evidenziato



segue da pag.5

che l'azienda farmaceutica responsabile del trial clinico sulla terapia genica ha trasmesso all'FDA (Food and Drug Administration: ente governativo statunitense che si occupa della regolamentazione dei prodotti alimentari e farmaceutici) alcuni studi sui grandi modelli animali (un passaggio obbligato per lo sviluppo di un nuovo farmaco) ma che non si conoscono i risultati e i dati. Stuart Cobb ha comunque ribadito il concetto che **se anche il trail clinico dovesse partire c'è ampio spazio per migliorare il vettore terapeutico** e di questo, così come dell'individuazione di approcci di terapia genica meno convenzionali, si occuperà nei prossimi anni.

All'intervento di Steve Kaminsky (Rettsyndrome.org - USA) dedicheremo un articolo specifico, ma è importante segnalare fin da subito che nella sua spiegazione di cosa sia e come funzioni il Programma Scout, cofinanziato da Pro RETT Ricerca, ha presentato **i primi risultati: su 33 molecole testate, 5 si sono dimostrate efficaci nella cura di alcuni sintomi e attualmente sono già in Fase II**. Tra queste c'è il Sarizotan, di cui ha parlato specificatamente Ravi Anand (Newron Pharmaceuticals S.p.A) qualche ora dopo.

Parimenti significativa per la ricerca sulla sindrome di Rett è stata la presentazione di Nino Ramirez (University of Washington - USA) che ha spiegato come nelle pazienti Rett il battito cardiaco e il ritmo respiratorio non abbiano il giusto accoppiamento, come se non fossero sincronizzati. Ha studiato lo stress ossidativo che influenza il battito cardiaco e sperimentato alcuni farmaci per riportare cuore e polmoni a lavorare insieme correttamente. Ha inoltre mappato la zona del cervello responsabile di questo fenomeno e tra le soluzioni emerse tra quelle papabili c'è proprio il Sarizotan, dimostratosi efficace nell'intervenire su questa porzione di neuroni.



In questa cornice trova posto anche un accenno alla ricerca di Angelisa Frasca (Università degli Studi di Milano), supportata da Pro RETT Ricerca, che ha presentato un nuovo approccio di terapia cellulare che ha dato risultati molto promettenti. Torneremo su questa ricerca molto presto con un articolo dedicato, quindi per i dettagli dovrete pazientare ancora un po'.

In chiusura vogliamo ribadire quanto osservato all'inizio dell'articolo, ossia **la necessità di continuare a sostenere la ricerca scientifica sulla sindrome di Rett in ogni sua declinazione**, perché l'evidenza della comunità scientifica che lavora da anni su questa malattia è concorde nell'affermare che la cura non arriverà da un solo approccio. In tal senso, noi di Pro RETT Ricerca siamo convinti di aver dato un contributo importante, aprendo le porte a relatori di tutto il mondo, senza distinzione, offrendo loro 30 presentazioni orali e 24 poster su cui riflettere e fare rete con l'obiettivo di trovare una cura il prima possibile.

Sostieni la ricerca sulla sindrome di Rett **CHE NATALE SAREBBE SENZA IL PANETTONE DI PRO RETT RICERCA?**

Come ogni anno la proposta solidale del Natale di Pro RETT Ricerca offre gustosi prodotti artigianali. In primis ci sono i nostri panettoni e pandori, confezionati con un delicato biglietto di auguri che spiega chiaramente quanto siano importanti per la ricerca sulla sindrome di Rett. Non mancano alcuni cesti natalizi e il nocciolato, che nasce dall'incontro delle nocchie dei monti Cimini coltivate nelle terre della Tuscia Viterbese con una colata di cioccolata fondente o gianduaia.

Potete sostenere la ricerca sulla sindrome di Rett acquistando uno dei nostri prodotti direttamente sul nostro sito www.prorett.org/mercatino-prodotti oppure contattando Laura Rasetti, membro del Direttivo raggiungibile via mail (l.rasetti@prorett.org) o telefono (+39 333 796 3992). Tutto il ricavato della raccolta fondi sarà impegnato per trovare una cura a questa malattia, quindi fatevi sotto.



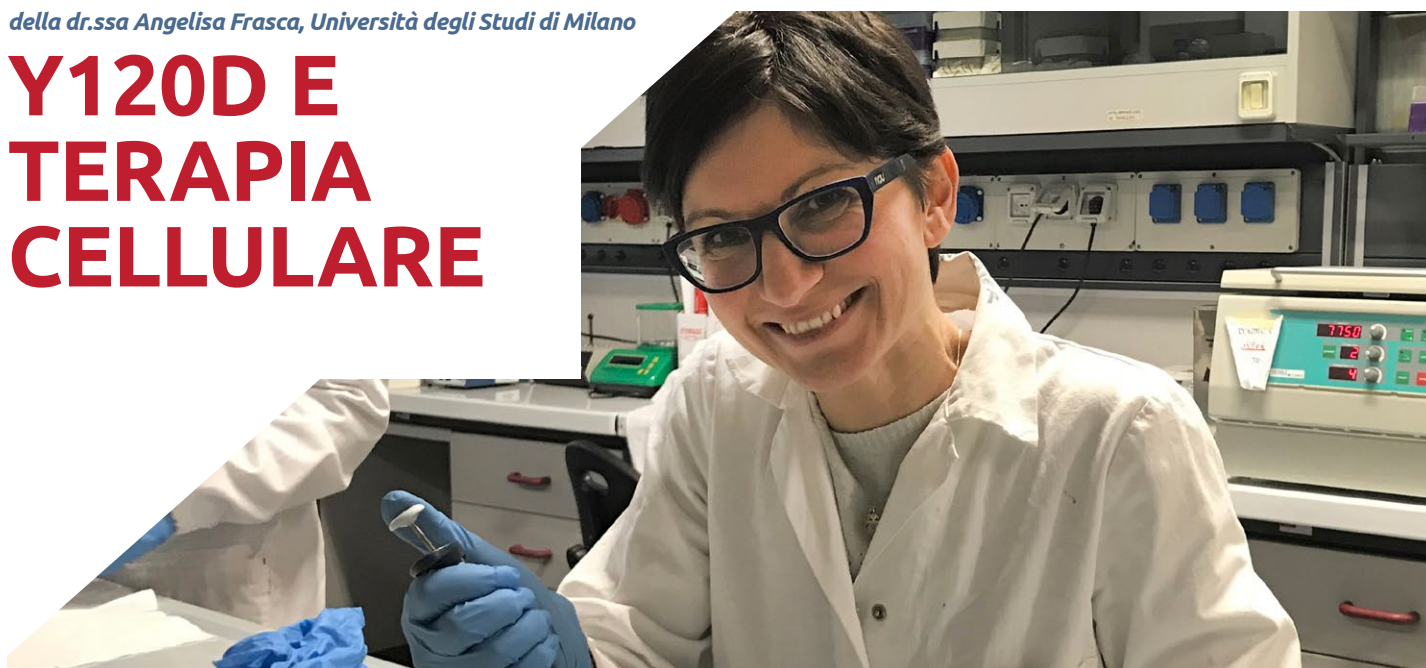
Natale Solidale 2018
DONA UNA SPERANZA

La sindrome di Rett è una malattia genetica che colpisce prevalentemente le bambine, che crescono apparentemente sane per i primi mesi di vita (6-24) poi subentra una rapida regressione e in breve tempo perdono tutte le abilità acquisite: la capacità di camminare, di parlare, di usare le mani e si arresta lo sviluppo psicomotorio. La causa della malattia è la mutazione del gene MECP2 che è coinvolto in altre patologie neuropsichiatriche come l'autismo, la disabilità intellettuale e la depressione. Nel 2007 è stato dimostrato che la sindrome di Rett è **REVERSIBILE** su modelli animali e può diventare una malattia **CURABILE**. Ecco perché continuare a **SOSTENERE** la ricerca significa dare una **SPERANZA** di vita migliore alle bambine colpite dalla sindrome di Rett in tutto il mondo.

Pro RETT Ricerca sostiene il Laboratorio del San Raffaele Rett Research Center, il Laboratorio di Biologia Cellulare e Molecolare Applicata a Patologie del Neurosviluppo dell'Università degli Studi di Milano, la Fondazione Rettsyndrome.org e la Fondazione Syndrome Research Trust.

PRO RETT RICERCA

Y120D E TERAPIA CELLULARE



Nei nostri laboratori stiamo portando avanti diversi progetti di ricerca finanziati da Pro RETT Ricerca, che da una parte si prefiggono di individuare nuovi meccanismi patogenetici e dall'altra di sviluppare approcci terapeutici per la sindrome di Rett. In questa edizione di Pro RETT News abbiamo pensato di presentarvi i risultati di due progetti differenti: il primo è un progetto di ricerca di base, utile però per gli studi preclinici; il secondo è uno studio del tutto traslazionale.

È noto che la ricerca scientifica necessita di modelli animali su cui condurre i propri studi e avere a disposizione un topo che ben riproduca la malattia di interesse rappresenta un requisito fondamentale. Il topo maggiormente utilizzato nella ricerca della sindrome di Rett è il topo privo di *Mecp2*, generato dal gruppo di ricerca di Adrian Bird, spesso chiamato topo nullo o KO. È noto che la maggior parte dei pazienti presenta mutazioni missenso (cambiamento di solo un amminoacido) o la perdita di alcuni amminoacidi e non la perdita totale della proteina, sollevando quindi alcuni dubbi sulla validità per studi preclinici del modello KO.

Abbiamo quindi generato e caratterizzato un nuovo topo transgenico che presenta una mutazione missenso piuttosto rara (Y120D) sul gene *MECP2*, causa della sindrome di Rett e abbiamo caratterizzato nell'animale i difetti comportamentali e molecolari.

Quello che è emerso è che il topo con la mutazione umana è gravemente affetto e mostra difetti comportamentali quasi identici al topo nullo per *Mecp2*. Ma quando siamo andati a caratterizzare cosa succedeva nel cervello, per ora soffermandoci su caratteristiche molecolari molto generali (stato di compattazione del DNA e sua possibilità di essere letto per esprimere i geni) i due animali hanno dimostrato caratteristiche molecolari opposte. Questi risultati e il loro confronto con altri dati ottenuti da animali con mutazioni di altre bambine prodotti in altri laboratori ci hanno portato a ipotizzare che forse anche se i sintomi dei diversi topi "Rett" sono spesso molto simili, potrebbero essere causati da difetti almeno in parte differenti e quindi rispondere diversamente a un approccio terapeutico.

Pensiamo quindi che l'efficacia di un nuovo approccio terapeutico debba essere provata su due o tre topi diversi con mutazioni genetiche le cui conseguenze molecolari siano

ben distinte. Estesi all'uomo, questi risultati portano a una nuova complessità e cioè alla possibilità che i pazienti debbano essere stratificati in sottogruppi in base alle loro mutazioni. In altre parole stiamo suggerendo di valutare l'importanza della medicina personalizzata per il trattamento della sindrome di Rett. I risultati di questo lavoro sono stati recentemente pubblicati sulla rivista scientifica *Molecular Neurobiology*.

Il secondo progetto intende valutare il potenziale terapeutico di un nuovo approccio basato sull'uso di cellule "terapeutiche".

L'ipotesi è che queste cellule, una volta somministrate, possano rilasciare fattori protettivi utili al benessere del cervello, portando a un miglioramento dei difetti neurologici caratteristici della sindrome di Rett. Il nostro laboratorio, in collaborazione con l'Ospedale San Raffaele, sta portando avanti con successo il progetto, ottenendo risultati molto promettenti. Somministrate nel modello murino della malattia, le cellule si distribuiscono in prossimità di regioni del cervello critiche nella patologia e permangono per un tempo sufficiente a garantire un prolungamento della sopravvivenza e un miglioramento sia delle funzioni motorie che cognitive negli animali trattati. Ulteriori esperimenti condotti in vitro hanno dimostrato la capacità di queste cellule di riparare i difetti presenti nei neuroni privi di *Mecp2*, rafforzando l'ipotesi di una loro efficacia terapeutica. **È doveroso sottolineare il rigore metodologico con cui sono state condotte le analisi (analisi in cieco e animali trattati con il placebo), garantendo la giusta interpretazione dei risultati.** Sono in corso e di prossima esecuzione nuovi esperimenti, che speriamo possano fornire delle risposte riguardo ai meccanismi molecolari alla base degli effetti delle cellule "terapeutiche". Questi studi, pur non negando la possibilità di avviare in futuro protocolli sperimentali clinici basati sulla terapia cellulare, si prefiggono di favorire lo sviluppo di nuove strategie farmacologiche, che avrebbero una più facile e meno dispendiosa applicazione rispetto a tecniche di trapianto.

.....
A Novel Mecp2Y120D Knock-in Model Displays Similar Behavioral Traits But Distinct Molecular Features Compared to the Mecp2-Null Mouse Implying Precision Medicine for the Treatment of Rett Syndrome.
Mol Neurobiol. 2018 Nov 6. doi: 10.1007/s12035-018-1412-2. [Epub ahead of print]
www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30402709

dal gruppo comunicazione

PRO RETT RICERCA HA UN NUOVO LOGO!

PRO RETT RICERCA

Tra le novità di Pro RETT Ricerca nel 2018 c'è anche quella del nuovo logo, frutto di un lungo lavoro di confronto su ciò che volevamo comunicare alle nostre famiglie. Abbiamo vagliato numerose proposte, ciascuna pensata per seguire i tre vettori che fanno da comune denominatore alla nostra attività di raccolta fondi: **speranza, ricerca scientifica e futuro**. Se nella denominazione associativa le parole "pro" e "ricerca" non lasciano dubbi sul fatto che ogni nostro sforzo è votato al sostegno dei laboratori impegnati a trovare una cura alla sindrome di Rett, la scelta di raffigurare una bambina sull'altalena ci ha permesso di sintetizzare in una sola immagine la speranza di trovarla per garantire alle nostre figlie un futuro sereno. Abbiamo presentato il logo in occasione del Rett Research Syndrome, Towards the Future di Roma, esplicitando così il nostro obiettivo anche da un punto di vista prettamente grafico. In cuor nostro speriamo che vi piaccia e se volete scriverci per commentarlo o darci un feedback potete farlo all'indirizzo segreteria@prorett.org.

dai gruppi territoriali

THE COLOR FRIENDS A SOSTEGNO DELLA RICERCA SULLA SINDROME DI RETT

I **The Color Friends** di Genova Pra' si autodefiniscono "un gruppo di amici che organizza eventi nel tempo libero, donando il ricavato in beneficenza". Nati ufficialmente nell'estate del 2016 dopo aver partecipato alla suggestiva Color Run, una corsa non competitiva caratterizzata dall'utilizzo di una polvere naturale e colorata con cui i corridori vengono tinti a ogni passaggio, decidono di organizzare una manifestazione analoga anche nel quartiere di Pra', devolvendo gli introiti al comune di Amatrice che il 24 agosto di quell'anno era stata squassata da un terremoto.

Da allora, sempre capitanati da **Matteo Tedone**, sono stati i promotori di molte altre iniziative in quel tratto di ponente genovese, come l'installazione di due defibrillatori per le vie di Pra', e quest'anno il loro obiettivo era quello di acquistare un nuovo incubatore per coltivare cellule e neuroni nel Laboratorio di Biologia Cellulare e Molecolare Applicata a Patologie del Neurosviluppo presso l'Università degli Studi di Milano sostenuto da Pro RETT Ricerca.

Il 26 maggio con la Raviolata 2018 di via Fusinato - 330 coperti, non c'era lo spazio di metterne altri - e il 17 giugno con la nuova edizione della ColorPra' - più di 1000 partecipanti - sono riusciti a centrarlo, registrando il "tutto esaurito" in entrambe le occasioni: un successo incredibile. Con queste poche parole, quindi, vogliamo ringraziare a nome delle famiglie e dei ricercatori che si sono visti recapitare il nuovo incubatore tutti gli amici di The Colors Friend per l'incredibile forza con cui hanno sostenuto la nostra causa. Chissà cosa si inventeranno nel 2019!



Ilaria Grassani, una delle amiche più attive di Pro RETT Ricerca, ha lanciato un'iniziativa denominata Una Stella può illuminare il Natale delle bimbe dagli occhi belli. Si tratta di un evento allargato che coinvolge una decina di fioristi in tutta Italia che si sono impegnati a donare 2 euro per ogni Stella di Natale acquistata a sostegno della ricerca sulla sindrome di Rett. Ogni negozio si gestirà in modo indipendente e affiggerà sulla vetrina una locandina che esplicherà chiaramente il motivo di questa raccolta fondi, ossia trovare una cura a questa malattia. Tra i comuni coinvolti segnaliamo **Spino d'Adda (Cremona), Opera (Milano), Osimo (Ancona), Vinovo (Torino), Bagnolo San Vito (Mantova), Fiumicino (Roma), Berchidda (Olbia-Tempio), Gallarate (Varese)**.

Per informazioni, il consiglio è di seguire Ilaria su Facebook all'indirizzo www.facebook.com/ilaria.grassani.

Un pro memoria per te o per il tuo commercialista

Destinare il 5X1000 a Pro RETT Ricerca significa finanziare 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.

Aiuta **Pro RETT Ricerca** a trovare una cura, firmando sulla tua Dichiarazione dei Redditi nel riquadro a **Sostegno delle Organizzazioni Non Lucrative di Utilità Sociale** e inserisci il Codice Fiscale:

93 043 680 201

