

GENETICA MEDICA ED ERRORI CONGENITI DEL METABOLISMO E TERAPIE INNOVATIVE

| COMPONENTI | LINEE DI RICERCA | Settore ERC |
|---|---|---|
| <p>PARENTI Giancarlo Professore ordinario MED/03 (Responsabile scientifico)</p> <p>BALLABIO Andrea Prof. Ordinario MED/03</p> <p>BRUNETTI PIERRI Nicola Ricercatore MED/38</p> <p>DE CEGLI Rossella Assegnista MED/03</p> <p>DELLA CASA Roberto Ricercatore MED/38</p> <p>FRANCO Brunella Prof. Associato MED/03</p> <p>AURICCHIO Alberto Prof. Associato MED/03</p> <p>STRISCIUGLIO Pietro Prof. Ordinario MED/38</p> <p>SETTEMBRE Carmine Ric. a tempo determ. MED/03</p> <p>TARALLO Antonietta Dottorando MED/38</p> | <p>BASI GENETICHE E MOLECOLARI DELLE MALATTIE GENETICHE:</p> <p>1. Basi molecolari delle malattie genetiche associate a disfunzione ciliare. Le ciglia primarie costituiscono un organello cellulare con evidente e crescente rilevanza biomedica ed ad oggi oltre 60 malattie genetiche sono state associate ad alterazioni ciliari. Tra queste il rene policistico ereditario. Ad oggi tutte le forme genetiche di rene policistico sono associate a disfunzione ciliare anche e se non si conosce il patogenetico tra l'insorgenza della cisti e l'alterazione delle ciglia primarie. Il nostro studio propone di rispondere a questa domanda studiando le basi molecolari del rene policistico ed il ruolo delle ciglia nella trasduzione del segnale.</p> <p>2. Studio i meccanismi di morte cellulare associati a difetti dello sviluppo. La ricerca è focalizzata sull'analisi del ruolo di una nuova via di morte cellulare nell'insorgenza di sindromi malformative e sul ruolo di microRNA nel modulare questa via di morte cellulare. Questa linea di ricerca è inizialmente nata grazie allo studio di una rarissima malattia genetica e si sta ora allargando a malattie più comuni come le malattie neurodegenerative ed il cancro.</p> <p>3. Identificazione dei targets molecolari per la cura delle displasia scheletriche osservate nelle malattie da accumulo lisosomiale.</p> <p>4. Studio della clearance cellulare e sua modulazione per il trattamento di malattie genetiche. La clearance cellulare è il processo mediante il quale i prodotti del catabolismo cellulare, che risultano tossici per la cellula, vengono degradati dai lisosomi. È stato recentemente dimostrato che è possibile modulare la clearance mediante la regolazione del gene TFEB. Lo scopo di questa linea di ricerca è di utilizzare la modulazione della</p> | <p>LS2_1 - Genomics, comparative genomics, functional genomics</p> <p>LS7_3 - Pharmacology, pharmacogenomics, drug discovery and design, drug therapy</p> <p>LS7_6 - Gene therapy, cell therapy, regenerative medicine</p> <p>LS7_8 - Health services, health care research</p> |

clearance cellulare come una nuova strategia terapeutica per le malattie caratterizzate da una grave disfunzione lisosomiale ed autofagica, quali le malattie da accumulo lisosomiale, malattie dovute all'accumulo di proteine tossiche (deficit di alfa1-antitripsina) e malattie neurodegenerative comuni (Alzheimer, Parkinson e Huntington).

5. Valutazione del misfolding proteico come meccanismo patogenetico aggiuntivo nella osteopetrosi da deficit di anidrasi carbonica II.

6. Analisi delle basi molecolari delle sindromi genetiche (Identificazione delle basi cromosomiche, biochimiche e molecolari sia di sindromi malformative, sia delle più comuni malformazioni).

APPROCCI TERAPEUTICI INNOVATIVI PER LE MALATTIE METABOLICHE E GENETICHE:

1. Terapia genica di malattie oculari. Docenti del nostro gruppo hanno dato un significativo contributo alla prima sperimentazione clinica al mondo di terapia genica per una malattia oculare ereditaria che ha migliorato significativamente la funzione visiva di pazienti legalmente ciechi (Maguire&Simonelli...Surace...Auricchio, High, Bennett, N Engl J Med. 2008)

2. Terapia genica di malattie metaboliche. Docenti del nostro gruppo stanno coordinando la prima sperimentazione clinica al mondo di terapia genica per la Mucopolisaccaridosi di tipo VI da condursi presso la Sezione di Pediatria del DISMET.

3. Identificazione di trattamenti innovativi di malattie metaboliche: - terapia enzimatica sostitutiva per malattie lisosomiali d'accumulo (m. di Gaucher, m. di Fabry, m. di Pompe, mucopolisaccaridosi I, II, IV, VI, m. di Wolman); -terapia con chaperones farmacologici per m. di Pompe e m. di Fabry. Lo scopo della ricerca è quello di valutare il potenziale di un approccio terapeutico per la cura di malattie da accumulo lisosomiale basato sull'uso di farmaci (chaperones farmacologici) che favoriscono il

corretto folding di proteine mutanti, quali gli enzimi lisosomiali. La ricerca ha già percorso diverse fasi precliniche ed è stata di recente tradotta nel primo studio clinico basato sull'associazione di un farmaco chaperone e la terapia enzimatica sostitutiva in pazienti con malattia di Pompe.

4. Terapia con farmaci per aumentare l'attività residua di enzimi deficitari in malattie metaboliche (deficit di piruvato deidrogenasi).

5. Valutazione di nuove formule con aminoacidi neutri per la dieta della PKU
6. Valutazione di nuove terapie per la sindrome di Down.