



A.S.S.I. Gulliver Associazione Sindrome di Sotos Italia APS da 7 anni è al fianco delle famiglie di pazienti affetti da una rara condizione genetica nota come Sindrome di Sotos.

Tale condizione colpisce circa 1 bambino su 14.000 nati ed è causa di disabilità intellettiva, epilessia, ipotonia, accrescimento eccessivo, malformazioni degli organi interni, scoliosi e tratti peculiari del volto.

A.S.S.I. Gulliver è un'associazione senza scopo di lucro che si finanzia attraverso le quote associative, le donazioni, il 5X1000 e raccolte fondi organizzate dai propri soci e volontari. Tra le finalità dell'associazione: la sensibilizzazione su temi quali le malattie rare e la disabilità; la promozione della ricerca scientifica; il sostegno alle famiglie; la promozione dell'inclusione sociale della persona con Sindrome di Sotos.

I nostri progetti più importanti finora realizzati sono:

- Convegni annuali per formare/informare le famiglie, i medici, terapisti della riabilitazione, insegnanti sulla Sindrome di Sotos
- Pubblicazione dell'opuscolo "Sindrome di Sotos – Il viaggio che non ti aspetti", distribuito alle unità di genetica medica degli ospedali italiani affinché fosse consegnato alle famiglie di nuova diagnosi, per fornire loro le prime informazioni utili sulla Sindrome di Sotos
- Partecipazione al progetto editoriale di Carthusia Edizioni, in collaborazione con l'associazione CREA per la realizzazione dell'albo illustrato per bambini "Molto non è Poco" scritto da Sabina Colloredo e illustrato da Marco Brancato. L'albo vuole raccontare ai bambini con un linguaggio semplice e ricco di metafore cosa significhi vivere con la Sindrome di Sotos e quanto sia importante aprirsi alla diversità dell'altro senza timori
- Accordo con la Galliera Genetic Biobank e TNGB, che aderisce alla rete di Biobanche realizzata da Telethon nel 2008 per preservare campioni biologici estremamente rari e rilevanti per la ricerca sulle malattie genetiche, rendendoli disponibili alla comunità scientifica. Attualmente l'Associazione ha in deposito n.11 fibroblasti cutanei c/o la Biobanca dell'Ospedale Gaslini di Genova.
- Finanziamento del progetto "Sindrome di Sotos: dalla diagnosi clinica alla presa in carico" della Fondazione IRCSS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano - UOSD Pediatria – Alta Intensità di Cura, per svolgere attività di diagnostica clinica, follow up, gestione registro pazienti. Il progetto ha l'obiettivo di mettere in luce le complicità e le problematiche mediche ad oggi misconosciute a causa della rarità della condizione. Si è inoltre intrapresa la caratterizzazione del microbiota intestinale dei pazienti, in quanto recentemente è emerso che alterazioni della flora batterica intestinale possono predisporre ad alcune patologie infiammatorie croniche, quali Rettocolite Ulcerosa e Morbo di Crohn, e/o modulare l'attività dell'asse intestino-cervello.



- Infine, l'associazione ha avviato la creazione di un Registro nazionale specifico per sindrome di Sotos, volto a raccogliere dati clinici e genetici di tutti i pazienti presenti sul territorio nazionale. Si tratta di un passo fondamentale per una migliore caratterizzazione e comprensione della patologia, premessa indispensabile per individuare nuovi approcci terapeutici.

Le nuove sfide

Scacco al Re. Sviluppo di piccoli RNA terapeutici per il trattamento della Sindrome di Sotos

in collaborazione con il Dott. Domenico Coviello, dell'Ospedale Gaslini di Genova e il Prof. Antonello Mallamaci della SISSA di Trieste

“Pensiamo al nostro bambino come al cavallo nel gioco degli scacchi, un pezzo che non segue mai un percorso lineare e prevedibile, ma si muove con accelerazioni e fermate, salti in avanti e salti all'indietro. Che però può sempre, in qualsiasi momento, dare inaspettatamente, scacco al re.” (F. Frabboni)

Descrizione sintetica del progetto

I piccoli RNA attivatori di trascrizione (saRNA) sono uno strumento semplice, raffinato ed efficace per la terapia di precisione delle sindromi neuropatogeniche da aploinsufficienza genica, al momento incurabili. Obiettivo finale di tale progetto è lo sviluppo di saRNA per la terapia della Sindrome di Sotos associata a riattivazione del gene NSD1. Scopo intermedio di tale progetto è lo sviluppo di linee cellulari derivate da biopsie cutanee dei bambini affetti (e da controlli) e l'induzione di queste ultime in cellule staminali pluripotenti (iPSCs), utili per verificare in vitro la possibilità di correggerne il difetto di espressione tipico di pazienti affetti da sindrome di Sotos.

Articolazione

Il progetto sarà articolato nei seguenti blocchi di lavoro:

- caratterizzazione genetica e selezione di pazienti affetti da sindrome di Sotos; collezione di loro fibroblasti cutanei (sFBs)

- generazione di vettori lentivirali capaci di guidare la sintesi di 4 aNSD1-saRNA candidati.
- derivazione di cellule pluripotenti indotte prone a differenziare (primed-iPSCs), a partire da fibroblasti di 2 pazienti e 2 controlli
- screening funzionale in vitro degli saRNA candidati su naive-iPSCs, sFBs e ncxNs

Come fase propedeutica e preliminare alla realizzazione di questo progetto, si rende necessario finanziare una borsa di studio per un anno a un giovane ricercatore per avere i primi dati preliminari (indispensabili per ottenere finanziamenti dalle maggiori agenzie nazionali ed internazionali) utilizzando le linee cellulari presenti nella nostra Biobanca presso l'Ospedale Gaslini di Genova.

Il contributo andrebbe a favore della scrivente oppure direttamente all'IRCCS Ospedale Pediatrico Gaslini per la somma di un € 30.000,00 necessaria per lo start-up.

Tale somma verrebbe utilizzata in parte per la borsa di studio di un anno (24.000 Euro) ed in parte per il materiale di consumo per allestire le linee cellulari iPSCs (6.000 Euro)=

Questo consentirebbe di iniziare a sviluppare in modo più strutturato studi funzionali sulla sindrome mai affrontati finora in Italia e quindi di migliorare la qualità e la competitività del nostro progetto di ricerca finalizzato all'individuazione di nuove terapie geniche che possano avere un impatto positivo sulla qualità della vita dei bambini affetti da S.S.

SINDROME DI SOTOS: VALUTAZIONE DELLE CARATTERISTICHE COGNITIVE, NEUROPSICOLOGICHE E COMPORTAMENTALI

in collaborazione con l'UO di Neuropsichiatria Infantile del Policlinico Tor Vergata di Roma

Se gli aspetti medici sono stati ampiamente studiati, scarsa attenzione è stata rivolta alle caratteristiche cognitive, comportamentali, emotive e neuropsicologiche delle persone affette dalla Sindrome di Sotos. Infatti, tra i tratti distintivi inizialmente descritti, vi era il ritardo di sviluppo e, successivamente, sono stati riportati casi di individui con la SS e problemi comportamentali come aggressività, iperattività, tratti autistici e difficoltà di linguaggio e comunicazione. (Palla et al., 2005; Rutter e Cole, 1991; Sarimski 2003; Varley e Crnic, 1984; Finegan et al., 1994).

La letteratura sul fenotipo comportamentale e sul funzionamento cognitivo, neuropsicologico e comportamentale di questi pazienti risulta abbastanza esigua con la descrizione in genere di case report o studi di coorte. Tuttavia, fare luce sulle caratteristiche cognitive, neuropsicologiche e comportamentali delle persone con SS potrebbe modificare significativamente la traiettoria di sviluppo e la prognosi collegata attraverso l'individuazione di progetti terapeutici mirati e specifici.

Pertanto, obiettivo del presente lavoro di ricerca è individuare il profilo cognitivo, neuropsicologico e comportamentale di persone affette da SS.

Materiali e metodi

Per il presente studio di ricerca verranno reclutati 50 bambini con sindrome di Sotos di età compresa tra i 3 e i 16 anni grazie alla collaborazione con l'associazione Assi Gulliver. Al fine di ottenere un idoneo gruppo di controllo, verranno reclutati 50 bambini di pari età mentale e 50 bambini di pari età cronologica a sviluppo tipico. Dopo aver ottenuto il consenso informato alla partecipazione da parte dei genitori, verrà svolta la valutazione.

La valutazione consta di 3 parti: una prima parte di accoglienza e raccolta anamnestica, una parte centrale di somministrazione dei test e una parte finale di restituzione alla famiglia. Tutti i test somministrati sono non invasivi (questionari, prove carta-matita, colloquio clinico).

Le valutazioni verranno svolte da due psicologhe specializzate in disturbi del neurosviluppo con l'affiancamento di un neuropsichiatra infantile.

Il contributo andrebbe a favore della scrivente associazione per la somma di € 10.000,00 necessaria per la realizzazione.

Tale somma verrebbe utilizzata per una borsa di studio di un anno per le due figure sopra descritte.

Al fine di garantire la sostenibilità futura dei progetti, è prevista anche la partecipazione a bandi per progetti di ricerca di altre Fondazioni (es. Telethon), del Ministero della Salute (Ricerca Finalizzata) e a progetti Europei. Intendiamo altresì coinvolgere le industrie dedicate alla produzione di farmaci per malattie rare (Orphan Drugs).

Certa che vorrete prendere in considerazione la nostra richiesta e ringraziandoVi per l'attenzione che ci avete riservato, colgo l'occasione per porgere i miei più cordiali saluti.

Milano 'Luglio 2019

Il Presidente

Silvia Casarano