

CON IL VOSTRO AIUTO VOGLIAMO FINANZIARE IL PROGETTO **LEUCOENCEFALOPATIE EREDITARIE AD ESORDIO IN ETÀ PEDIATRICA: DALLA DIAGNOSI ALLA TERAPIA**

In collaborazione con la Neuropsichiatria Infantile presso
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta Milano

Principali obiettivi del progetto

1. Identificazione di nuovi pazienti affetti da leucoencefalopatie ereditarie, caratterizzazione clinica, radiologica, neurofisiologica e genetica
2. Correlazioni genotipo-fenotipo
3. Rivalutazione dei fenotipi neuroradiologici
4. Follow-up clinico-strumentale
5. Miglioramento delle conoscenze relative alla storia naturale delle leucoencefalopatie genetiche con particolare attenzione a: Malattia di Alexander, Deficit di MCT8, Sindrome di Aicardi-Goutières, Sindrome di Cockayne
6. Valutazione relativa alla possibilità di avviare trial farmacologici per il controllo dell'epilessia nei pazienti con deficit di MCT8

Metodologia

Il progetto includerà lo studio dei pazienti affetti da Leucoencefalopatia ereditaria classificata come tale sulla base di specifici criteri clinici e radiologici.

Tutti i pazienti verranno caratterizzati clinicamente, neurofisiologicamente e radiologicamente e seguiti longitudinalmente con regolari controlli. Per ogni paziente affetto da una leucoencefalopatia geneticamente non definita verrà prelevato e conservato un campione di DNA del soggetto affetto e dei suoi famigliari.

Il DNA verrà utilizzato per l'analisi su piattaforme genetiche specifiche mediante Next Generation Sequencing in uso presso la SOSD Malattie Neurodegenerative e Metaboliche (leucodistrofie ipo- e demielinizzanti) e l'U.O. di Neurogenetica Molecolare (leucoencefalopatie con calcificazioni). I risultati verranno analizzati in maniera strettamente correlata a quanto emerso dalla precedente caratterizzazione fenotipica. Tale approccio permetterà di aumentare identificare nuovi pazienti, associare nuovi fenotipi a geni noti, identificare nuovi pazienti da avviare ad ulteriori studi di genetica molecolare (Exome sequencing). I dati clinici e strumentali verranno raccolti all'interno di specifico database e verranno rielaborati per gli studi di storia naturale di ogni singola patologia

Sperimentazioni Mediche in Corso

L'Istituto Neurologico C. Besta è considerato uno dei principali centri di riferimento in Italia per la diagnosi, la cura e la ricerca nel settore delle malattie ereditarie della sostanza bianca.

Il database presente in Istituto attualmente comprende oltre 350 pazienti affetti da malattie ereditarie della sostanza bianca ad eziologia definita e non definita giunti ad osservazione negli ultimi 25 anni.

E' in corso in Istituto un trial terapeutico per i pazienti con leucoencefalopatie correlata a deficit di MCT8, sono in corso due studi volti a definire la storia naturale della malattia, in collaborazione con gli Ospedali francesi di Clermont Ferrand, Parigi Robert Debré e con l'Ersamus Medical Center di Rotterdam.

Particolare attenzione è stata dedicata negli ultimi anni alla malattia di Alexander, per il quale sono in corso alcuni studi osservazionali in collaborazione con il Children's Hospital di Philadelphia e di laboratorio per la ricerca di elementi genetici capaci di modulare il fenotipo clinico, in collaborazione con l'Ospedale Gaslini di Genova.

Oggetto di studio sono anche le leucoencefalopatie con calcificazioni nonché le leucodistrofie ipomielinizzanti in stretta collaborazione con l'Ospedale Mondino di Pavia e nell'ambito del consorzio internazionale GLIA.

Rilevanza del Progetto

Il nostro progetto sarà fondamentale per garantire la prosecuzione del follow-up dei pazienti integrando in maniera funzionale gli aspetti clinici e quelli relativi alla ricerca scientifica. Data la rarità delle patologie, l'accurata precisazione delle caratteristiche cliniche e radiologiche sarà essenziale per facilitare ulteriormente le possibilità di diagnosi precoce, elemento fondamentale per poter tempestivamente guidare la gestione medica, evitare indagini inutili e costose, consentire un'adeguata consulenza genetica familiare, permettere contatti tra le famiglie con la stessa diagnosi. Una migliore definizione della storia naturale di tali condizioni sarà di estrema importanza per poter affrontare possibili futuri trial terapeutici costituendo una solida base per interpretare in maniera critica i risultati di strategie farmacologiche sperimentali.