

MODELLI PRECLINICI E VALUTAZIONE CLINICA DI EFFICACIA DEGLI APPROCCI DIETO-TERAPEUTICI NELLA CURA DELLE LEUCODISTROFIE

Descrizione del progetto

Le leucodistrofie sono un gruppo eterogeneo di condizioni geneticamente determinate che interessano primitivamente la sostanza bianca cerebrale). Vengono distinti due gruppi principali, le forme demielinizzanti, caratterizzate da una progressiva degenerazione della sostanza bianca, e forme ipomielinizzanti, caratterizzate invece da un arresto della formazione e della maturazione di una delle componenti fondamentali della sostanza bianca e cioè la mielina. Oltre ai sintomi e ai segni neurologici, diversi a seconda della patologia considerata e con epoca di esordio variabile, le leucodistrofie quasi sempre presentano un coinvolgimento multisistemico, sia per interessamento primitivo della malattia, sia per conseguenza della disabilità neuro-funzionale che queste patologie comportano. La disabilità neuromotoria infatti può risultare in complicanze mediche secondarie come disfunzionalità della meccanica respiratoria, disturbi muscoloscheletrici, alterazioni dell'alvo, igiene ridotta e condizionante una maggiore suscettibilità a infezioni cutanee.

- 1. Valutazione e monitoraggio dell'impatto degli aspetti nutrizionali sulla malattia di base nelle leucodistrofie.**
La disabilità neuromotoria che spesso caratterizza questi pazienti può causare un sintomo molto frequente, invalidante e a sua volta causa di complicazioni talora fatali ovvero la disfagia. Essa riconosce una genesi multifattoriale (neurogena, posturale, iatrogena, secondaria ad alterazioni del tratto gastrointestinale superiore), può essere causa di disidratazione, malnutrizione cronica, scarso accrescimento staturponderale, deplezione di nutrienti essenziali e sali minerali, e può porre i pazienti a rischio di polmoniti ab ingestis o di ostruzione delle vie aeree. Razionale: Ad oggi però ancora mancano degli studi longitudinali focalizzati sulla nutrizione nei pazienti affetti da leucodistrofie. Obiettivo: valutare l'impatto della disfagia e della malnutrizione sul decorso clinico e sull'outcome a lungo termine di questi pazienti. Metodi: Tutti i pazienti seguiti al Centro COALA vengono regolarmente seguiti con controlli cadenzati in cui vengono sottoposti ad una attenta caratterizzazione fenotipica neurologica composta da valutazioni cliniche, scale funzionali standardizzate esami strumentali. Il monitoraggio degli aspetti nutrizionali e alimentari verrà effettuato in maniera multidisciplinare, secondo ritmi di followup prestabiliti. Tutti i pazienti che lo necessiteranno saranno sottoposti ad un accurato studio della deglutizione e verranno monitorati gli aspetti alimentari e nutrizionali, impostati regimi dietetici adeguati al fabbisogno calorico del paziente. Saranno regolarmente monitorati lo stato nutrizionale e lo sviluppo staturponderale normalizzati per età e sesso biologico. I dati ottenuti dai bilanci nutrizionali saranno valutati in modo combinato ai dati relativi alla caratterizzazione neurologica per valutarne l'impatto sulla malattia di base.
- 2. Dieta chetogenica nella malattia di Pelizaeus-Merzbacher: caratterizzazione clinica, follow-up, biomarcatori, efficacia e tollerabilità del trattamento**
La malattia di Pelizaeus-Merzbacher (PMD) è una leucodistrofia a trasmissione X-linked, causata da mutazioni del gene PLP1, che codifica per la proteina proteolipidica 1, tra i principali costituenti della mielina.

**PER SOSTENERE
LA NOSTRA ASSOCIAZIONE**



CREDITO COOPERATIVO DI BRESCIA
Filiale di Monticelli Brusati (BS)
IBAN IT83W0869255490030000001902
SWIFT CCRTIT2THOO

Una Vita Rara AHDS - MCT8 Onlus
Via Foina, 34
25040 Monticelli Brusati (Bs)
C.F. 98189630175
unavitarara@gmail.com
+39 329 0648896
www.unavitarara.it





Mutazioni in questo gene alterano, quindi, la normale formazione di mielina. Razionale: Una delle funzioni fondamentali della guaina mielinica è quella di permettere la conduzione saltatoria degli impulsi elettrici lungo gli assoni. Studi recenti condotti su modello murino di malattia ipomielinizante hanno dimostrato che nelle fibre nervose ipomielinizzate i mitocondri sono presenti in numero maggiore e hanno dimensioni aumentate rispetto al normale, a causa dell'aumentato dispendio energetico necessario per far fronte al deficit di conduzione saltatoria degli impulsi nervosi per assenza di mielina. L'aumento di mitocondri e di attività ossidativa aumenta la presenza di radicali liberi e di stress ossidativo, entrambe caratteristiche patogenetiche della malattia di Pelizaeus-Merzbacher (PMD). La dieta chetogenica aumenta lo sfruttamento dei corpi chetonici come fonte energetica alternativa a quella glicolitica e della fosforilazione ossidativa, come normalmente avviene in condizioni di digiuno a livello del sistema nervoso centrale. L'utilizzo della dieta chetogenica nel modello murino ha determinato un miglioramento della conduzione assonale, un ripristino del normale numero e delle normali dimensioni degli assoni e un più modesto miglioramento della mielinizzazione. Obiettivi: esplorare l'efficacia clinica della dieta chetogenica nel trattamento della malattia di Pelizaeus-Merzbacher. Metodi: La dieta chetogenica verrà prescritta secondo il protocollo normalmente seguito presso la UOC di Neurologia Pediatrica dell'Ospedale V. Buzzi. Al fine di una corretta gestione della dieta, i pazienti verranno seguiti con monitoraggi periodici, a cadenza semestrale, degli esami ematochimici, ecografia addome e visite dietologiche e dietistiche. In parallelo i pazienti verranno seguiti con controlli semestrali di esami ematici, valutazioni cliniche standardizzate, esami strumentali neurofisiologici e neuroradiologici al fine di valutare la condizione clinica.

3. *Deficit di MCT8: Valutazione preclinica dell'efficacia della dieta chetogenica e delle molecole volte a migliorare il metabolismo mitocondriale*

La sindrome di Allan-Hernon-Dudley (AHDS) o sindrome da deficit di MCT8 è una rara patologia a trasmissione X-linked. È causata da mutazioni nel gene SCL16A2, che codifica per il trasportatore cerebrale degli ormoni tiroidei T3 e T4, sostanze fondamentali per il corretto sviluppo del sistema nervoso centrale. Una disfunzione di questo trasportatore comporta una riduzione del trasporto di T3 e T4 al sistema nervoso centrale con conseguente compromissione dello sviluppo delle reti neurali e della sostanza bianca. Razionale: Dal punto di vista clinico il deficit di MCT8 è una condizione i cui confini nosografici non sono ancora ben definiti. Mancano studi sistematici relativi allo spettro di presentazione neurologica e studi di storia naturale focalizzati alla precisa definizione dell'evoluzione nel tempo della malattia. Dal punto di vista fisiopatologico sappiamo che gli ormoni tiroidei sono regolatori essenziali dello sviluppo del SNC. A livello centrale, infatti, intervengono nella biogenesi e nel metabolismo mitocondriale e nell'ossidazione degli acidi grassi, fondamentali il mantenimento del pool di cellule staminali neuronali e quindi per la neurogenesi. La biogenesi mitocondriale durante lo sviluppo del SNC è fondamentale per soddisfare l'elevato costo energetico richiesto dalla differenziazione delle cellule staminali neuronali. Il metabolismo degli acidi grassi regola anch'esso la differenziazione e la sua disregolazione causa una drammatica perdita di precursori. La dieta chetogenica stimola la biogenesi e la funzionalità dei mitocondri, favorisce la fosforilazione ossidativa e riduce lo stress ossidativo; i chetoni, inoltre, facilitano l'anabolismo degli steroli, essenziali per la sintesi della mielina. La fosforilazione ossidativa mitocondriale può essere stimolata anche attraverso la somministrazione di Nicotinamide Riboside (NR), un precursore del NAD⁺. Obiettivi: Questo studio intende prima di tutto puntualizzare lo spettro di presentazione clinica e di evoluzione nel tempo. Inoltre si propone di verificare a livello preclinico l'efficacia della dieta chetogenica e delle molecole volte a migliorare il

**PER SOSTENERE
LA NOSTRA ASSOCIAZIONE**



CREDITO COOPERATIVO DI BRESCIA
Filiale di Monticelli Brusati (BS)
IBAN IT83W086925549003000001902
SWIFT CCRTIT2THOO

Una Vita Rara AHDS - MCT8 Onlus
Via Foina, 34
25040 Monticelli Brusati (Bs)
C.F. 98189630175
unavitarara@gmail.com
+39 329 0648896
www.unavitarara.it





metabolismo mitocondriale nel deficit di MCT8.

Metodi: L'attività verrà condotta su due livelli

- Dal punto di vista clinico verranno revisionati tutti i dati clinici e strumentali dei pazienti affetti da AHDS che saranno reclutati sia a livello nazionale attraverso il centro per le leucodistrofie COALA sia a livello internazionale grazie ad un'estesa rete di contatti mediata dalle associazioni di famiglie con cui il centro è in contatto. Verrà inoltre definito e implementato uno specifico protocollo di follow-up longitudinale che permetterà di raccogliere dati sistematici in merito all'evoluzione della malattia.

- Dal punto di vista della ricerca di base verranno prima di tutto collezionati campioni cellulari (fibroblasti) provenienti dai pazienti, le cellule verranno quindi riprogrammate in cellula staminali pluripotenti (iPSCs) che potranno essere quindi utilizzate per sviluppare un modello di organoide cerebrale umano di AHDS. I modelli cellulari ottenuti verranno utilizzati per studiare la risposta al trattamento con dieta chetogenica e al trattamento con molecole stimolanti la fosforilazione ossidativa.

4. X-ALD: screening neonatale, monitoraggio, terapia dietetico-nutrizionale

L'adrenoleucodistrofia X-linked (X-ALD) è una patologia ereditaria causata da mutazioni a carico del gene ABCD1, che codifica per la proteina di membrana perossisomiale ALDP, coinvolta nel trasporto transmembrana di acidi grassi a catena molto lunga (VLCFA). Il deficit di questo trasportatore determina un accumulo nel plasma e nei tessuti di VLCFA, che hanno effetto tossico sulla mielina del SNC e sulla corteccia delle ghiandole surrenaliche. Lo spettro clinico varia da insufficienza surrenalica isolata (malattia di Addison) oppure associata a mielopatia progressiva (adrenomieloneuropatia) a demielinizzazione cerebrale progressiva. Le femmine portatrici Razionale: la forma cerebrale (cALD) insorge nel 35% tra i 3 e i 10 anni di vita ed è causa di exitus se non precocemente diagnosticata e trattata. Ne deriva l'importanza di una diagnosi precoce, per iniziare il trattamento ormonale sostitutivo nel caso di malattia di Addison o per avviare il paziente al trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) nel caso di cALD. Obiettivi: proseguire lo studio pilota in corso al centro COALA sullo screening neonatale di XALD, la presa in carico clinica e terapeutica dei soggetti maschi presintomatici, la valutazione clinica e la presa in carico terapeutica delle femmine portatrici di varianti sul gene ABCD1. Metodi: l'identificazione di biomarcatori suggestivi per X-ALD su Guthrie card permette la diagnosi precoce dei pazienti portatori di mutazione sul gene ABCD1. I pazienti verranno seguito seguendo un protocollo specifico di follow-up. Verrà valutata l'efficacia di una specifica terapia dieteticonutrizionale, volta a ridurre l'introito di acidi grassi a catena molto lunga, associata all'assunzione di una specifica miscela di oli capace di abbassare i livelli plasmatici di VLCFA, ridurre lo stress ossidativo ed abbassare i livelli di citochine pro-infiammatorie. La terapia verrà proposta ai maschi presintomatici a partire dai due anni di vita e alle femmine portatrici. Ai primi segni di malattia cerebrale i pazienti saranno essere tempestivamente avviati al trattamento con HSCT.

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MILANO

Durata del progetto: 3 anni **Costo complessivo:** 72.000 euro, necessari per coprire il costo di una borsa di dottorato di ricerca focalizzato sull'attività descritta nel progetto.

Monticelli Brusati, 03.04.2023

**PER SOSTENERE
LA NOSTRA ASSOCIAZIONE**



CREDITO COOPERATIVO DI BRESCIA
Filiale di Monticelli Brusati (BS)
IBAN IT83W086925549003000001902
SWIFT CCRTIT2THOO

Una Vita Rara AHDS - MCT8 Onlus
Via Foina, 34
25040 Monticelli Brusati (Bs)
C.F. 98189630175
unavitarara@gmail.com
+39 329 0648896
www.unavitarara.it

