



I ricercatori protagonisti del Progetto Europeo DESIRE

Firenze, 13 settembre 2018 - Ha dato impulso alle conoscenze sull'epilessia infantile a livello europeo, arrivando a una serie di risultati che, sebbene in parte ancora iniziali, sono già rilevanti: tra questi, ad esempio, l'identificazione di almeno cinque nuove entità cliniche (alcune vere e proprie malattie precedentemente sconosciute, altre condizioni cliniche per le quali è stata identificata la causa genetica), la realizzazione del registro italiano di malattia per la sindrome di Dravet, grave encefalopatia epilettica dell'infanzia, e addirittura lo sviluppo e il brevetto di una strumentazione in grado di raccogliere e filtrare alcune particolari attività elettriche ad altissima frequenza generate dalla corteccia cerebrale come biomarker delle zone epilettogene del cervello.

Sono questi solo alcuni dei risultati raggiunti da "DESIRE", acronimo di "Development and Epilepsy - Strategies for Innovative Research to improve diagnosis, prevention and treatment in children with difficult to treat Epilepsy", il più grande progetto che - per vastità di aree di interesse, molteplicità dei centri coinvolti e corposità dei finanziamenti - l'Unione Europea ha dedicato all'epilessia nel bambino con l'obiettivo di aprire nuovi scenari terapeutici e diagnostici. Cinque anni è stata la durata del Progetto che ha coinvolto 22 partner di 11 Paesi, 8 piccole e medie imprese, oltre 250 ricercatori in 19 Centri interessati dalla sperimentazione clinica.

Il grande Progetto Europeo coordinato dal prof. Renzo Guerrini, Direttore del Centro di Eccellenza di Neuroscienze dell'Ospedale pediatrico Meyer nonché ordinario di Neuropsichiatria Infantile dell'Università degli studi di Firenze, è stato al centro del meeting che si è concluso oggi al Meyer e che ha richiamato oltre 100 specialisti coinvolti nel progetto finanziato all'interno del 7° programma quadro dell'Unione Europea per la ricerca e lo sviluppo tecnologico.

Nella "due giorni" i ricercatori partecipanti a ogni linea di ricerca di DESIRE hanno esposto i risultati degli studi. Presente anche il Comitato scientifico del progetto, composto da esperti di assoluto rilievo internazionale come Jeffrey L. Noebels del Baylor College of Medicine di Huston nel Texas (US), Solomon L. Moshe del Albert Einstein College of Medicine di New York (US) e Emilio Merlo Pich, vice presidente di Takeda Pharmaceuticals di Ginevra (Svizzera), che ha supervisionato i prodotti scientifici di

DESIRE, commentando molto positivamente i risultati e presentando a loro volta gli esiti delle proprie ricerche.

DESIRE è stato dedicato ai disturbi di natura epilettica con esordio precoce e di elevata gravità. Vi sono infatti epilessie così pericolose da ridurre le potenzialità di sviluppo delle funzioni più complesse del cervello del bambino, causando encefalopatie, con conseguenti alterazioni delle funzioni mentali e del comportamento. Disturbi di cui la scienza sa ancora poco, resistenti ai farmaci e causa di disabilità spesso grave e di ridotta qualità della vita.

Obiettivo del progetto è stato quello di migliorare le conoscenze dei meccanismi alla base di questi gravissimi disturbi. Un bersaglio sicuramente centrato, come spiega il professor Renzo Guerrini, anche in connessione con gli avanzamenti globali, soprattutto nell'ambito della genetica molecolare, nella sperimentazione di laboratorio su tessuti eterologhi e su cellule staminali differenziate e nello studio delle caratteristiche del tessuto cerebrale malformato ed epilettogeno.

“Va detto - precisa il professore - che molto di quello che è stato costruito all'interno del progetto è ancora in elaborazione e i prodotti continueranno ad essere rilasciati nei prossimi anni. Il valore aggiunto di DESIRE è stato nelle collaborazioni internazionali. Ed è questo lo spirito della comunità europea, che spinge i ricercatori a interagire in maniera sistematica, superando le barriere locali e anche i limiti culturali delle singole discipline. Non tutti riescono a cogliere come ciò che si ottiene con questo approccio è molto più della somma delle singole componenti nazionali e fornisce la forza per abbattere i provincialismi della ricerca, altrimenti a rischio di restare confinata a interessi e obiettivi molto circoscritti. Non a caso è già alla base di nuove progettualità europee che i ricercatori del Meyer insieme ad altri partner di DESIRE stanno elaborando”.

I risultati, scoperte nuove malattie. Ma veniamo ad alcuni e più significativi risultati tra i diversi gruppi di lavoro delle diverse linee di ricerca (workpackages o WP). Nell'ambito dell'individuazione delle cause genetiche dei meccanismi che sottendono ad alcune forme di epilessie gravi che insorgono nel periodo dello sviluppo cerebrale, sono state identificate almeno cinque nuove malattie/entità che possono quindi ora essere diagnosticate sul piano genetico-molecolare ed essere oggetto di prevenzione (tramite consulenza genetica).

Inoltre sono stati identificati nuovi meccanismi alla base di malformazioni cerebrali causate da mutazioni genetiche confinate alle cellule nervose (mosaicismi somatici). Per alcune delle patologie descritte sono stati anche delucidati i meccanismi fisiopatologici che le determinano e che possono divenire il bersaglio per lo sviluppo di terapie personalizzate.

Sindrome di Dravet, realizzato il registro italiano e avviato quello europeo. Importante risultato raggiunto da DESIRE anche quello di aver generato un registro nazionale di malattia, ora nella fase di ampliamento al registro europeo per la sindrome di Dravet, grave encefalopatia epilettica dell'infanzia. Si tratta di un modello di registro che è stato molto apprezzato dagli specialisti e dalle associazioni di malati e quindi esteso ad altre sindromi.

È un passo importantissimo perché consente la raccolta di dati epidemiologici e di evoluzione della malattia e l'accesso a coorti di pazienti sufficientemente ampie da potere risultare attrattive per trial terapeutici più specifici. Il Centro dove risiede il server del registro e il team che governa il database è la

Fondazione Monasterio CNR di Pisa, partner di DESIRE che ha messo a disposizione la propria expertise sui registri per le malattie rare.

In questa linea di ricerca inoltre sono stati sviluppati modelli animali che esprimono le mutazioni che causano alcune delle encefalopatie epilettiche studiate, testando così la sensibilità delle manifestazioni cliniche a vari agenti e fattori ambientali.

Trovati nuovi biomarker. Un'altra linea di ricerca ha consentito la validazione dello studio di alcune particolari attività elettriche ad altissima frequenza generata dalla corteccia cerebrale come biomarcatore delle zone epilettogene. Questo studio si è avvalso di una strumentazione in grado di raccogliere e filtrare queste attività cerebrali mediante uno strumento brevettato all'interno del progetto DESIRE da parte di una azienda italiana, la Micromed, che ha partecipato allo studio.

La mappatura di queste attività corticali è stata correlata con le immagini di risonanza magnetica ad altissima risoluzione prodotta dal magnete a 7 tesla del Consorzio Imago 7, di cui l'ospedale pediatrico Meyer è parte.

Sempre su questo versante, un'altra linea di ricerca ha identificato biomarker tessutali cerebrali che consentono di distinguere, sulla base dello stato di metilazione del DNA, diversi sottotipi di displasia della corteccia cerebrale. Questi aspetti rappresentano un'area settoriale di uno studio collaborativo molto più ampio, definito European Epilepsy Brain Bank (Banca dei tessuti cerebrali europea), coordinato da partner tedeschi, che ha definito lo spettro delle anomalie strutturali cerebrali in oltre 9.500 campioni derivati da interventi di neurochirurgia per l'epilessia.

Tra le aree di studio scientifico ricordiamo che c'era una linea esclusivamente sperimentale, che ha prodotto sia direttamente, sia in collaborazione con altri gruppi di lavoro in modo trasversale a DESIRE, generando rilevanti risultati. In particolare ha prodotto importanti conoscenze anche nell'ambito della riprogrammazione delle cellule neuronali a partire da cellule staminali dei pazienti e nell'ambito di approcci terapeutici sperimentali in grado di aggredire selettivamente le cellule epilettogene nel tessuto cerebrale, sia con tecniche optogenetiche che di trasfezione.

Cosa è l'epilessia

È un disturbo estremamente eterogeneo con cause molteplici, caratterizzato dal ripetersi di sintomi o manifestazioni mentali o comportamentali involontarie dovute all'attivazione impropria di circuiti cerebrali. La sua incidenza è di poco meno dell'1% della popolazione. Più del 50% delle epilessie insorgono in età pediatrica e talvolta "ipotecano" seriamente lo sviluppo cerebrale del bambino nella sua crescita.

Le crisi epilettiche sono favorite da fattori che aumentano l'eccitabilità delle cellule nervose e ne abbassano la soglia di scarica spontanea. Esse possono verificarsi come conseguenza di una pura disfunzione di popolazioni neuronali, in assenza di ogni alterazione morfologica.

Tuttavia, in un ampio numero di casi, le crisi sono la conseguenza di un danno cerebrale recente o preesistente, accertato o presunto. Gli esami diagnostici fondamentali per i pazienti con epilessia includono l'elettroencefalogramma (EEG), le neuroimmagini, soprattutto la risonanza magnetica, e la

valutazione neuropsicologica.

La ricerca genetica nell'ambito dell'epilessia rappresenta al momento un'area di grande interesse sia per la diagnostica clinica sia per la comprensione dei meccanismi che la determinano. L'identificazione dei geni implicati nell'epilessia permette di conoscere meglio i meccanismi fisiopatologici, di elaborare modelli sperimentali e di orientare nuove strategie terapeutiche.