

PRIMO CONVEGNO NAZIONALE DEL CENTRO DI MEDICINA DI PRECISIONE – HEAL ITALIA PER LE MALATTIE RARE

www.ancona.centridimedicinadiprecisione.it

Responsabile scientifico
Prof. **Gianluca Moroncini**

UnivPM – Ancona
Aula Montessori
Facoltà di Medicina
e Chirurgia

venerdì 28 febbraio
14:30 → 18:30
sabato 1 marzo
09:00 → 13:00

Progetto "Health Extended ALLiance for Innovative Therapies, Advanced Lab-research,
and Integrated Approaches of Precision Medicine (HEAL ITALIA) Codice PE00000019,
CUP I33C22006900006 – finanziato dal PNRR M4C2 I1.3 – DD MUR 341 del 15/03/2022

Lo sviluppo di farmaci per le malattie rare – il POV del ricercatore

Francesca Granucci

Università degli Studi di Milano-Bicocca,
Dipartimento di biotecnologie e Bioscienze

SPOKE 5

PID and immune system rare diseases

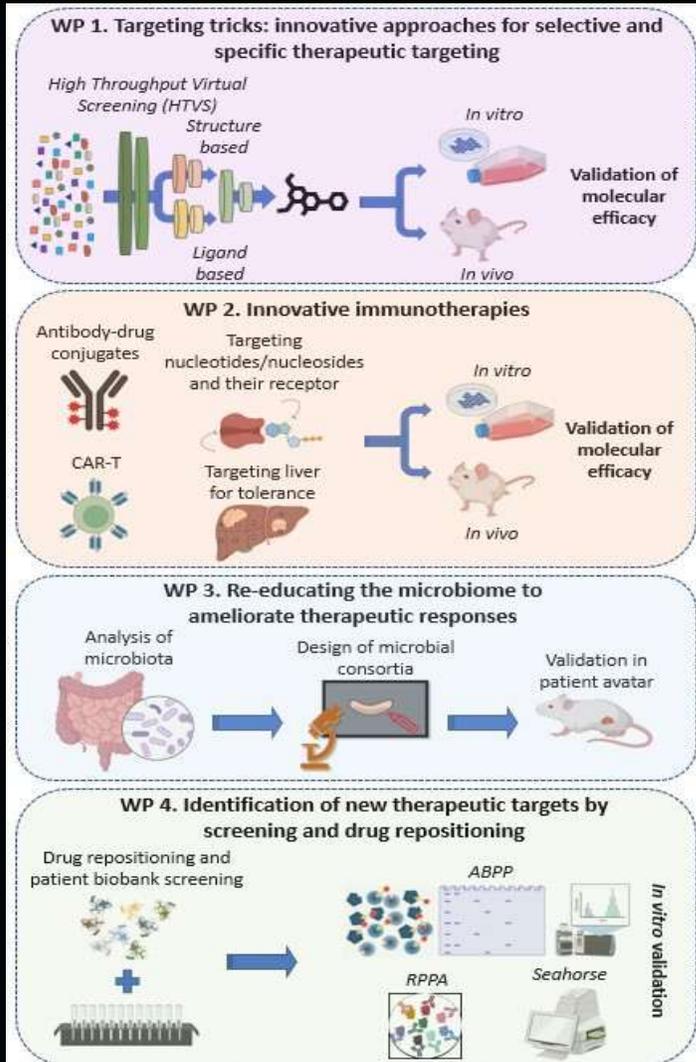
• heterogeneous disorders affecting the immune system, leading to:

• Recurrent infections Autoimmunity Lymphoproliferation Granulomatous process Atopy and malignancy

• Respiratory symptoms are the most common, but gastrointestinal (GI) complications are the second most affected system.

• GI symptoms vary across different types of PID and even among patients with the same diagnosis.

• Recent studies have highlighted liver-immune system interactions, particularly in primary immune deficiencies.



Introduzione alle malattie rare

Definizione UE di malattia rara: In Europa, una malattia è considerata rara se colpisce meno di 1 su 2.000 persone nella popolazione generale.

Incidenza globale: Le malattie rare colpiscono tra il 6% e l'8% della popolazione mondiale, rappresentando una sfida sanitaria significativa.

Varietà delle malattie rare: Le malattie rare coprono un ampio spettro, variando in sintomi e gravità, spesso coinvolgendo molteplici sistemi organici.

Impatto sulla salute pubblica: Queste patologie portano a un aumento dei costi sanitari e richiedono strategie di gestione più efficienti.

Statistiche UE: Circa 30 milioni di persone nell'UE sono affette da malattie rare, rendendo cruciale il coordinamento europeo per migliorare le terapie.

Complessità biologica e clinica delle malattie rare

Eterogeneità biologica complessa: La diversità genetica e fenotipica nelle malattie rare, come l'istiocitosi, complica l'identificazione dei meccanismi patologici.

Presentazioni cliniche variegate: L'ampia gamma di sintomi rende difficile la diagnosi e la gestione dell'istiocitosi e altre malattie rare.

Importanza scientifica: gli studi sui meccanismi alla base dei disordini delle malattie rare contribuiscono alla comprensione dei processi fisiologici

Sfide della ricerca sulle malattie rare

Finanziamento insufficiente: Le malattie rare ricevono finanziamenti molto inferiori rispetto alle patologie comuni, ostacolando il progresso nella ricerca.

Scarsità di campioni biologici: La disponibilità limitata di campioni biologici complica la conduzione e riproducibilità degli studi clinici nelle malattie rare.

Esiguità del numero di pazienti: Il ridotto numero di pazienti influisce negativamente sulla possibilità di condurre studi preclinici e clinici significativi per le malattie rare.

Necessità di finanziamenti per la ricerca sulle malattie rare

Necessità di finanziamenti mirati: L'acquisizione di fondi dedicati è cruciale per studiare meccanismi unici delle malattie rare e sviluppare trattamenti.

Supporto istituzionale essenziale: Il contributo di fondi pubblici e privati accelera la ricerca traslazionale, fondamentale per le terapie innovative.

Partnership pubblico-privato: Collaborazioni strategiche tra enti pubblici e aziende private potenziano l'allocazione efficace dei finanziamenti.

Sfide della ricerca

Scarsità di campioni biologici: La limitata disponibilità ostacola studi clinici cruciali per comprendere e trattare le malattie rare efficacemente.

Piccole coorti di pazienti: Il numero ridotto di pazienti compromette la validità statistica delle ricerche, rallentando l'avanzamento scientifico.

Importanza delle collaborazioni internazionali: Partnership globali consentono la condivisione di risorse, materiali, dati, accelerando lo sviluppo di nuove terapie.

Introduzione alle biobanche

Definizione di biobanca: Le biobanche sono infrastrutture dedicate alla raccolta, conservazione e gestione di campioni biologici per ricerca scientifica.

Ruolo cruciale nella ricerca: Forniscono accesso a materiali essenziali per studi traslazionali, migliorando conoscenza sulle malattie rare.

Supporto alle terapie personalizzate: Contribuiscono allo sviluppo di trattamenti mirati analizzando diversità genetica e biomarcatori specifici dei pazienti.



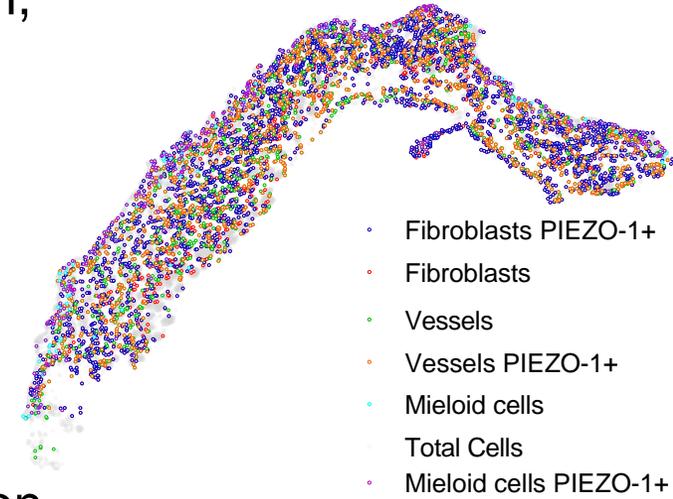
Importanza delle biobanche

Ottimizzazione della disponibilità: Le biobanche centralizzano campioni rari, consentono l'accessibilità a dati indispensabili per la ricerca, facilitando la ricerca transnazionale.

Analisi approfondite dei campioni: Consentono studi dettagliati di correlazione tra dati molecolari e fenotipici, stimolando scoperte terapeutiche innovative.

Accelerazione dell'innovazione terapeutica: L'integrazione di biobanche con **tecnologie avanzate** alla base di nuove soluzioni cliniche per malattie rare complesse.

Collaborazioni interdisciplinari (internazionali): Integrazione tra biologia cellulare e molecolare, genetica, clinica e **bioinformatica, accesso a strutture avanzate** per l'identificazione di biomarcatori ma anche meccanismi molecolari.



Istiocitosi a Cellule di Langerhans (LCH)

Definizione: Neoplasia mieloide infiammatoria rara causata da mutazioni somatiche “gain of function” nella via MAPK.

Epidemiologia: Colpisce prevalentemente i bambini.

Manifestazioni cliniche:

- Ampio spettro clinico, da lesioni singole indolenti e curabili a forme multisistemiche fatali.
- Tutte le lesioni sono istologicamente indistinguibili.

Localizzazione:

- Può svilupparsi in vari tessuti, più frequentemente in **pele e ossa**.

Caratteristiche istologiche:

- Accumulo di cellule simili a **cellule dendritiche (DC) CD1a⁺CD207⁺**.
- Infiltrato infiammatorio associato.

Impatto sulla qualità della vita: I sintomi cronici di LCH portano a dolore, disabilità e isolamento sociale



Meccanismo molecolare alla base di LCH

Le mutazioni gain of function della via delle MAPK rappresentano il
75% dei casi

Somatic mutations co-occurring with those in the MAPK pathway might
contribute to LCH pathogenesis and/or severity.

Il meccanismo patogenetico della LCH non chiaro

Collaboration with Metello Innocenti, Angelo Marzano

Ruolo del citoscheletro nella LCH

Il ruolo di DIAPH1: DIAPH1 è cruciale per la polimerizzazione dell'actina, facilitando la migrazione delle cellule grazie ai riarrangiamenti del citoscheletro.

Funzione di SOWAHC: SOWAHC interagisce con DIAPH1 stabilizzando le strutture dell'actina, essenziali nella regolazione della migrazione cellulare.

Regolazione migrazione-proliferazione: migrazione e proliferazione sono controregolate

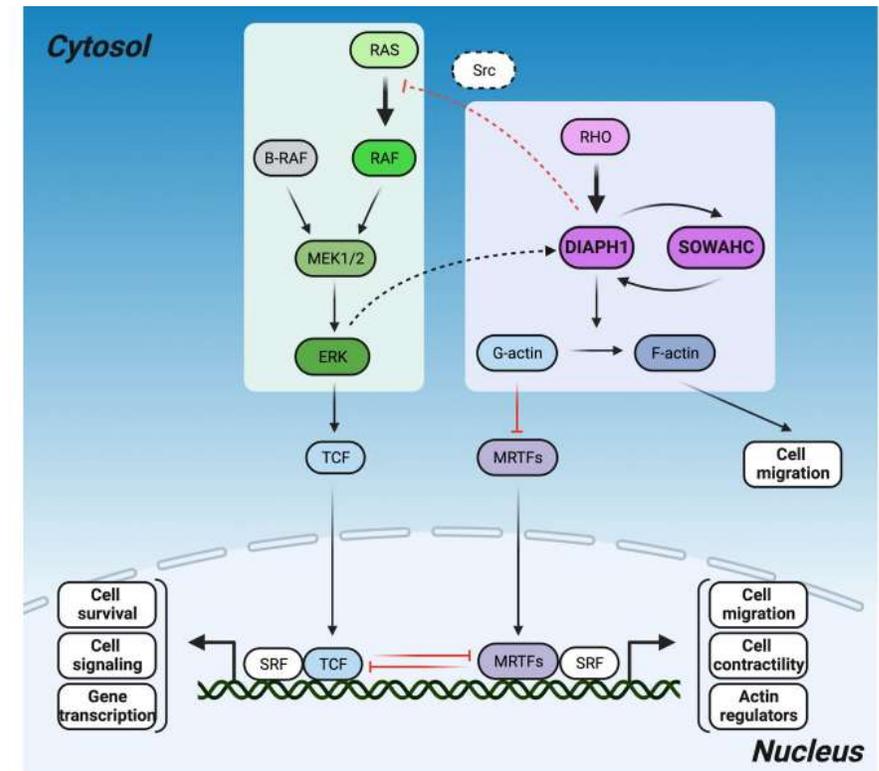
Collaboration with Metello Innocenti

Ipotesi dello studio sulla LCH

Interazione DIAPH1-SOWAHC: La stabilizzazione dell'interazione tra DIAPH1 e SOWAHC potrebbe regolare l'equilibrio tra sopravvivenza e migrazione delle cellule.

Influenza sulla segnalazione ERK: L'interazione DIAPH1-SOWAHC modula negativamente la via di ERK, cruciale nel determinare il destino cellulare nella LCH.

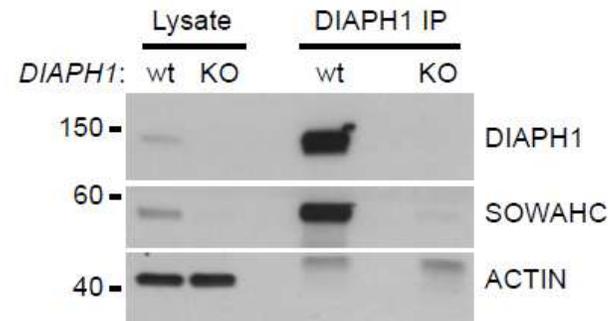
Conseguenze biologiche: Il complesso SOWAHC-DIAPH1 potrebbe favorire l'attivazione della trascrizione genica legata alla motilità e sopravvivenza cellulare mentre la downregolazione di SOWAHC-DIAPH1 favorirebbe la proliferazione



Collaboration with Metello Innocenti

Ipotesi dello studio sulla LCH

B

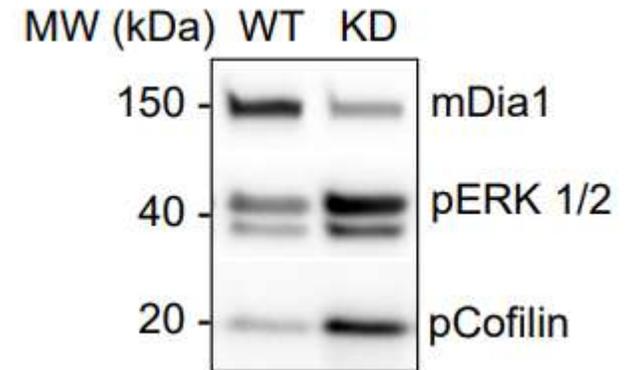
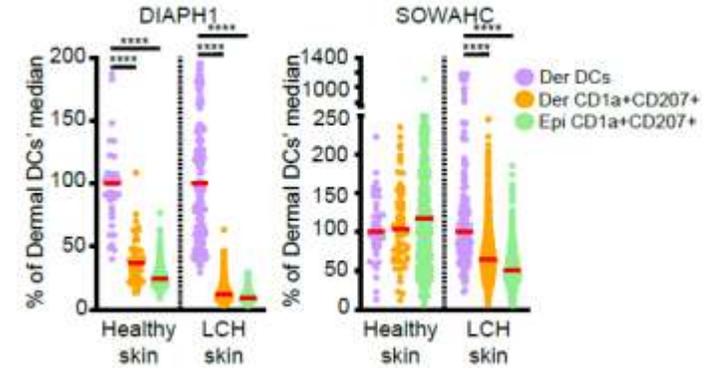
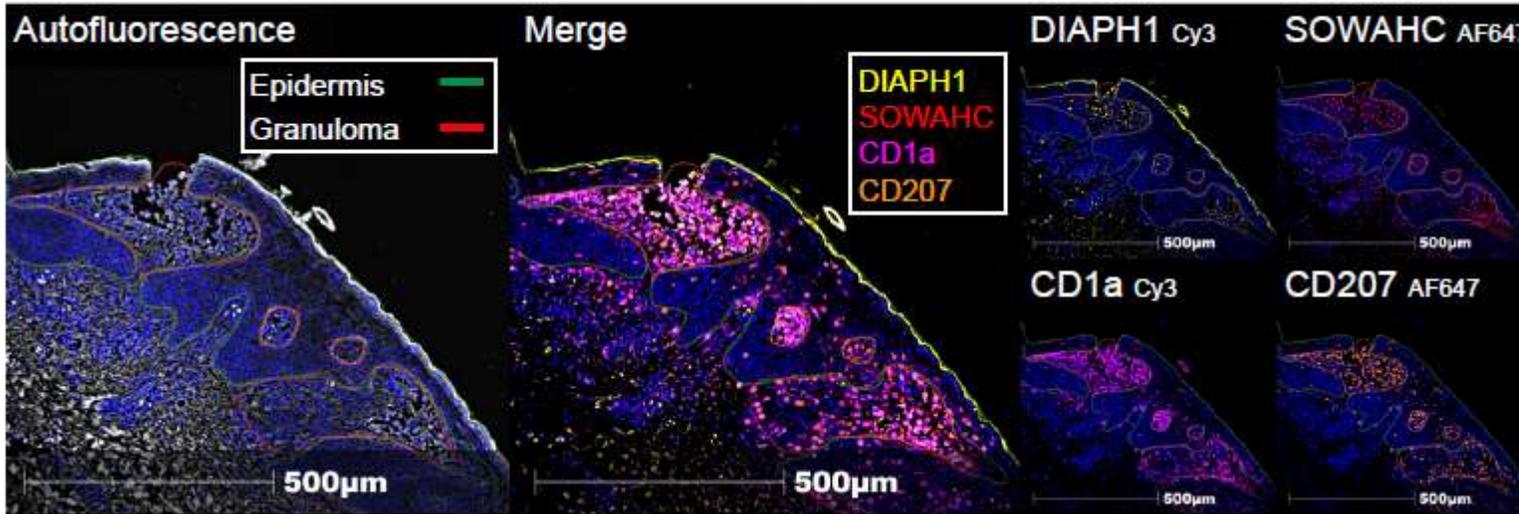


C



Collaboration with Metello Innocenti

Ipotesi dello studio sulla LCH



Collaboration with Metello Innocenti, Angelo Marzano

Bersagli terapeutici basati sul citoscheletro

Bersagli terapeutici potenziali: La regolazione dell'interazione tra DIAPH1 e SOWAHC può diventare un nuovo bersaglio per terapie mirate.

Strategie basate su inibitori: Sviluppare inibitori che regolino l'attività di polimerizzazione dell'actina potrebbe sopprimere le proliferazioni cellulari anomale.

Terapie personalizzate: Approcci mirati ai bersagli citoscheletrici potrebbero consentire trattamenti personalizzati per i pazienti LCH con mutazioni specifiche che riguardano la costituzione del citoscheletro di actina.

Collaboration with Metello Innocenti, Angelo Marzano

Conclusioni e prospettive future

Importanza delle biobanche

Collaborazioni multidisciplinari e internazionali

Continuità nei finanziamenti: per sostenere la ricerca pionieristica e investire in tecnologie avanzate

Collaborazione internazionale indispensabile: per coordinare risorse e competenze, disponibilità di campioni

Granucci's lab

Laura Marongiu, post doct
Giulia Stucchi, Post Doct
Giuseppe Rocca, PhD student
Anna Celant, PhD student
Stefano Cozzi, PhD student
Hasan Ayaz, PhD student
Marco Galli, graduate fellow
Maria Sonneckina, graduate student

Collaborators

Cornell University
Laura Santambrogio

Genmab, Belgium
Roberto Spreafico
University of Perugia
Francesca Fallarino

University of Milano-Bicocca

Metello Innocenti
Luca Nespoli
Diego Luigi Cortinovis
Marina Vai
Giberto Chirico
Davide Prospero
Rocco Piazza

University of Milano
Alessandra Polissi
Angelo Marzano

