TITOLO DEL PROGETTO
STUDIO POLIFUNZIONALE DI FARMACI IN GRADO DI CONTRASTARE GLI ASPETTI PROGERICO-LAMINOPATICI DELLA CELLULA

Acronimo: POLIFARM

Durata del progetto: 36 mesi

Progetto presentato il: 29/09/2021

Abstract
La sindrome progerica di Hutchinson-Gilford (HGPS) è una malattia rara su base genetica che provoca un invecchiamento accelerato dell'organismo, disturbi cardiovascolari, lipodistrofia, alopecia e osteolisi. La malattia è causata da una mutazione del gene *LMNA* che invece di produrre la proteina nucleare lamina A/C, produce una pre-lamina A mutata, chiamata progerina. La sindrome fa parte di un gruppo di malattie chiamate "Laminopatie" tutte causate da mutazioni del gene *LMNA*. Le Laminopatie, pur essendo diverse dal punto di vista clinico, hanno caratteristiche sintomatiche e biologiche comuni (es. disturbi cardiovascolari, lipodistrofia, limitazione del movimento articolare, alterazioni della morfologia e organizzazione del nucleo cellulare ecc). La condivisione di queste caratteristiche tra le varie forme induce a considerare vantaggioso un approccio allo studio in termini più generali, come un'unica malattia che colpisce meccanismi biologici basilari, con conseguenti sintomatologie distinte. Una cura definitiva per l'HGPS non è ancora stata trovata. Tentativi di terapia genica in modelli sperimentali si sono dimostrati ancora lontani da un eventuale trasferimento ai pazienti. I trattamenti farmacologici, che mirano alla minimizzazione dei sintomi, sono per ora più promettenti: è stata descritta una sperimentazione clinica, con risultati purtroppo non risolutivi, e sono riportati vari studi con diversi farmaci in vari modelli sperimentali con risultati relativamente buoni ma pur sempre parziali. Diviene quindi importante potere sperimentare nuovi farmaci e combinazioni di farmaci sia nuovi che già noti, su modelli cellulari derivati da pazienti.
Gli scopi di questo studio sono: 1) identificare la popolazione target degli interventi farmacologici e definirne le caratteristiche cliniche registrandole dalla diagnosi a tutti i successivi controlli clinici, anche allo scopo di definire la storia naturale delle singole laminopatie; 2) identificare farmaci dotati di efficacia e testare i farmaci, singolarmente e in forma combinata, su modelli cellulari e multicellulari in vitro derivati da pazienti e in parte già disponibili nella biobanca BioLaM coordinata dall'Istituto di Genetica Molecolare del CNR di Bologna; 3) correlare i dati ottenuti nei modelli cellulari ai dati clinici dei singoli pazienti, nei casi in cui questo sarà possibile, e ai dati clinici di ciascuna laminopatia; 4) identificare i biomarcatori di ciascuna laminopatia da utilizzarsi per il follow-up e i trial clinici.

Stefano Squarzoni (Coordinatore), IGM-CNR BOLOGNA

Gli obiettivi del progetto sono:
1. Raccogliere in un Registro Italiano delle Laminopatie i dati clinici dei pazienti affetti da progeria e da altre laminopatie
2. Identificare tramite "*data mining*" i farmaci con la maggiore probabilità di contrastare il fenotipo patologico delle cellule laminopatiche
3. Testare i farmaci selezionati in modelli cellulari e multicellulari derivati da pazienti
4. Definire una correlazione tra fenotipo clinico e fenotipo cellulare anche in relazione all'evoluzione della malattia; definire biomarcatori di laminopatia
5. Divulgare i risultati del progetto

RISULTATI ATTESI
I risultati attesi sono:
1: coordinamento delle attività di raccolta dati clinici e del materiale biologico; coordinamento dell'attività sperimentale.
2: istituzione di un registro italiano di pazienti laminopatici; disponibilità di informazioni cliniche per ulteriori studi
3: implementazione della biobanca BioLaM; disponibilità di campioni biologici per ulteriori studi
4: identificazione di un ampio pannello di combinazioni farmacologiche per applicazioni terapeutiche nella progeria di Hutchinson-Gilford e in altre laminopatie; acquisizione di nuove conoscenze dei meccanismi patogenetici;
5: Analisi statistica dei risultati
6: presentazione dati ad almeno 6 congressi e workshop, pubblicazione di nuovi dati nel sito web del Network Italiano Laminopatie, almeno due pubblicazioni scientifiche su riviste internazionali ad alto impatto, informazioni utili per pazienti e associazioni di pazienti da selezionare per i siti web delle associazioni.

Costo del progetto: **€ __50.000_**