Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità

Rendiconto di assegnazione risorse 5 per mille ANNO 2018 Contributo percepito € 26.302,92 in data 15/06/2020

Ente della Ricerca Sanitaria

Denominazione Ente: Fondazione Luigi Maria Monti - Istituto Dermopatico dell'Immacolata IRCCS

Codice Fiscale Ente: 97831400581
Sede legale: Via dei Monti di Creta 104, 00167 Roma
Indirizzo di posta elettronica dell'ente: dirscient@idi.it
Dati del rappresentante legale: P. Giuseppe Pusceddu

Num. Prog.	Titolo del progetto	Fondi 5 per mille assegnati al progetto	Costo complessivo del progetto	Data di inizio progetto	Durata prevista
1	Identificazione di biomarcatori predittivi di risposta terapeutica e/o di lungo sopravvivenza nella Sindrome di Sezary	**26.302,92**	**26.302,92**	01/09/2021	16 mesi

Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità

Rendiconto 5 per mille ANNO 2018
Contributo percepito € 26.302,92 in data 15/06/2020

Ente della Ricerca Sanitaria
Denominazione Ente: Fondazione Luigi Maria Monti
Istituto Dermopatico dell'Immacolata IRCCS
Codice fiscale: 97831400581
Sede legale: Via dei Monti di Creta 104, 00167 Roma
Indirizzo di posta elettronica dell'ente: dirscient@idi.it
Dati del rappresentante legale: P. Giuseppe Pusceddu

Titolo del progetto: Identificazione di biomarcatori predittivi di risposta terapeutica e/o di lungo sopravvivenza nella Sindrome di Sezary

Data di inizio progetto: 01/09/2021	**Data di fine progetto**: 31/12/2022
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 26.302,92	**Di cui:** **Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione:** € 0,00 **Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):** € 26.302,92

VOCI DI SPESA	Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	€ 0,00	€ 15.000,00
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	€ 0,00	€ 11.302,92
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)		
Elaborazione dati		
Spese amministrative		
Altro (indicare quali)		
TOTALE	€ 0,00	€ 26.302,92

Progetto finanziato con i fondi del 5 per mille per la ricerca sanitaria 2018

Finanziamento assegnato: € 26.302,92

Titolo progetto: Identificazione di biomarcatori predittivi di risposta terapeutica e/o di lungo sopravvivenza nella Sindrome di Sezary

Responsabile scientifico: Dott. Giandomenico Russo

Obiettivi:

La sindrome di Sezary (SS) è una variante rara e incurabile del linfoma cutaneo a cellule T (CTCL) caratterizzata dalla presenza di linfociti maligni nella pelle, nel sangue e nei linfonodi, dalla scarsa qualità della vita e prurito generalizzato. (Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. Blood. 2005;10:3768-85). Ad oggi, la SS rimane una malattia incurabile con bassi tassi di sopravvivenza globale (OS) a 5 anni che vanno dal 27% al 52%. Esiste comunque una percentuale di pazienti lungo sopravviventi che mostrano una OS di oltre 5 anni. (Scarisbrisck J. et al. Journal of clinical oncology: 2015;33(32):3766-73).

Nonostante nel recente passato siano stati effettuati molti studi "omici" su larga scala, nessuna reale classificazione genetica è stata proposta nei CTCLs, soprattutto nella sua forma più grave rappresentata dalla SS. La SS è influenzata da molti eventi genetici come variazioni del numero di copie (CNV), mutazioni e alterazioni cromosomiche che influenzano la segnalazione del recettore delle cellule T, molecole di co-stimolazione, PI3K, JAK/STAT, NF-kB, ciclo cellulare, apoptosi, fattori di trascrizione e modificatori epigenetici (Caprini E. et al. Cancer Research, 2009 Nov 1;69(21):8438-46) Choi J, et al. Nat Genet. 2015) (da Silva Almeida ACNat Genet. 2015 Dec;47(12):1465-70)

(Cristofoletti C. et al Leukemia. 2019 May;33(5):1231-1242). Sfortunatamente nessuna di queste variazioni è predittiva di sopravvivenza.

Poiché nella SS le cellule tumorali occupano in sincrono due distretti, quello cutaneo e quello del sangue, la raccolta seriata di campioni ematici è possibile e semplice In questo studio noi proponiamo di identificare e validare biomarcatori genetici su due coorti di pazienti con precise caratteristiche cliniche:

a) pazienti con campioni prelevati longitudinalmente (al baseline e durante la progressione tumorale) identificati come corto sopravviventi (OS-35 mesi) verso i lungo sopravviventi (0S-65 mesi) per poter identificare biomarcatori di progressione o di class-switching. Questo approccio potrebbe portare all'identificazione di biomarcatori di sopravvivenza e di nuovi target terapeutici da utilizzare sequenzialmente lungo il decorso clinico della malattia;
b) pazienti con campioni prelevati al baseline e sottoposti come primo trattamento terapeutico alla fotoferesi extracorporea (ECP). E' noto che in questi pazienti esistono “responders" e "non responders" così classificati in base al tempo intercorso tra il primo ciclo di ECP e la terapia alternativa successiva (time to next treatment, TTNT) (Campbell et al Cancers . 2020 Aug; 12(8): 2311.) (Gao C. et al Blood 2019 Oct 17;134(16):1346-1350) (Wilcox RA. Et al. Blood 2019, 134 816): 1275-1277).

In questo studio noi proponiamo di confrontare i campioni dei pazienti con un TTNT > 40 mesi con quelli derivati da pazienti con TTNT < 20 mesi. Questo approccio ha lo scopo di identificare biomarcatori predittivi di risposta alla ECP, la quale rappresenta il trattamento di prima linea per i CTCL. I campioni ematici, collezionati da linfociti circolanti nel sangue periferico, verranno raccolti e processati e le cellule tumorali riconosciute tramite anticorpi anti-CD3, anti-CD4 e per il riarrangiamento del TCR-Vß specifico per ogni paziente, verranno quindi purificati (FACS Melody Cell Sorter, Beckton Dickinson) e analizzati tramite tecniche di Next Generation Sequencing (NGS) per la identificazione di marcatori informativi. Tra le tecniche di NGS utilizzeremo principalmente tecniche analitiche del trascrittoma " full length" in grado di fornirci in contemporanea dati sul trascrittoma e dati genomici (mutazioni, delezioni, fusion transcripts). In caso necessario utilizzeremo altre tecnologie omiche come WGS, o pannelli "Cancer specific". Una volta identificati i biomarcatori rispetto comparando con analisi bionformatiche i dati provenienti dai gruppi di pazienti sopra menzionati, procederemo alla loro validazione con tecniche di genetica molecolare (RT-PCR, Digital PCR, Sanger sequencing) o biochimiche (western Blotting).

Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità

Rendiconto di assegnazione risorse 5 per mille ANNO 2019 Contributo percepito € 33.252,83 in data 30/09/2020

Ente della Ricerca Sanitaria

Denominazione Ente: Fondazione Luigi Maria Monti - Istituto Dermopatico dell'Immacolata IRCCS

Codice Fiscale Ente: 97831400581
Sede legale: Via dei Monti di Creta 104, 00167 Roma
Indirizzo di posta elettronica dell'ente: dirscient@idi.it
Dati del rappresentante legale: P. Giuseppe Pusceddu

Num. Prog.	Titolo del progetto	Fondi 5 per mille assegnati al progetto	Costo complessivo del progetto	Data di inizio progetto	Durata prevista
1	Analisi bioinformatica di dati NGS per la valutazione di polimorfismi genetici in pazienti affetti da psoriasi e di profili di espressione genica e epigenetica in pazienti con epidermolisi bullosa	**33.252,83**	**33.252,83**	**02/08/2021**	**18 mesi**

Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità

Rendiconto 5 per mille ANNO 2019
Contributo percepito € 33.252,83 in data 30/09/2020

Ente della Ricerca Sanitaria
Denominazione Ente: Fondazione Luigi Maria Monti
Istituto Dermopatico dell'Immacolata IRCCS
Codice fiscale: 97831400581
Sede legale: Via dei Monti di Creta 104, 00167 Roma
Indirizzo di posta elettronica dell'ente: dirscient@idi.it
Dati del rappresentante legale: P. Giuseppe Pusceddu

Titolo del progetto: Analisi bioinformatica di dati NGS per la valutazione di polimorfismi genetici in pazienti affetti da psoriasi e di profili di espressione genica e epigenetica in pazienti con epidermolisi bullosa

Data di inizio progetto: 02/08/2021	**Data di fine progetto**: 01/02/2023
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 33.252,83	**Di cui:** **Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione:** € 8.330,00 **Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):** € 21.670,00

VOCI DI SPESA	Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	€ 8.330,00	€ 21.670,00
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)		
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)		
Elaborazione dati		
Spese amministrative	€ 903,00	€ 2.349,00,83
Altro (indicare quali)		
TOTALE	€ 9.233,00	€ 24.019,83

Progetto finanziato con i fondi del 5 per mille per la ricerca sanitaria 2019

Finanziamento assegnato: € 33.252,83

Titolo progetto: Analisi bioinformatica di dati NGS per la valutazione di polimorfismi genetici in pazienti affetti da psoriasi e di profili di espressione genica e epigenetica in pazienti con epidermolisi bullosa

Responsabile scientifico: Dott.ssa Cristina Albanesi

Obiettivi:

L'implementazione della bioinformatica clinica all'IDI-IRCCS ha permesso negli scorsi anni di sistematizzare la massa dei dati derivati dalle analisi "omiche", sia di natura genetica ed epigenetica che di trascrittomica, e di estrapolarne informazioni decisive per l'approccio clinico e terapeutico dei pazienti con patologie dermatologiche immuno-mediate, quali la psoriasi e l'idrosadenite suppurativa, e con malattie cutanee rare e complesse, quali l'epidermolisi bullosa (EB). A tal riguardo, sono stati processati, conservati e analizzati un'enorme mole di dati provenienti da analisi condotte tramite la tecnologia NGS (Next Generation Sequencing) di campioni biologici umani, fondamentali per la ricerca traslazionale e la diagnostica molecolare. Tali analisi NGS sono state rese possibili nel nostro Istituto grazie all'acquisizione di nuove piattaforme NGS e di personale bioinformatico altamente qualificato, come è in parte anche avvenuto in molti Centri di Medicina traslazionale.

Scopo di questo progetto è quello di garantire all'IDI-IRCCS una continuità delle attività bioinformatiche cliniche a supporto di quei progetti di ricerca che ne prevedono l'impiego. Tra queste si contemplano:

1. Lo studio di biomarcatori molecolari per il trattamento farmacologico personalizzato dei pazienti affetti da psoriasi.
2. Lo studio del profilo epigenetico e di espressione (metiloma/modificazioni istoniche/RNA-seq) in cellule e/o cute da pazienti con EB o da campioni biologici prelevati da modelli animali di malattia (epidermolisi bollosa distrofica).

Il sotto-progetto 1 intende identificare quelle varianti polimorfiche o quegli SNPs presenti in geni predisponenti alla psoriasi, in particolare nel locus di suscettibilità alla psoriasi PSORS1, la cui presenza/assenza sia predittiva per la risposta dei pazienti a trattamenti farmacologici di ultima generazione. Questi ultimi includono la terapia mirata a bloccare gli effetti dell'IL-23 tramite inibizione della subunità p19. Gli anti-IL-23 oggetto dello studio di farmacogenomica saranno il guselkumab e risankizumab, due farmaci estremamente efficaci nei pazienti affetti da psoriasi, ma a cui comunque non rispondono in modo sostanziale tutti i pazienti, specialmente dopo il trattamento a lungo termine. Il sotto-progetto 1 intende pure continuare l'analisi sulla popolazione di pazienti psoriasici trattati con secukinumab, che nell'ultimo anno è stata ampliata di ulteriori 55 soggetti e che è stata trattata farmacologicamente per un ulteriore anno (tempo di osservazione: fino a 3 anni).

Il sotto-progetto 2 prevede la caratterizzazione del profilo di modificazioni epigenetiche (metiloma e acetilazione istonica) che modulano l'espressione genica e la gravità del fenotipo dell'epidermolisi bollosa distrofica recessiva (EBDR). E' noto infatti che in questa malattia una variabilità intra- e inter-familiare del fenotipo esiste addirittura tra gemelli monozigoti.
Si possono evidenziare i seguenti obiettivi specifici nel corso del progetto:
1. Condurre l'analisi bioinformatica dei dati NGS finalizzati all'identificazione dei polimorfismi genetici nelle popolazioni di pazienti psoriasici, trattati con il secukinumab o con gli anti-IL-23p19 guselkumab e risankizumab. In tal modo, sarà identificato lo stato di omozigosi/eterozigosi o l'assenza degli SNP nel DNA dei pazienti. Nell'analisi, sarà valutato lo stato di un pannello di polimorfismi comprendente circa 450 polimorfismi relativi prevalentemente al locus PSORS1.
2. Condurre l'analisi dei profili di geni differenzialmente metilati presente nei fibroblasti dermici dei gemelli monozigoti con fenotipo EBDR discordante. Tale analisi è stata preceduta dall'analisi del trascrittoma espresso da queste cellule. I geni differenzialmente espressi verranno correlati a quelli differenzialmente metilati tramite software bioinformatici. L'espressione dei geni verrà messa in relazione con lo stato di metilazione delle loro sequenze promotore.