



Progetto #DigiRARE

Il progetto #DigiRARE, proposto dal laboratorio di Genetica Medica (Prof.ssa Gervasini), Dipartimento di Scienze della Salute dell'Università degli Studi di Milano nasce come prima esperienza di campagna di raccolta fondi (crowdfunding) per raccogliere finanziamenti di ricerca per gli studi sulla sindrome di Rubinstein-Taybi.

La campagna si inserisce nel progetto "TIM withyouwedo" che seleziona la proposta e permette 5 mesi di campagna pubblicitaria su diversi canali di comunicazione e l'apertura della raccolta fondi, gestita dall'Associazione RTS una vita speciale ONLUS.

Dal novembre 2016 all'aprile 2017 vengono raccolti 30.991€ grazie a 127 donazioni di benefattori da tutta Italia.

Oltre ai fondi raccolti, la campagna offre numerose occasioni di visibilità sulla sindrome, sulle attività dell'Associazione e sugli studi di ricerca. Il lancio della campagna avviene in radio (RTL105) a cui seguono alcuni slogan pubblicitari radiofonici per Virgin Italia e RadioMontecarlo nel dicembre 2016. Seguono altre interviste radiofoniche e pubblicazioni su giornali locali (giornale di zona Quattro di Milano) e canali social (e.g. YouTube, [ww.emiliaromagnamamma.it](http://www.emiliaromagnamamma.it)). Il 28 febbraio 2017 la Presidente dell'Associazione, Sig.ra Pizzato e la Prof.ssa Gervasini sono invitate e partecipano al programma televisivo BuongiornoRegioneLombardia (contattato dalla Prof.ssa Gervasini in occasione della giornata delle malattie rare).

A seguito della raccolta fondi l'Associazione RTS mette disposizione del laboratorio di Genetica Medica (Prof.ssa Gervasini), Dipartimento di Scienze della Salute dell'Università degli Studi di Milano la quota di 25.000€ per istituire una borsa di studio giovani promettenti della durata di 18 mesi (febbraio 2018-luglio 2019) per lo svolgimento di studi di ricerca per la sindrome di Rubinstein-Taybi. Il concorso viene vinto dalla dott.ssa Di Fede. Durante il periodo della borsa di studio vengono svolti principalmente due progetti.

Il primo riguarda la ricerca di nuovi geni o nuovi varianti causative nei soggetti RSTS negativi per mutazioni dei geni noti *CREBBP* o *EP300* mediante analisi di sequenziamento di nuova generazione. Lo studio mostra per alcune persone con diagnosi RSTS la presenza di mutazioni del gene *KMT2A* che è associato alla sindrome di Wiedemann-Steiner (una malattia genetica rara molto simile alla Rubinstein-Taybi) e che fa parte di un gruppo di malattie chiamate cromatinopatie a cui appartiene anche la sindrome di Rubinstein-Taybi. Questi risultati suggeriscono come sia possibile che mutazioni del gene *KMT2A* possano dar luogo a manifestazioni cliniche simili e condivise tra diverse cromatinopatie.

Il secondo progetto (proseguito poi successivamente sempre dalla dott.ssa Di Fede, vincitrice di una borsa di studio ministeriale nell'ambito del corso di Dottorato in Medicina Traslazionale dell'Università degli Studi di Milano) riguarda lo studio degli effetti delle mutazioni dei geni *CREBBP* ed *EP300* a livello di modificazioni molecolari e cellulari. Gli studi sono volti a valutare l'effetto delle mutazioni sull'acetilazione istonica (un meccanismo epigenetico che regola l'espressione di altri geni) su un modello *in vitro* ovvero su linee cellulari ottenute da campioni biologici delle persone con RSTS. Gli studi mostrano un'alterazione dell'acetilazione istonica nelle linee cellulari RSTS (rispetto a linee cellulari di donatori sani) e che l'utilizzo di molecole con funzione di inibitori delle deacetilasi (che hanno funzione opposta all'acetilazione) può determinare un recupero dell'alterazione iniziale sulle linee cellulari RSTS.



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

Dipartimento di Scienze della Salute

I risultati dello studio sono stati presentati al Convegno RTS 2019 e 2022.

Il progetto è stato approvato dal Comitato Etico dell'Università degli Studi di Milano (Comitato Etico number 99/20). I costi di svolgimento del progetto (acquisto reagenti, plastiche monouso, costi di sequenziamento, etc) sono stati sostenuti da fondi di ricerca intramurali (Linea 2 dell'Università degli Studi di Milano).

I risultati sono stati pubblicati come articoli scientifici dal titolo "Expanding the phenotype associated to KMT2A variants: overlapping clinical signs between Wiedemann–Steiner and Rubinstein–Taybi syndromes" di Di Fede et al. *European Journal of Human Genetics* <https://doi.org/10.1038/s41431-020-0679-8> e "Insights into the Role of the Microbiota and of Short-Chain Fatty Acids in Rubinstein–Taybi Syndrome" di Di Fede et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 3621. <https://doi.org/10.3390/ijms22073621>

Milano, 12 novembre 2022

Cristina Gervasini