

Research project: From a worldwide registry to artificial intelligence to unravel the clinical maze of mitochondrial diseases

Background

Le malattie mitocondriali primarie sono un gruppo estremamente eterogeneo di malattie neurodegenerative rare che colpiscono 1/4300 nati vivi e sono caratterizzate, principalmente, da una disfunzione della fosforilazione ossidativa (OXPHOS).

Esse si caratterizzano per una notevole variabilità clinica e una grande complessità genetica. Dal punto di vista clinico le malattie mitocondriali possono essere tessuto specifiche oppure dare un interessamento multi-sistemico, progressivo, soprattutto a carico di tessuti e/o organi ad alto fabbisogno energetico come il cervello, il muscolo scheletrico, il cuore, il rene, i nervi periferici. Dal punto di vista genetico le malattie mitocondriali possono essere dovute a mutazioni del DNA mitocondriale, a trasmissione matrilineare, o a mutazioni in geni nucleari, a trasmissione mendeliana. I geni nucleari responsabili di malattie mitocondriali ad oggi noti sono numerosi e coinvolti in diverse funzioni tra cui la sintesi di proteine della catena respiratoria mitocondriale, proteine che regolano la biogenesi mitocondriale (tra cui quelle che regolano i meccanismi di fissione/fusione dei mitocondri), proteine che regolano la replicazione del DNA mitocondriale, e molti altri ancora (1).

Poco si sa della storia naturale delle malattie mitocondriali anche a causa della scarsa correlazione genotipo/fenotipo: uno stesso difetto genetico può dare origine a fenotipi molto diversi e fenotipi simili possono essere prodotti da mutazioni in geni diversi (2).

Diversi sono i fattori ipotizzati alla base dell'eterogeneità fenotipica e della mancata correlazione genotipo/fenotipo in queste malattie tra cui i livelli di DNA mutante (eteroplasmia) e la distribuzione del mutante nei diversi tessuti ma anche fattori ambientali e fattori genetici secondari che potrebbero agire come modificatori del fenotipo. Il recente sviluppo delle omiche mira a identificare, in questi pazienti, questi fattori genetici secondari (3).

La scarsa conoscenza della storia naturale di queste malattie costituisce, inoltre, uno dei principali ostacoli alla messa a punto di strategie terapeutiche efficaci e alla identificazione di specifiche misure di outcomes per i trials clinici (4).

Al fine di permettere studi su larga scala, multicentrici, su questo eterogeneo gruppo di malattie rare da alcuni anni è stato costituito un registro internazionale delle malattie mitocondriali denominato Genomit.

Lo scopo del registro è quello di diventare il più grosso repository dei dati clinici, genetici, laboratoristici e strumentali di tutti i pazienti con malattie mitocondriali seguiti dai centri partecipanti e di come essi si modificano nel tempo (<https://genomit.eu>)

L'analisi di questi dati mediante l'utilizzo di metodiche di intelligenza artificiale e "machine learning" potrebbe permettere lo sviluppo di algoritmi e modelli in grado di caratterizzare e predire la correlazione tra specifici biomarcatori e la progressione di malattia e, in generale, di ottimizzare le procedure cliniche o l'identificazione di specifici gruppi omogenei di pazienti per ottimizzare i trials clinici (5).

Scopo del progetto:

- 1) Creazione di un database di laboratorio comprensivo di tutta la casistica dei pazienti affetti da malattia mitocondriale con diagnosi molecolare definita e non definita (si stimano circa 500 pazienti)
- 2) Popolamento del registro Genomit con i dati clinici, genetici, laboratoristici e strumentali dei pazienti identificati
- 3) Utilizzo dei dati per analisi di intelligenza artificiale

Piano formativo dell'assegnista

In relazione al progetto di ricerca il piano di formazione permetterà all'assegnista di acquisire conoscenze scientifiche in un ambito multidisciplinare che comprende la medicina mitocondriale, la genetica, le analisi omiche e lo sviluppo di modelli predittivi

Specificamente il piano di formazione prevede che il candidato acquisisca:

- conoscenze cliniche e biologiche sulle malattie mitocondriali.
- conoscenze sulla gestione e utilizzo di dataset complessi
- conoscenze sullo sviluppo di algoritmi predittivi basati su analisi di intelligenza artificiale

Bibliografia:

- 1) La Morgia C, Maresca A, Caporali L, Valentino ML, Carelli V. Mitochondrial diseases in adults. *J Intern Med.* Jun 1;287(6):592–608 (2020)
- 2) DiMauro, S., Schon, E. A., Carelli, V. & Hirano, M. The clinical maze of mitochondrial neurology. *Nature Reviews Neurology* vol. 9 429–444 (2013).
- 3) Ng, Y. S. et al. Mitochondrial disease in adults: recent advances and future promise. *Lancet Neurol.* 20, 573–584 (2021).
- 4) Mancuso, M. et al. International Workshop:: Outcome measures and clinical trial readiness in primary mitochondrial myopathies in children and adults. Consensus recommendations. 16–18 November 2016, Rome, Italy. in *Neuromuscular Disorders*. doi:10.1016/j.nmd.2017.08.006 (2017)
- 5) Wang, F., Casalino, L. P. & Khullar, D. Deep Learning in Medicine—Promise, Progress, and Challenges. *JAMA Intern. Med.* 179, 293–294 (2019).