



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

Fondi 5 per mille ANNO 2018  
Abstract ed elenco pubblicazioni scientifiche

Ente della Ricerca Sanitaria Denominazione Ente: Fondazione Telethon  
Codice fiscale: 04879781005  
Sede legale: Via Varese 16b – 00185 Roma  
Indirizzo di posta elettronica dell'ente: direzione.generale@telethon.legalmail.it  
Dati del rappresentante legale delegato: Omero Toso – Vice presidente

Titolo del progetto: TTEBE0616TT - Use of MSC to optimize transplantation outcome of gene edited-HSC

La terapia genica ex vivo con cellule staminali ematopoietiche (HSPC) è diventata recentemente un’opzione terapeutica per diverse malattie genetiche rare. Allo stesso tempo lo sviluppo di approcci di terapia genica basati sull’editing genetico, come CRISPR-Cas9, che hanno l’obiettivo di effettuare una correzione specifica del gene minimizzando i rischi di mutagenesi inserzionale, stanno entrando in clinica e potranno diventare nel futuro a breve termine un’opportunità terapeutica per i pazienti affetti da malattie genetiche rare. Nonostante ciò, l’efficienza dell’Homology-Directed Repair (HDR) basata sul gene editing rimane limitata nelle cellule staminali ematopoietiche dotate di potere di ripopolamento a lungo termine a causa della bassa efficienza della ricombinazione omologa e dell’induzione di risposta cellulare che altera le capacità proliferative delle cellule editate. Ciò limita il numero delle HSPC editate e capaci di ripopolamento a lungo termine disponibili per il trapianto e ciò potrebbe essere responsabile di ritardato o mancato attecchimento nei pazienti trattati.

Sulla base di queste premesse e con l’obiettivo di sfruttare appieno il potenziale terapeutico dell’editing genetico, abbiamo sviluppato un approccio basato sulla co-coltura ex-vivo di cellule stromali mesenchimali (MSC) e HsPC editate con l’obiettivo di migliorare l’outcome del trapianto con HSPC sottoposte a gene editing con CRISPR-Cas9.

I risultati finora ottenuti dimostrano che le MSC sono in grado di favorire l’espansione ex-vivo delle HSPC editate derivate dal sangue placentare e di attenuare la perdita del subset di HSPC capaci di ripopolare il ricevente; ciò si traduce in un miglioramento dell’outcome del trapianto. Dal punto di vista meccanicistico, i nostri risultati dimostrano la capacità delle MSC di ridurre il blocco proliferativo associato all’induzione di ‘DNA damage response (DDR)’ che viene provocato dalle procedure di editing genetico. Di conseguenza questo effetto ha favorito la proliferazione delle HSPC editate, mantenendone però il sottotipo di HSPC caratterizzate da un fenotipo più primitivo.

Prodotti della Ricerca (correlati al progetto):  
**Elenco pubblicazioni su riviste indicizzate**

Tucci F, Frittoli M, Barzaghi F, Calbi V, Migliavacca M, Ferrua F, Fumagalli F, Lorioli L, Castagnaro L, Facchini M, Fossati C, Zancan S, Massariello P, Manfredini M, Consiglieri G, Canarutto D, Recupero S, Calzatini F, Casiraghi M, Darin S, Antonioli G, Miniero R, Fiori R, Silvani P, Zambelli M, Markt S, Gattillo S, Milani R, Santoleri L, Ciceri F, Biffi A, Cicalese MP, Bernardo ME, Aiuti A. Bone marrow harvesting from paediatric patients undergoing haematopoietic stem cell gene therapy. *Bone Marrow Transplant*. 2019

Squeri G, Passerini L, Ferro F, Laudisa C, Tomasoni D, Deodato F, Donati MA, Gasperini S, Aiuti A, **Bernardo ME**, Gentner B, Naldini L, Annoni A, Biffi A, Gregori S. Targeting a Pre-existing Anti-transgene T Cell Response for Effective Gene Therapy of MPS-I in the Mouse Model of the Disease. *Mol Ther*. 2019

Ferrua F, Cicalese MP, Galimberti S, Giannelli S, Dionisio F, Barzaghi F, Migliavacca M, Bernardo ME, Calbi V, Assanelli AA, Facchini M, Fossati C, Albertazzi E, Scaramuzza S, Brigida I, Scala S, Basso-Ricci L, Pajno R, Casiraghi M, Canarutto D, Salerio FA, Albert MH, Bartoli A, Wolf HM, Fiori R, Silvani P, Gattillo S, Villa A, Biasco L, Dott C, Culme-Seymour EJ, van Rossem K, Atkinson G, Valsecchi MG, Roncarolo MG, Ciceri F, Naldini L, Aiuti A. Lentiviral haemopoietic stem/progenitor cell gene therapy for treatment of Wiskott-Aldrich syndrome: interim results of a non-randomised, open-label, phase 1/2 clinical study. *Lancet Haematol*. 2019

Sereni L, Castiello MC, Di Silvestre D, Della Valle P, Brombin C, Ferrua F, Cicalese MP, Pozzi L, Migliavacca M, Bernardo ME, Pignata C, Farah R, Notarangelo LD, Marcus N, Cattaneo L, Spinelli M, Giannelli S, Bosticardo M, van Rossem K, D'Angelo A, Aiuti A, Mauri P, Villa A. Lentiviral gene therapy corrects platelet phenotype and function in patients with Wiskott-Aldrich syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2019

Crippa S, Rossella V, Aprile A, Silvestri L, Ravis S, Scaramuzza S, Pirroni S, Avanzini MA, Basso-Ricci L, Hernandez RJ, Zecca M, Markt S, Ciceri F, Aiuti A, Ferrari G, Bernardo ME. Bone marrow stromal cells from  $\beta$ -thalassemia patients have impaired hematopoietic supportive capacity. *J Clin Invest*. 2019

Gnani D, Crippa S, Della Volpe L, Rossella V, Conti A, Lettera E, Ravis S, Ometti M, Frascini G, Bernardo ME,\* Di Micco R.\* An early-senescence state in aged mesenchymal stromal cells contributes to hematopoietic stem and progenitor cell clonogenic impairment through the activation of a pro-inflammatory program. *Aging Cell*. 2019

Neonatal umbilical cord blood transplantation halts skeletal disease progression in the murine model of MPS-I. Azario, I; Pievani, A; Del Priore, F; Antolini, L; Santi, L; Corsi, A; Cardinale, L; Sawamoto, K; Kubaski, F; Gentner, B; Bernardo, ME; Valsecchi, MG; Riminucci, M; Tomatsu, S; Aiuti, A; Biondi, A; Serafini, M. *Scientific Reports*, 2017

Biological and functional characterization of bone marrow-derived mesenchymal stromal cells from patients affected by primary immunodeficiency. Starc, N; Ingo, D; Conforti, A; Rossella, V; Tomao, L; Pitisci, A; De Mattia, F; Brigida, I; Algeri, M; Montanari, M; Palumbo, G; Merli, P; Rossi, P; Aiuti, A; Locatelli, F; Bernardo, ME. *Scientific Reports*, 2017

Mesenchymal Stromal Cells: Role in the BM Niche and in the Support of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Crippa, S; Bernardo, ME. *Hemasphere*, 2018

Manufacturing Mesenchymal Stromal Cells for the Treatment of Graft-versus-Host Disease: A Survey among Centers Affiliated with the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Trento, C; Bernardo, ME; Nagler, A; Kuci, S; Bornhauser, M; Kohl, U; Strunk, D; Galleu, A; Sanchez-Guijo, F; Gaipa, G; Introna, M; Bukauskas, A; Le Blanc, K; Apperley, J; Roelofs, H; Van Campenhout, A; Beguin, Y; Kuball, J; Lazzari, L; Avanzini, MA; Fibbe, W; Chabannon, C; Bonini, C; Dazzi, F. *Biology Of Blood And Marrow Transplantation*, 2018

Hematopoietic stem cell gene therapy for the cure of blood diseases: primary immunodeficiencies. Cifaldi, C; Ferrua, F; Aiuti, A; Cancrini, C. *Rendiconti Lincei-scienze Fisiche E Naturali*, 2018

An early-senescence state in aged mesenchymal stromal cells contributes to hematopoietic stem and progenitor cell clonogenic impairment through the activation of a pro-inflammatory program. Gnani, D; Crippa, S; della Volpe, L; Rossella, V; Conti, A; Lettera, E; Ravis, S; Ometti, M; Frascini, G; Bernardo, ME; Di Micco, R. *Aging Cell*, 2019

Eomesodermin controls a unique differentiation program in human IL-10 and IFN-gamma coproducing regulatory T cells. Guarin, P; Maglie, S; De Simone, M; Haringer, B; Vasco, C; Ranzani, V; Bosotti, R; Noddings, JS; Larghi, P;

Facciotti, F; Sarnicola, ML; Martinovic, M; Crosti, M; Moro, M; Rossi, RL; Bernardo, ME; Caprioli, F; Locatelli, F; Rossetti, G; Abrignani, S; Pagani, M; Geginat, J. European Journal Of Immunology, 2019

Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Mucopolysaccharidoses: Past, Present, and Future. Madeleine Taylor, Shaukat Khan, Molly Stapleton, Jianmin Wang, Jing Chen, Robert Wynn, Hiromasa Yabe, Yasutsugu Chinen, Jaap Jan Boelens, Robert W Mason, Francyne Kubaski, Dafne D G Horovitz, Anneliese L Barth, Marta Serafini, Maria Ester Bernardo, Hironori Kobayashi, Kenji E Orii, Yasuyuki Suzuki, Tadao Orii, Shunji Tomatsu. Biol Blood Marrow Transplant, 2019

COVID-19 - Impact on Childhood Haematology Patients. Wolfs, TFW; Attarbaschi, A; Balduzzi, A; Bernardo, ME; Bomken, S; Borkhardt, A; Bourquin, JP; Dufour, C; Gennery, A; Grainger, J; Hasle, H; Hrusak, O; Izraeli, S; Mechinaud, F; Trka, J; Vormoor, J. Hemasphere, 2020

Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stromal Cells: A Novel Target to Optimize Hematopoietic Stem Cell Transplantation Protocols in Hematological Malignancies and Rare Genetic Disorders. Crippa, S; Santi, L; Bosotti, R; Porro, G; Bernardo, ME. Journal Of Clinical Medicine, 2020

Canarutto, D; Tucci, F; Gattillo, S; Zambelli, M; Calbi, V; Gentner, B; Ferrua, F; Markt, S; Migliavacca, M; Barzaghi, F; Consiglieri, G; Gallo, V; Fumagalli, F; Massariello, P; Parisi, C; Viarengo, G; Albertazzi, E; Silvani, P; Milani, R; Santoleri, L; Ciceri, F; Cicalese, MP; Bernardo, ME; Aiuti, A. Mol. Ther. -Methods Clin. Dev. 2021

Role of ex vivo Expanded Mesenchymal Stromal Cells in Determining Hematopoietic Stem Cell Transplantation Outcome. Crippa, S; Santi, L; Berti, M; De Ponti, G; Bernardo, ME. Front. Cell. Dev. Biol. 2021

Data 24/02/2022

Il Responsabile del Progetto (Maria Ester Bernardo)

Il Legale Rappresentante delegato



Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante delegato



Firmato digitalmente da:

TOSO OMERO

Firmato il 24/03/2022 16:35

Seriale Certificato: 1268674

Valido dal 16/03/2022 al 16/03/2025

InfoCamere Qualified Electronic Signature CA



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

Fondi 5 per mille ANNO 2018  
Abstract ed elenco pubblicazioni scientifiche

Ente della Ricerca Sanitaria Denominazione Ente: Fondazione Telethon  
Codice fiscale: 04879781005  
Sede legale: Via Varese 16b – 00185 Roma  
Indirizzo di posta elettronica dell'ente: direzione.generale@telethon.legalmail.it  
Dati del rappresentante legale delegato: Omero Toso – Vice presidente

Titolo del progetto: TTEMG0316TT - Innovative strategies to promote Ag-specific tolerance

**Abstract dei risultati ottenuti:**

Nell’ambito di questo progetto, l’obiettivo principale prevedere di generare il prodotto ideale per approcci (pre)clinici di terapia adottiva personalizzata da utilizzarsi in contesti autoimmuni: linfociti T regolatori antigene-specifici.

In quest’anno di esperimenti abbiamo utilizzato una linea di cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC) derivate da cellule T, generata nel laboratorio della Dr. Henckaerts (King’s college, Londra). Essendo stata generata a partire da linfociti T maturi, questa linea di iPSC consente di generare linfociti T omogenee che abbiano tutte lo stesso specifico riarrangiamento. Le cellule T derivate da queste specifiche iPSC costituiscono il punto di partenza per la generazione di linfociti T regolatori.

Abbiamo differenziato questa linea secondo i nostri protocolli per la generazione di cellule T a partire da cellule pluripotenti embrionali. Nonostante la differenziazione in senso linfoide di queste cellule iPSC non risulti delle più efficienti, siamo stati in grado di ottenere linfociti T. In particolare, queste cellule sembrano mostrate lo stesso tipo di riarrangiamento come previsto.

Una volta ottenuti, questi linfociti T con riarrangiamento antigene-specifico sono stati coltivati in condizioni che permettono di differenziare in linfociti T primari in cellule T regolatorie in vitro. Purtroppo, nessuno dei protocolli utilizzati ha permesso di indurre l’espressione dei marker tipici dei linfociti regolatori.

In esperimenti paralleli, abbiamo provato a sovra-esprimere FOXP1, il fattore trascrizione che regola l’identità delle cellule T regolatorie e responsabile dello sviluppo di questo particolare lignaggio ematopoietico. Mentre i linfociti T derivati dalle iPSC se esposte al vettore controllo non mostravano segni di sofferenza cellulare e continuavano a proliferare, quelle trasdotte col vettore FOXP1, andavano incontro ad apoptosi. Dalla combinazione dei risultati di questi esperimenti paralleli, abbiamo dedotto che il nostro protocollo di differenziamento è in grado di generare un sottotipo di linfociti T refrattari all’induzione di un fenotipo regolatorio.

Nuovi protocolli per la generazione di differenti tipi linfocitari di tipo T dovranno essere sviluppati per portare a termine l’obiettivo del progetto.

Prodotti della Ricerca (correlati al progetto):

**Elenco pubblicazioni su riviste indicizzate**

Retrieval of vector integration sites from cell-free DNA. Cesana D, Calabria A, Rudilosso L, Gallina P, Benedicenti F, Spinozzi G, Schirotti G, Magnani A, Acquati S, Fumagalli F, Calbi V, Witzel M, Bushman FD, Cantore A, Genovese P, Klein C, Fischer A, Cavazzana M, Six E, Aiuti A, Naldini L, Montini E. Nat Med, 2021

Data 24/02/2022

Il Responsabile del Progetto (Andrea Ditadi)



Il Legale Rappresentante delegato

---

Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante delegato



Firmato digitalmente da:

**TOSO OMERO**

Firmato il 18/03/2022 17:16

Seriale Certificato: 1268674

Valido dal 16/03/2022 al 16/03/2025

InfoCamere Qualified Electronic Signature CA



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

Fondi 5 per mille ANNO 2018  
Abstract ed elenco pubblicazioni scientifiche

Ente della Ricerca Sanitaria Denominazione Ente: Fondazione Telethon  
Codice fiscale: 04879781005  
Sede legale: Via Varese 16b – 00185 Roma  
Indirizzo di posta elettronica dell'ente: direzione.generale@telethon.legalmail.it  
Dati del rappresentante legale delegato: Omero Toso – Vice presidente

Titolo del progetto: TTGFA0416TT - Restoration of hematopoiesis following gene correction in beta-thal

**Abstract dei risultati ottenuti:**

Beta-talassemia (Bthal) è una malattia genetica dovuta a mutazioni nel gene beta-globina, che porta una ridotta o assente produzione di HbA, che interferisce con la maturazione delle cellule eritroidi e produzione di globuli rossi. I pazienti sono affetti da grave anemia, epatosplenomegalia e anomalie scheletriche a causa della rapida espansione del compartimento eritroide nel midollo osseo dovuta a eritropoiesi inefficace. Recentemente, strategie di purificazione basate sull'espressione differenziale di molecole di superficie CD49f e CD90 sono in grado di isolare cellule staminali ematopoietiche (CSE) con capacità ripopolante a lungo termine (CD49f<sup>+</sup>) e a breve termine (CD49f<sup>-</sup>). Inoltre, nuovi lavori hanno proposto che i “lineages” eritroide (Ery) e megakaryocitico (Mk) derivino direttamente dalle CSE 49f<sup>+</sup>. Il midollo osseo dei pazienti Bthal è caratterizzato da una condizione perturbata e da stress il cui impatto sull’ematopoiesi è per lo più sconosciuto. Col fine di poter delineare il modello gerarchico ematopoietico in talassemia, abbiamo definito il processo di differenziamento nei diversi “lineages” maturativi sia in pazienti affetti da questa patologia che in donatori sani. Inoltre, questo tipo di analisi è stata effettuata nei pazienti trattati nel protocollo di terapia genica (TG) (#NCT02453477) e ci ha permesso di studiare la ricostituzione ematopoietica delle cellule CD34<sup>+</sup> trasdotte trapiantate. Sono state osservate differenze nel compartimento staminale con una maggiore percentuale di progenitori multipotenti (MPP) nei pazienti talassemici rispetto ai donatori sani. Analizzando i progenitori ematopoietici con un nuovo schema di “sorting” in grado di risolvere efficientemente il differenziamento My, Ery e Mk, abbiamo quantificato nuovi progenitori My ed Ery e abbiamo trovato una riduzione delle popolazioni Ery nei campioni Bthal. Inoltre, nei pazienti trattati con TG sono state osservate fluttuazioni nel contributo di CSE e MPP all'ematopoiesi durante il follow-up. In futuro, analisi di RNAseq eseguita sulle popolazioni ematopoietiche delineerà i processi trascrizionali che governano l'ematopoiesi in talassemia.

Prodotti della Ricerca (correlati al progetto):  
**Elenco pubblicazioni su riviste indicizzate**

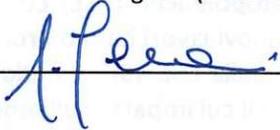
Multiple Integrated Non-clinical Studies Predict the Safety of Lentivirus-Mediated Gene Therapy for beta-Thalassemia. Lidonnici, MR; Paleari, Y; Tiboni, F; Mandelli, G; Rossi, C; Vezzoli, M; Aprile, A; Lederer, CW; Ambrosi, A; Chanut, F; Sanvito, F; Calabria, A; Poletti, V; Mavilio, F; Montini, E; Naldini, L; Cristofori, P; Ferrari, G. Molecular Therapy-methods & Clinical Development, 2018

Gene therapy and gene editing strategies for hemoglobinopathies. Lidonnici, MR; Ferrari, G. Blood Cells Molecules And Diseases, 2018

Conditioning Regimens in Long-Term Pre-Clinical Studies to Support Development of Ex Vivo Gene Therapy: Review of Nonproliferative and Proliferative Changes. Chanut, FJA; Sanvito, F; Ferrari, G; Visigalli, I; Carriglio, N; Hernandez, RJ; Norata, R; Doglioni, C; Naldini, L; Cristofori, P. Human Gene Therapy, 2021

Data 24/02/2022

Il Responsabile del Progetto (Giuliana Ferrari)



---

Il Legale Rappresentante delegato

Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante delegato



Firmato digitalmente da:  
TOSO OMERO  
Firmato il 24/03/2022 16:34  
Seriale Certificato: 1268674  
Valido dal 16/03/2022 al 16/03/2025  
InfoCamere Qualified Electronic Signature CA



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

Fondi 5 per mille ANNO 2018  
Abstract ed elenco pubblicazioni scientifiche

Ente della Ricerca Sanitaria Denominazione Ente: Fondazione Telethon  
Codice fiscale: 04879781005  
Sede legale: Via Varese 16b – 00185 Roma  
Indirizzo di posta elettronica dell'ente: direzione.generale@telethon.legalmail.it  
Dati del rappresentante legale delegato: Omero Toso – Vice presidente

Titolo del progetto: TTSGG0216TT - In vivo induction of Ag-specific tolerance by hepatocyte-targeted gene transfer

**Abstract dei risultati ottenuti:**

Il trasferimento genico epatico-specifico mediato da vettori lentivirale miR142 regolati (LV.ET.142T) è un mezzo efficiente per fornire livelli terapeutici del transgene terapeutico (fattore IX) in modelli animali di emofilia B (Brown et al., 2007; Cantore et al., 2012; Cantore et al., 2015) e per promuovere/ripristinare la tolleranza specifica per antigeni self in modelli di autoimmunità (Akbarpour et al., 2015). L'obiettivo di questo progetto è estendere l'applicazione della piattaforma LV.ET.142T per controllare le risposte *in vivo* e indurre tolleranza attiva a un più ampio spettro di transgeni terapeutici. Come modello sperimentale abbiamo utilizzato il modello murino di mucopolisaccaridosi 1 (MPS-1, IDUA<sup>-/-</sup> C57Bl6) che si è dimostrato resistente all'induzione di tolleranza indotta dal trattamento con LV.ET.142T codificante per l'enzima alfa-L-iduronidasi (IDUA). Questo risultato negativo probabilmente dipende dalla natura dell'enzima IDUA che in condizioni fisiologiche è espresso in modo ubiquitario, e dall'accumulo di glicosaminoglicani (GAG) che possono indurre una generale attivazione immunitaria nei topi MPS-1. Dopo la somministrazione di LV.IDUA, l'enzima secreto viene assorbito da cellule presentanti l'antigene (APC) e presentato ai linfociti T in modo immunogenico (Brooks et al., 1999), annullando sostanzialmente l'effetto della regolazione del miR142. Per migliorare l'induzione della tolleranza dopo il trasferimento del gene LV.ET.142T e recuperare l'attività IDUA nei topi MPS-1, abbiamo caratterizzato la risposta innata dopo terapia genica con LV-IDUA *in vivo* nei topi MPS-1. I risultati hanno mostrato: i) un aumento significativo dei livelli di IL-1b e IL-18 a seguito della somministrazione sistemica di LV; ii) che l'inibizione di NLPR3 *in vivo* previene l'induzione di IL-1b e IL-18, indicando l'attivazione dell'inflammasoma dopo la somministrazione di LV; iii) il trattamento breve con glucocorticoidi favorisce la modulazione della risposta anti-IDUA ottenuta con anti-CD3; iv) che il trattamento con IL-1RA normalizza i livelli sierici di citochine pro-infiammatorie e migliora la regolazione mediata da anti-CD3 delle risposte anti-IDUA.

Per modulare le risposte IDUA-specifiche *in vivo*, abbiamo considerato anche la possibilità di indurre tolleranza mediante la terapia cellulare basata cellule dendritiche tollerogeniche (tolDC). A tal fine, abbiamo messo a punto un protocollo efficiente per il trasferimento genico mediante LV in cellule DC umane e murine. Abbiamo generato DC trasdotte con IL-10 (DC<sup>IL-10</sup>) che secernono alti livelli di IL-10, promuovono le cellule Tr1, modulano le risposte delle cellule T allojeniche *in vivo* e sono fenotipicamente e funzionalmente stabili.

Per modulare le risposte Ag-specifiche abbiamo sviluppato costrutti LV che codificano per peptidi MHC-ristretti fusi alla catena invariante, che consentono la presentazione di antigene da parte di DC nel contesto di MHC di classe I e di classe II e utilizzando l'ovalbumina (OVA) come antigenemodella, abbiamo dimostrato che le cellule DC<sup>OVA/IL-10</sup> promuovono la generazione di cellule Tr1 OVA-specifiche in modelli preclinici *in vivo*, e prevengono lo sviluppo di diabete. Al fine di modulare le risposte IDUA-specifiche abbiamo identificato epitopi IDUA immuni dominanti capaci di promuovere una risposta T specifica in topi MPS-1 immunizzato.

In conclusione, abbiamo identificato i mediatori responsabili della risposta innata *indotta in vivo* mediante somministrazione di LV epato-specifici, generato LV per differenziare cellule dendritiche tollerogeniche da poter utilizzare come terapia cellulare per prevenire o modulare le risposte antigene-specifiche *in vivo*.

Prodotti della Ricerca (correlati al progetto):

**Elenco pubblicazioni su riviste indicizzate**

Neonatal combination therapy improves some of the clinical manifestations in the Mucopolysaccharidosis type I murine model. Santi, L; De Ponti, G; Dina, G; Pievani, A; Corsi, A; Riminucci, M; Khan, S; Sawamoto, K; Antolini, L; Gregori, S; Annoni, A; Biondi, A; Quattrini, A; Tomatsu, S; Serafini, M. Molecular Genetics And Metabolism, 2020

Generation of Powerful Human Tolerogenic Dendritic Cells by Lentiviral-Mediated IL-10 Gene Transfer. Comi M, Amodio G, Passeri L, Fortunato M, Santoni de Sio FR, Andolfi G, Kajaste-Rudnitski A, Russo F, Cesana L, Gregori S. Front Immunol, 2020

Altered Frequency and Phenotype of HLA-G-Expressing DC-10 in Type 1 Diabetes Patients at Onset and in Subjects at Risk to Develop the Disease. Amodio, G; Mandelli, A; Curto, R; Rancoita, PMV; Stabilini, A; Bonfanti, R; de Pellegrin, M; Bosi, E; Di Serio, C; Battaglia, M; Gregori, S. Front. Immunol., 2021

Tolerogenic Dendritic Cell-Based Approaches in Autoimmunity. Passeri, L; Marta, F; Bassi, V; Gregori, S. Int. J. Mol. Sci., 2021

Data 24/02/2022

Il Responsabile del Progetto (Silvia Gregori)



Il Legale Rappresentante delegato

Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante delegato



Firmato digitalmente da:

TOSO OMERO

Firmato il 24/03/2022 16:37

Seriale Certificato: 1268674

Valido dal 16/03/2022 al 16/03/2025

InfoCamere Qualified Electronic Signature CA



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

Fondi 5 per mille ANNO 2018

Abstract ed elenco pubblicazioni scientifiche

Ente della Ricerca Sanitaria Denominazione Ente: Fondazione Telethon

Codice fiscale: 04879781005

Sede legale: Via Varese 16b – 00185 Roma

Indirizzo di posta elettronica dell'ente: [direzione.generale@telethon.legalmail.it](mailto:direzione.generale@telethon.legalmail.it)

Dati del rappresentante legale delegato: Omero Toso – Vice presidente

Titolo del progetto: TTA KC0316TT - Mechanisms of enhanced HSC transduction and nucleic acid sensing.

**Abstract dei risultati ottenuti:**

Ad oggi, per essere efficace, il protocollo clinico di terapia genica su cellule staminali ematopoietiche (CSE) richiede l’uso in combinazione di esposizioni ripetute e alte dosi di vettore unite ad una potente stimolazione cellulare. Questi due fattori impattano negativamente sull’efficienza della procedura poiché, da una parte, impongono il bisogno di una grande quantità di vettore, mentre dall’altra la prolungata cultura ex vivo può interferire con le delicate funzioni biologiche delle CSE. Migliorare l’efficienza di trasduzione delle CSE da parte dei vettori lentivirali resta quindi un obiettivo primario nel campo della terapia genica, poiché questo consentirebbe di abbassare i costi della procedura, altrimenti insostenibili, e diminuire il possibile impatto della terapia sulla fisiologia della cellula.

Per raggiungere questo obiettivo, ci siamo basati sui nostri precedenti studi in cui abbiamo mostrato che composti quali ciclosporina A (CsA) e Rapamicina sono in grado di aumentare notevolmente la trasduzione lentivirale. Il nostro lavoro ha permesso di gettare le fondamenta per la caratterizzazione dei meccanismi molecolari alla base della resistenza delle CSE alla trasduzione lentivirale, e ha dato inizio agli studi sull’impatto della trasduzione lentivirale e più in generale l’impatto che il riconoscimento degli acidi nucleici ha in diversi contesti patologici. In questo contesto, abbiamo osservato che le CSE reagiscono in modo molto differente a diversi tipi di vettori di terapia genica. Inoltre, siamo riusciti ad individuare la proteina antivirale IFITM3 come responsabile di un potente blocco all’ingresso dei vettori lentivirali nelle CSE e scoperto che questo blocco può essere superato in modo molto efficiente dalla ciclosporina H.

Nel complesso, i nostri studi sulle interazioni tra CSE e vettori di terapia genica ci permetteranno di sviluppare strategie di terapia genica più efficaci e sicuri per il trattamento di numerose malattie.

Prodotti della Ricerca (correlati al progetto):

**Elenco pubblicazioni su riviste indicizzate**

Lentiviral vectors escape innate sensing but trigger p53 in human hematopoietic stem and progenitor cells. Piras, F; Riba, M; Petrillo, C; Lazarevic, D; Cuccovillo, I; Bartolaccini, S; Stupka, E; Gentner, B; Cittaro, D; Naldini, L; Kajaste-Rudnitski, A. *Embo Molecular Medicine*, 2017

Cyclosporine H Overcomes Innate Immune Restrictions to Improve Lentiviral Transduction and Gene Editing In Human Hematopoietic Stem Cells. Petrillo, C; Thorne, LG; Unali, G; Schirotti, G; Giordano, AMS; Piras, F; Cuccovillo, I; Petit, SJ; Ahsan, F; Noursadeghi, M; Clare, S; Genovese, P; Gentner, B; Naldini, L; Towers, GJ; Kajaste-Rudnitski, A. *Cell Stem Cell*, 2018

Assessing the Impact of Cyclosporin A on Lentiviral Transduction and Preservation of Human Hematopoietic Stem Cells in Clinically Relevant Ex Vivo Gene Therapy Settings. Petrillo C1, Calabria A, Piras F1, Capotondo A, Spinozzi G, Cuccovillo I, Benedicenti F, Naldini L, Montini E, Biffi A, Gentner B, Kajaste-Rudnitski A. Human Gene Therapy, 2019

Laboratory-Scale Lentiviral Vector Production and Purification for Enhanced Ex Vivo and In Vivo Genetic Engineering. Soldi, M; Sergi, LS; Unali, G; Kerzel, T; Cuccovillo, I; Capasso, P; Annoni, A; Biffi, M; Rancoita, PMV; Cantore, A; Lombardo, A; Naldini, L; Squadrito, ML; Kajaste-Rudnitski, A. Molecular Therapy-methods & Clinical Development, 2020

Antiviral immunity and nucleic acid sensing in haematopoietic stem cell gene engineering. Piras, F; Kajaste-Rudnitski, A. Gene Therapy, 2021

Data 24/02/2022

Il Responsabile del Progetto (Anna Kajaste-Rudnitski)

Il Legale Rappresentante delegato



---

Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante delegato



Firmato digitalmente da:

TOSO OMERO

Firmato il 18/03/2022 17:20

Seriale Certificato: 1268674

Valido dal 16/03/2022 al 16/03/2025

InfoCamere Qualified Electronic Signature CA



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

Fondi 5 per mille ANNO 2018  
Abstract ed elenco pubblicazioni scientifiche

Ente della Ricerca Sanitaria Denominazione Ente: Fondazione Telethon  
Codice fiscale: 04879781005  
Sede legale: Via Varese 16b – 00185 Roma  
Indirizzo di posta elettronica dell'ente: direzione.generale@telethon.legalmail.it  
Dati del rappresentante legale delegato: Omero Toso – Vice presidente

Titolo del progetto: TTAKD0316TT - The Aicardi-Goutières Syndrome – From nucleic acid sensing to disease modeling

**Abstract dei risultati ottenuti:**

Tra i fattori eziologici dei processi autoinfiammatori e delle patologie autoimmuni sta recentemente emergendo la deregolazione del sistema cellulare di riconoscimento degli acidi nucleici. In particolare, la maggiore espressione trascrizionale degli elementi retrovirali endogeni (ERE) o l’accumulo di danno al DNA con la conseguente crescita dei livelli di Interferone di Tipo I sono stati proposti come cause originarie della patogenesi della sindrome di Aicardi-Goutières (SAG). SAG è un’encefalopatia infiammatoria che può essere causata da mutazioni su nove geni codificanti per proteine coinvolte nel riconoscimento e nel metabolismo degli acidi nucleici. Ad oggi il meccanismo molecolare alla base della patologia rimane ancora incerto a causa della mancanza di modelli animali e cellulari che siano in grado di ricapitolare in vivo e in vitro l’aspetto neurologico di questa sindrome.

Su queste premesse, stiamo studiando l’effetto molecolare delle mutazioni in alcuni dei geni causativi della SAG tramite approcci sperimentali che mimano i difetti genetici nel contesto di cellule staminali pluripotenti (iPSC). Questi iPSC possono successivamente essere differenziati in varie popolazioni cellulari del sistema nervoso centrale, come astrociti e neuroni. Finora, i nostri studi hanno rivelato l’insorgenza di una attivazione anormale di risposte antivirali, pro-infiammatorie e di danno al DNA in astrociti difettosi geni SAG, con effetti tossici su cellule neuronali sani. Le alterazioni così identificate e le loro conseguenze funzionali saranno validate in progenitori neurali derivati da iPSC da pazienti SAG.

Nel complesso, questo progetto esplorativo vuole investigare, in tipi cellulari fisiologicamente rilevanti, le cause molecolari alla base della sindrome di Aicardi-Goutières. L’identificazione di nuovi potenziali target e di parametri funzionali che possano essere monitorati nei pazienti getterà le basi per lo sviluppo di strategie terapeutiche.

Prodotti della Ricerca (correlati al progetto):

**Elenco pubblicazioni su riviste indicizzate**

D-mannose suppresses macrophage IL-1 beta production. Torretta, S; Scagliola, A; Ricci, L; Mainini, F; Di Marco, S; Cuccovillo, I; Kajaste-Rudnitski, A; Sumpton, D; Ryan, KM; Cardaci, S. Nature Communications, 2020

Data 24/02/2022

Il Responsabile del Progetto (Anna Kajaste-Rudnitski)

Il Legale Rappresentante delegato



Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003  
Il Legale Rappresentante delegato



Firmato digitalmente da:

TOSO OMERO

Firmato il 18/03/2022 17:20

Seriale Certificato: 1268674

Valido dal 16/03/2022 al 16/03/2025

InfoCamere Qualified Electronic Signature CA



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

Fondi 5 per mille ANNO 2018  
Abstract ed elenco pubblicazioni scientifiche

Ente della Ricerca Sanitaria Denominazione Ente: Fondazione Telethon  
Codice fiscale: 04879781005  
Sede legale: Via Varese 16b – 00185 Roma  
Indirizzo di posta elettronica dell'ente: direzione.generale@telethon.legalmail.it  
Dati del rappresentante legale delegato: Omero Toso – Vice presidente

Titolo del progetto: TTALF0516TT - Development of a liver-based epigenetic silencing strategy to treat familial hypercholesterolemia

**Abstract dei risultati ottenuti:**

L’ipercolesterolemia Familiare (IF) è una malattia genetica ereditaria causata da mutazioni in geni coinvolti nel metabolismo del colesterolo. Tra i geni responsabili dell’IF, quello che codifica per la proteina PCSK9 ha recentemente attirato particolare attenzione. Infatti, PCSK9 regola l’assorbimento del colesterolo da parte delle cellule del fegato, e mutazioni che ne aumentano la funzione determinano un accumulo di colesterolo nel sangue dei pazienti, accelerando i processi di aterosclerosi e incrementando l’insorgenza di malattie cardiovascolari, quali infarto o ictus. Al contrario, soggetti che presentano mutazioni in PCSK9 che ne inattivano la funzione mostrano una diminuzione dei livelli circolanti di colesterolo e, di conseguenza, una riduzione nell’insorgenza di malattie cardiovascolari. In base a quest’ultima scoperta, sono stati sviluppati numerosi farmaci in grado di inattivare PCSK9, attualmente in sperimentazione clinica. Nonostante i dati promettenti, questi farmaci devono essere somministrati frequentemente e per tutta la vita dei pazienti, comportando una bassa aderenza al trattamento. Al contrario, l’inattivazione genica di PCSK9 tramite metodiche di gene editing permetterebbe di trattare la malattia con un singolo trattamento, ma il rischio di causare mutazioni nel DNA delle cellule ne limita l’applicazione. Lo scopo del progetto era di sviluppare un nuovo approccio di terapia genica per IF basato sull’uso di Repressori Trascrizionali Artificiali (RTA), proteine in grado di inattivarne stabilmente il loro gene bersaglio senza indurre mutazioni nel DNA. Al fine di valutare in maniera rapida e sicura l’efficacia di RTA disegnati per riconoscere PCSK9, abbiamo inizialmente sviluppato delle linee cellulari umane a murine che esprimessero una proteina fluorescente a partire dal gene PCSK9. Abbiamo quindi costruito degli RTA basati sul sistema CRISPR-Cas9, e disegnato delle guide a RNA che veicolassero questi RTA sul gene PCSK9. Studi preliminari hanno mostrato che gli RTA erano in grado di ridurre l’espressione del loro gene bersaglio in una frazione significativa delle cellule trattate.

Prodotti della Ricerca (correlati al progetto):

**Elenco pubblicazioni su riviste indicizzate**

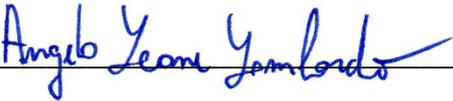
Inheritable Silencing of Endogenous Genes by Hit-and-Run Targeted Epigenetic Editing. Amabile A, Migliara A, Capasso P, Biffi M, Cittaro D, Naldini L, Lombardo A. Cell, 2016.

Genome editing for scalable production of alloantigen-free lentiviral vectors for in vivo gene therapy. Milani M, Annoni A, Bartolaccini S, Biffi M, Russo F, Di Tomaso T, Raimondi A, Lengler J, Holmes MC, Scheiflinger F, Lombardo A, Cantore A, Naldini L. EMBO Mol Med. 2017

Laboratory-Scale Lentiviral Vector Production and Purification for Enhanced Ex Vivo and In Vivo Genetic Engineering. Soldi, M; Sergi, LS; Unali, G; Kerzel, T; Cuccovillo, I; Capasso, P; Annoni, A; Biffi, M; Rancoita, PMV; Cantore, A; Lombardo, A; Naldini, L; Squadrito, ML; Kajaste-Rudnitski, A. Molecular Therapy-methods & Clinical Development, 2020

Data 24/02/2022

Il Responsabile del Progetto (Angelo Leone Lombardo)

  
\_\_\_\_\_

Il Legale Rappresentante delegato

Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante delegato



Firmato digitalmente da:

TOSO OMERO

Firmato il 18/03/2022 17:21

Seriale Certificato: 1268674

Valido dal 16/03/2022 al 16/03/2025

InfoCamere Qualified Electronic Signature CA



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

Fondi 5 per mille ANNO 2018  
Abstract ed elenco pubblicazioni scientifiche

Ente della Ricerca Sanitaria Denominazione Ente: Fondazione Telethon  
Codice fiscale: 04879781005  
Sede legale: Via Varese 16b – 00185 Roma  
Indirizzo di posta elettronica dell’ente: [direzione.generale@telethon.legalmail.it](mailto:direzione.generale@telethon.legalmail.it)  
Dati del rappresentante legale delegato: Omero Toso – Vice presidente

Titolo del progetto: TTLNE0416TT - Advanced genetic engineering of hematopoiesis

**Abstract dei risultati ottenuti:**

La modificazione genica sito-specifica delle cellule staminali ematopoietiche umane rappresenta una importante promessa sul piano terapeutico per il trattamento di numerose malattie genetiche del sangue o da accumulo (Naldini, EMBO Mol Med 2019). Cellule staminali ematopoietiche prelevate dai pazienti vengono sottoposte ad un processo di ingegnerizzazione genetica in coltura, mediante bisturi molecolari opportunamente programmati (quali CRISPR/Cas9) per correggere specificatamente il difetto genetico all’origine della malattia. Successivamente, le cellule staminali così ingegnerizzate e corrette vengono re-infuse nuovamente nel paziente, rigenerando un sistema ematopoietico funzionante. Al fine di garantire un adeguato attecchimento delle cellule ingegnerizzate e fare spazio nel midollo osseo, opportuni trattamenti farmacologici devono essere somministrati al paziente prima dell’infusione.

Ad oggi l’efficienza del processo di correzione genica sito-specifica in cellule staminali ematopoietiche è particolarmente limitata. Abbiamo osservato che questo tipo di cellule è particolarmente sensibile alla manipolazione genica e attiva una risposta alla modificazione del DNA che ha un impatto sulla capacità di queste cellule di attecchire dopo trapianto (Schirotti, Conti et al, Cell Stem Cell 2019). In collaborazione con un altro gruppo, abbiamo osservato, inoltre, che la presenza in coltura di una particolare molecola (C5H) è in grado di aumentare l’efficienza di modificazione del genoma quando si utilizza una piattaforma alternativa per il trasferimento genico, ossia i vettori lentivirali (Petrillo et al, Cell Stem Cell 2018), i quali sono già utilizzati con successo in clinica. Questi passi avanti ci consentiranno di ottenere una terapia sempre più sicura ed efficace che possa essere applicata al trattamento di un elevato numero di malattie genetiche ereditarie del sangue.

Prodotti della Ricerca (correlati al progetto):

**Elenco pubblicazioni su riviste indicizzate**

*Genome editing for scalable production of alloantigen-free lentiviral vectors for in vivo gene therapy.* Milani M, Annoni A, Bartolaccini S, Biffi M, Russo F, Di Tomaso T, Raimondi A, Lengler J, Holmes MC, Scheiflinger F, Lombardo A, Cantore A, Naldini L. EMBO Mol Med. 2017.

*Cyclosporine H Overcomes Innate Immune Restrictions to Improve Lentiviral Transduction and Gene Editing In Human Hematopoietic Stem Cells.* Petrillo C, Thorne LG, Unali G, Schirotti G, Giordano AMS, Piras F, Cuccovillo I, Petit SJ, Ahsan F, Noursadeghi M, Clare S, Genovese P, Gentner B, Naldini L, Towers GJ, Kajaste-Rudnitski A. Cell Stem Cell. 2018

*In Vivo Selection for Gene-Corrected HSPCs Advances Gene Therapy for a Rare Stem Cell Disease.* Gentner B, Naldini L. Cell Stem Cell. 2019

*Genetic engineering of hematopoiesis: current stage of clinical translation and future perspectives.* Naldini L. EMBO Mol Med. 2019

*Precise Gene Editing Preserves Hematopoietic Stem Cell Function following Transient p53-Mediated DNA Damage Response.* Schioli G, Conti A, Ferrari S, Della Volpe L, Jacob A, Albano L, Beretta S, Calabria A, Vavassori V, Gasparini P, Salataj E, Ndiaye-Lobry D, Brombin C, Chaumeil J, Montini E, Merelli I, Genovese P, Naldini L, Di Micco R. Cell Stem Cell. 2019

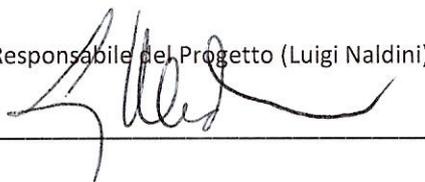
*Efficient gene editing of human long-term hematopoietic stem cells validated by clonal tracking.* Ferrari S, Jacob A, Beretta S, Unali G, Albano L, Vavassori V, Cittaro D, Lazarevic D, Brombin C, Cugnata F, Kajaste-Rudnitski A, Merelli I, Genovese P, Naldini L. Ferrari S, et al. Nat Biotechnol. 2020

*WFH State-of-the-art paper 2020: In vivo lentiviral vector gene therapy for haemophilia.* Cantore, A; Naldini, L. Haemophilia. 2021

*Modeling, optimization, and comparable efficacy of T cell and hematopoietic stem cell gene editing for treating hyper-IgM syndrome.* Vavassori, V; Mercuri, E; Marcovecchio, GE; Castiello, MC; Schioli, G; Albano, L; Margulies, C; Buquicchio, F; Fontana, E; Beretta, S; Merelli, I; Cappelleri, A; Rancoita, PMV; Lougaris, V; Plebani, A; Kanariou, M; Lankester, A; Ferrua, F; Scanziani, E; Cotta-Ramusino, C; Villa, A; Naldini, L; Genovese, P. EMBO Mol Med. 2021

Data 24/02/2022

Il Responsabile del Progetto (Luigi Naldini)



Il Legale Rappresentante delegato

Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante delegato



Firmato digitalmente da:

**TOSO OMERO**

Firmato il 18/03/2022 17:25

Seriale Certificato: 1268674

Valido dal 16/03/2022 al 16/03/2025

InfoCamere Qualified Electronic Signature CA



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

Fondi 5 per mille ANNO 2018  
Abstract ed elenco pubblicazioni scientifiche

Ente della Ricerca Sanitaria Denominazione Ente: Fondazione Telethon  
Codice fiscale: 04879781005  
Sede legale: Via Varese 16b – 00185 Roma  
Indirizzo di posta elettronica dell’ente: direzione.generale@telethon.legalmail.it  
Dati del rappresentante legale delegato: Omero Toso – Vice presidente

Titolo del progetto: TTPGE0316TT - Gene correction of CD40LG gene in T cells and HSPC for the treatment of X-linked hyper-IgM immunodeficiency

**Abstract dei risultati ottenuti:**

HIGM1 è causata da mutazioni del gene *CD40L*, la cui assenza nelle cellule T CD4+ compromette la loro capacità di attivare le cellule B e di indurre il cambio di classe delle immunoglobuline. Poiché approcci di terapia genica basati sull’espressione costitutiva non regolata di *CD40LG*, hanno causato linfoproliferazione/linfomi in modelli murini, abbiamo mirato a correggere il gene *CD40LG* preservandone la regolazione fisiologica. Il trapianto di cellule T CD4+ autologhe corrette potrebbe fornire un beneficio terapeutico immediato ai pazienti.

Per validare questa strategia, abbiamo infuso cellule T CD4+ funzionali in topi HIGM1 preconditionati o meno con regimi linfodepletanti, raggiungendo l’attecchimento stabile a lungo termine delle cellule T ed il recupero parziale della risposta IgG specifica per l’antigene dopo vaccinazione. Abbiamo quindi ottimizzato un protocollo basato su CRISPR/Cas9 per inserire un cDNA correttivo nel primo introne di *CD40LG*. Con questa strategia, è possibile correggere la maggior parte delle mutazioni che causano HIGM1 con un unico set di reagenti specifici, rendendo l’espressione di CD40L condizionale all’integrazione sito-specifica del cDNA correttivo. Abbiamo corretto il 40% delle cellule T umane preservando le cellule della memoria. Il 60% dell’espressione di CD40L e la sua regolazione fisiologica sono state ripristinate su cellule T CD4 + corrette, che hanno tuttavia dimostrato di avere una normale funzionalità di supporto alle cellule B.

Abbiamo poi applicato la stessa strategia di correzione genica alle HSPC umane, ottenendo una correzione policlonale del 15-30% dopo trapianto in topi NSG. Infine, per valutare quale soglia di modificazione genica di cellule staminali fosse necessaria per ricostituire la funzione immunitaria nel modello murino HIGM1, abbiamo eseguito trapianti competitivi di dosi crescenti di HSPCs murine WT insieme a HSPCs murine difettive: una soglia del 10-25% di cellule staminali corrette è sufficiente per recuperare parzialmente la risposta immunitaria, in modo paragonabile alle cellule T.

Prodotti della Ricerca (correlati al progetto):

**Elenco pubblicazioni su riviste indicizzate**

Preclinical modeling highlights the therapeutic potential of hematopoietic stem cell gene editing for correction of SCID-X1. Schirotti, G; Ferrari, S; Conway, A; Jacob, A; Capo, V; Albano, L; Plati, T; Castiello, MC; Sanvito, F; Gennery, AR; Bovolenta, C; Palchaudhuri, R; Scadden, DT; Holmes, MC; Villa, A; Sitia, G; Lombardo, A; Genovese, P; Naldini, L. Science Translational Medicine, 2017

Combined liver and hematopoietic stem cell transplantation in patients with X-linked hyper-IgM syndrome. Bucciol, Giorgia; Nicholas, Sarah K.; Calvo, Pier Luigi; Cant, Andrew; Edgar, J. David M.; Espanol, Teresa; Ferrua, Francesca; Galicchio, Miguel; Gennery, Andrew R.; Hadzic, Nedim; Hanson, I. Celine; Kusminsky, Gustavo; Lange, Andrzej; Lanternier, Fanny; Mahlaoui, Nizar; Moshous, Despina; Nademi, Zohreh; Neven, Benedicte; Oleastro, Matias; Porta,

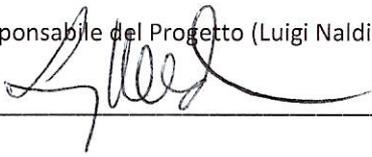
Fulvio; Quarello, Paola; Silva, Marcelo; Slatter, Mary A.; Soncini, Elena; Stefanowicz, Marek; Tandoi, Francesco; Teisseyre, Mikolaj; Torgerson, Troy R.; Veys, Paul; Weinacht, Katja G.; Wolska-Kusnierz, Beata; Pirenne, Jacques; de la Morena, M. Teresa; Meyts, Isabelle. J Allergy Clin Immunol, 2019

Modeling, optimization, and comparable efficacy of T cell and hematopoietic stem cell gene editing for treating hyper-IgM syndrome. Vavassori, V; Mercuri, E; Marcovecchio, GE; Castiello, MC; Schiroli, G; Albano, L; Margulies, C; Buquicchio, F; Fontana, E; Beretta, S; Merelli, I; Cappelleri, A; Rancoita, PMV; Lougaris, V; Plebani, A; Kanariou, M; Lankester, A; Ferrua, F; Scanziani, E; Cotta-Ramusino, C; Villa, A; Naldini, L; Genovese, P. EMBO MOL MED, 2021

BAR-Seq clonal tracking of gene-edited cells. Ferrari, S; Beretta, S; Jacob, A; Cittaro, D; Albano, L; Merelli, I; Naldini, L; Genovese, P. Nat Protoc. 2021

Data 24/02/2022

Il Responsabile del Progetto (Luigi Naldini)



Il Legale Rappresentante delegato

Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante delegato



Firmato digitalmente da:

TOSO OMERO

Firmato il 18/03/2022 17:24

Seriale Certificato: 1268674

Valido dal 16/03/2022 al 16/03/2025

InfoCamere Qualified Electronic Signature CA



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

Fondi 5 per mille ANNO 2018  
Abstract ed elenco pubblicazioni scientifiche

Ente della Ricerca Sanitaria Denominazione Ente: Fondazione Telethon  
Codice fiscale: 04879781005  
Sede legale: Via Varese 16b – 00185 Roma  
Indirizzo di posta elettronica dell'ente: [direzione.generale@telethon.legalmail.it](mailto:direzione.generale@telethon.legalmail.it)  
Dati del rappresentante legale delegato: Omero Toso – Vice presidente

Titolo del progetto: TTROF0416TT - Genomic mechanisms of human myelopoiesis: implications for bone marrow reconstitution after gene therapy

**Abstract dei risultati ottenuti:**

In questo studio, abbiamo investigato le dinamiche cellulari e il profilo molecolare di cellule dell’immunità innata – monociti e neutrofili – isolate dal sangue periferico (PB) e midollare (BM) di donatori sani e pazienti sottoposti ai seguenti trattamenti: a) stimolazione con G-CSF, un fattore di crescita e differenziamento dei neutrofili impiegato per mobilizzare cellule staminali ematopoietiche (CSE) a scopo di trapianto; b) pazienti con patologie del sangue soggetti a chemioterapia mieloablativa preparatoria e successivamente a trapianto di CSE allogeniche, analizzati due settimane, un mese o sei mesi dopo il trapianto di CSE.

Nel corso dell’anno 2018, abbiamo messo a punto le modalità di isolamento e purificazione di monociti e neutrofili umani e abbiamo ottimizzato le procedure di analisi immuno-fenotipica (mediante citometria a flusso con un pannello a 27 colori) e molecolare tramite analisi di sequenziamento dell’RNA (RNA-Seq). Contemporaneamente, abbiamo dato inizio al reclutamento dei primi pazienti nel contesto del protocollo clinico MIELO-GEN approvato presso Ospedale San Raffaele. Allo stato attuale, abbiamo completato analisi immunofenotipiche e di RNA-Seq su dieci pazienti. I risultati, ancora preliminari, suggeriscono che la stimolazione con G-CSF e il trapianto di CSE abbiano un impatto marcato sull’eterogeneità e sul profilo di espressione genica di monociti e neutrofili.

Prodotti della Ricerca (correlati al progetto):

**Elenco pubblicazioni su riviste indicizzate**

*Interferon gene therapy reprograms the leukemia microenvironment inducing protective immunity to multiple tumor antigens.* Escobar G, Barbarossa L, Barbiera G, Norelli M, Genua M, Ranghetti A, Plati T, Camisa B, Brombin C, Cittaro D, Annoni A, Bondanza A, Ostuni R, Gentner B, Naldini L. Escobar G, et al. Nat Commun. 2018

*Opposing macrophage polarization programs show extensive epigenomic and transcriptional cross-talk.* Piccolo, V; Curina, A; Genua, M; Ghisletti, S; Simonatto, M; Sabo, A; Amati, B; Ostuni, R; Natoli, G. Nature Immunology, 2017

Co-option of Neutrophil Fates by Tissue Environments. Ballesteros, I; Rubio-Ponce, A; Genua, M; Lusito, E; Kwok, I; Fernandez-Calvo, G; Khoyratty, TE; van Grinsven, E; Gonzalez-Hernandez, S; Nicolas-Avila, JA; Vicanolo, T; Maccataio, A; Benguria, A; Li, JL; Adrover, JM; Aroca-Crevillen, A; Quintana, JA; Martin-Salamanca, S; Mayo, F; Ascher, S; Barbiera, G; Soehnlein, O; Gunzer, M; Ginhoux, F; Sanchez-Cabo, F; Nistal-Villan, E; Schulz, C; Dopazo, A; Reinhardt, C; Udalova, IA; Ng, LG; Ostuni, R; Hidalgo, A. Cell, 2020

*Tumor-Derived Prostaglandin E2 Promotes p50 NF-kappa B-Dependent Differentiation of Monocytic MDSCs.* Porta, C; Consonni, FM; Morlacchi, S; Sangaletti, S; Bleve, A; Totaro, MG; Larghi, P; Rimoldi, M; Tripodo, C; Strauss, L; Banfi, S; Storto, M; Pressiani, T; Rimassa, L; Tartari, S; Ippolito, A; Doni, A; Solda, G; Duga, S; Piccolo, V; Ostuni, R; Natoli, G; Bronte, V; Balzac, F; Turco, E; Hirsch, E; Colombo, MP; Sica, A. Cancer Research, 2020

A PGE(2)-MEF2A axis enables context-dependent control of inflammatory gene expression. Cilenti, F; Barbiera, G; Caronni, N; Iodice, D; Montaldo, E; Barresi, S; Lusito, E; Cuzzola, V; Vittoria, FM; Mezzanzanica, L; Miotto, P; Di Lucia, P; Lazarevic, D; Cirillo, DM; Iannacone, M; Genua, M; Ostuni, R. Immunity, 2021

Induction of OCT2 contributes to regulate the gene expression program in human neutrophils activated via TLR8. Tamassia, N; Bianchetto-Aguilera, F; Gasperini, S; Polletti, S; Gardiman, E; Ostuni, R; Natoli, G; Cassatella, MA. Cell Reports, 2021

Data 24/02/2022

Il Responsabile del Progetto (Renato Ostuni)

Il Legale Rappresentante delegato



Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante delegato



Firmato digitalmente da:

TOSO OMERO

Firmato il 24/03/2022 16:38

Seriale Certificato: 1268674

Valido dal 16/03/2022 al 16/03/2025

InfoCamere Qualified Electronic Signature CA



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

Rendiconto 5 per mille ANNO 2018  
Contributo percepito € 748.955,61 in data 17-06-2020

Ente della Ricerca Sanitaria Denominazione Ente: Fondazione Telethon  
Codice fiscale: 04879781005  
Sede legale: Via Varese 16b – 00185 Roma  
Indirizzo di posta elettronica dell'ente: direzione.generale@telethon.legalmail.it  
Dati del rappresentante legale delegato: Omero Toso – Vice presidente

Titolo del progetto:  
**TTEBE0616TT - Use of MSC to optimize transplantation outcome of gene edited-HSC**

Data di inizio progetto: 01/01/2019	Data di fine progetto: 31/12/2021
<b>Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 104201,66</b>	<b>Di cui:</b> <b>Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione:</b> <b>€ 104201,66</b>  <b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):</b> <b>€ 0</b>

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)	€ 54577,54	
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	€ 47692,39	
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)		
Elaborazione dati		
Spese amministrative		

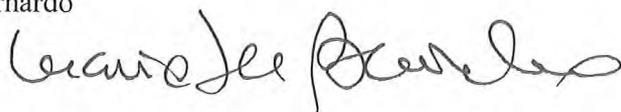
Altro (Abbonamenti, riviste, libri e pubblicazioni)	€ 1931,73	
TOTALE	€ 104201,66	€ 0,00

Data 28/02/2022

Il Responsabile del Progetto

Il Legale Rappresentante delegato

Bernardo



Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante delegato



Firmato digitalmente da:

TOSO OMERO

Firmato il 18/03/2022 17:03

Seriale Certificato: 1268674

Valido dal 16/03/2022 al 16/03/2025

InfoCamere Qualified Electronic Signature CA



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

Rendiconto 5 per mille ANNO 2018  
Contributo percepito € 748.955,61 in data 17-06-2020

Ente della Ricerca Sanitaria Denominazione Ente: Fondazione Telethon  
Codice fiscale: 04879781005  
Sede legale: Via Varese 16b – 00185 Roma  
Indirizzo di posta elettronica dell'ente: direzione.generale@telethon.legalmail.it  
Dati del rappresentante legale delegato: Omero Toso – Vice presidente

Titolo del progetto:  
**TTEMG0316TT - Innovative strategies to promote Ag-specific tolerance**

Data di inizio progetto: 01/01/2019	Data di fine progetto: 31/12/2021
<b>Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 36813,17</b>	<b>Di cui:</b> <b>Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione:</b> <b>€ 36813,17</b>  <b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):</b> <b>€ 0</b>

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)	€ 11771,97	
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	€ 25041,20	
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	€ 0	
Elaborazione dati		
Spese amministrative		

Altro ()	€ 0	
TOTALE	€ 36813,17	€ 0,00

Data 28/02/2022

Il Responsabile del Progetto

Il Legale Rappresentante delegato

Ditadi



Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante delegato



Firmato digitalmente da:  
**TOSO OMERO**  
 Firmato il 18/03/2022 17:05  
 Seriale Certificato: 1268674  
 Valido dal 16/03/2022 al 16/03/2025  
 InfoCamere Qualified Electronic Signature CA



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

Rendiconto 5 per mille ANNO 2018  
Contributo percepito € 748.955,61 in data 17-06-2020

Ente della Ricerca Sanitaria Denominazione Ente: Fondazione Telethon  
Codice fiscale: 04879781005  
Sede legale: Via Varese 16b – 00185 Roma  
Indirizzo di posta elettronica dell'ente: direzione.generale@telethon.legalmail.it  
Dati del rappresentante legale delegato: Omero Toso – Vice presidente

Titolo del progetto:  
**TTGFA0416TT - Restoration of hematopoiesis following gene correction in beta-thal**

Data di inizio progetto: 01/01/2019	Data di fine progetto: 31/12/2021
<b>Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 39528,35</b>	<b>Di cui:</b> <b>Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione:</b> <b>€ 39528,35</b>  <b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):</b> <b>€ 0</b>

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)	€ 18632,31	
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	€ 20106,04	
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	€ 254	
Elaborazione dati		
Spese amministrative		

Altro (Abbonamenti, riviste, libri e pubblicazioni)	€ 536,00	
TOTALE	€ 39528,35	€ 0,00

Data 28/02/2022

Il Responsabile del Progetto

Il Legale Rappresentante delegato

Ferrari



Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante delegato



Firmato digitalmente da:

TOSO OMERO

Firmato il 18/03/2022 17:08

Seriale Certificato: 1268674

Valido dal 16/03/2022 al 16/03/2025

InfoCamere Qualified Electronic Signature CA



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

Rendiconto 5 per mille ANNO 2018  
Contributo percepito € 748.955,61 in data 17-06-2020

Ente della Ricerca Sanitaria Denominazione Ente: Fondazione Telethon  
Codice fiscale: 04879781005  
Sede legale: Via Varese 16b – 00185 Roma  
Indirizzo di posta elettronica dell'ente: direzione.generale@telethon.legalmail.it  
Dati del rappresentante legale delegato: Omero Toso – Vice presidente

Titolo del progetto:  
**TTSGG0216TT - In vivo induction of Ag-specific tolerance by hepatocyte-targeted gene transfer**

Data di inizio progetto: 01/01/2019	Data di fine progetto: 31/12/2021
<b>Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 65816,65</b>	<b>Di cui:</b> <b>Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione:</b> <b>€ 65816,65</b>  <b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):</b> <b>€ 0</b>

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)	€ 24069,67	
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	€ 38340,23	
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)		
Elaborazione dati		

Spese amministrative		
Altro (Abbonamenti, riviste, libri e pubblicazioni)	€ € 3406,75	
TOTALE	€ 65816,65	€ 0,00

Data 28/02/2022

Il Responsabile del Progetto

Il Legale Rappresentante delegato

Gregori



Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante delegato



Firmato digitalmente da:

TOSO OMERO

Firmato il 18/03/2022 17:09

Seriale Certificato: 1268674

Valido dal 16/03/2022 al 16/03/2025

InfoCamere Qualified Electronic Signature CA



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

Rendiconto 5 per mille ANNO 2018  
Contributo percepito € 748.955,61 in data 17-06-2020

Ente della Ricerca Sanitaria Denominazione Ente: Fondazione Telethon  
Codice fiscale: 04879781005  
Sede legale: Via Varese 16b – 00185 Roma  
Indirizzo di posta elettronica dell'ente: direzione.generale@telethon.legalmail.it  
Dati del rappresentante legale delegato: Omero Toso – Vice presidente

Titolo del progetto:  
**TTAKC0316TT - Mechanisms of enhanced HSC transduction and nucleic acid sensing**

Data di inizio progetto: 01/01/2019	Data di fine progetto: 31/12/2021
<b>Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 133786,40</b>	<b>Di cui:</b> <b>Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione:</b> <b>€ 133786,40</b>  <b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):</b> <b>€ 0</b>

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)	€ 75316,32	
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	€ 58093,45	
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)		
Elaborazione dati		
Spese amministrative	€ 175,64	

Altro (Abbonamenti, riviste, libri e pubblicazioni)	€ 200,99	
TOTALE	€ 133786,40	€ 0,00

Data 28/02/2022

Il Responsabile del Progetto

Il Legale Rappresentante delegato

Kajaste



Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante delegato



Firmato digitalmente da:

**TOSO OMERO**

Firmato il 18/03/2022 17:11

Seriale Certificato: 1268674

Valido dal 16/03/2022 al 16/03/2025

InfoCamere Qualified Electronic Signature CA



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

Rendiconto 5 per mille ANNO 2018  
Contributo percepito € 748.955,61 in data 17-06-2020

Ente della Ricerca Sanitaria Denominazione Ente: Fondazione Telethon  
Codice fiscale: 04879781005  
Sede legale: Via Varese 16b – 00185 Roma  
Indirizzo di posta elettronica dell'ente: direzione.generale@telethon.legalmail.it  
Dati del rappresentante legale delegato: Omero Toso – Vice presidente

Titolo del progetto:  
**TTAKD0316TT - The Aicardi-Goutières Syndrome – From nucleic acid sensing to disease modeling**

Data di inizio progetto: 01/01/2019	Data di fine progetto: 31/12/2021
<b>Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 29195,50</b>	<b>Di cui:</b> <b>Quota sostenuta entro l’anno di rendicontazione:</b> <b>€ 29195,50</b>  <b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):</b> <b>€ 0</b>

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)	€ 20750,79	
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d’uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	€ 8433,35	
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)		
Elaborazione dati		

Spese amministrative		
Altro (Riviste)	€ 11,35	
TOTALE	€ 29195,50	€ 0,00

Data 28/02/2022

Il Responsabile del Progetto

Il Legale Rappresentante delegato

Kajaste



Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante delegato



Firmato digitalmente da:

TOSO OMERO

Firmato il 18/03/2022 17:12

Seriale Certificato: 1268674

Valido dal 16/03/2022 al 16/03/2025

InfoCamere Qualified Electronic Signature CA



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

Rendiconto 5 per mille ANNO 2018  
Contributo percepito € 748.955,61 in data 17-06-2020

Ente della Ricerca Sanitaria Denominazione Ente: Fondazione Telethon  
Codice fiscale: 04879781005  
Sede legale: Via Varese 16b – 00185 Roma  
Indirizzo di posta elettronica dell'ente: direzione.generale@telethon.legalmail.it  
Dati del rappresentante legale delegato: Omero Toso – Vice presidente

Titolo del progetto:  
**TTALF0516TT - Development of a liver-based epigenetic silencing strategy to treat familiar hypercholesterolemia**

Data di inizio progetto: 01/01/2019	Data di fine progetto: 31/12/2021
<b>Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 6879,45</b>	<b>Di cui:</b> <b>Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione:</b> <b>€ 6879,45</b>  <b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):</b> <b>€ 0</b>

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	
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	€ 6558,15	
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	€ 0	
Elaborazione dati		

Spese amministrative	€ 321,29	
Altro ()		
TOTALE	€ 6879,45	€ 0,00

Data 28/02/2022

Il Responsabile del Progetto

Il Legale Rappresentante delegato

Lombardo 

Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante delegato



Firmato digitalmente da:  
TOSO OMERO  
Firmato il 18/03/2022 16:54  
Seriale Certificato: 1268674  
Valido dal 16/03/2022 al 16/03/2025  
InfoCamere Qualified Electronic Signature CA



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

Rendiconto 5 per mille ANNO 2018  
Contributo percepito € 748.955,61 in data 17-06-2020

Ente della Ricerca Sanitaria Denominazione Ente: Fondazione Telethon  
Codice fiscale: 04879781005  
Sede legale: Via Varese 16b – 00185 Roma  
Indirizzo di posta elettronica dell'ente: direzione.generale@telethon.legalmail.it  
Dati del rappresentante legale delegato: Omero Toso – Vice presidente

Titolo del progetto:  
**TTLNE0416TT - Advanced genetic engineering of hematopoiesis**

Data di inizio progetto: 01/01/2019	Data di fine progetto: 31/12/2021
<b>Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 131761,03</b>	<b>Di cui:</b> <b>Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione:</b> <b>€ 131761,03</b>  <b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):</b> <b>€ 0</b>

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)	€ 34438,71	
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	€ 95071,37	
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)		
Elaborazione dati		
Spese amministrative	1800,00	

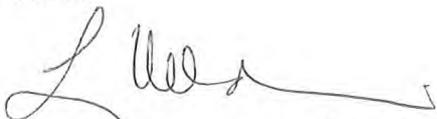
Altro (Abbonamenti, riviste, libri e pubblicazioni)	€ 450,95	
TOTALE	€ 131761,03	€ 0,00

Data 28/02/2022

Il Responsabile del Progetto

Il Legale Rappresentante delegato

Naldini



Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante delegato



Firmato digitalmente da:

**TOSO OMERO**

Firmato il 18/03/2022 16:56

Seriale Certificato: 1268674

Valido dal 16/03/2022 al 16/03/2025

InfoCamere Qualified Electronic Signature CA



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

Rendiconto 5 per mille ANNO 2018  
Contributo percepito € 748.955,61 in data 17-06-2020

Ente della Ricerca Sanitaria Denominazione Ente: Fondazione Telethon  
Codice fiscale: 04879781005  
Sede legale: Via Varese 16b – 00185 Roma  
Indirizzo di posta elettronica dell'ente: direzione.generale@telethon.legalmail.it  
Dati del rappresentante legale delegato: Omero Toso – Vice presidente

Titolo del progetto:  
**TTPGE0316TT - Gene correction of CD40LG gene in T cells and HSPC for the treatment of X-linked hyper-IgM immunodeficiency**

Data di inizio progetto: 01/01/2019	Data di fine progetto: 31/12/2021
<b>Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 21391,59</b>	<b>Di cui:</b> <b>Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione:</b> <b>€ 21391,59</b>  <b>Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni):</b> <b>€ 0</b>

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)	€ 2346,62	
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	€ 18892,63	
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	€ 0	
Elaborazione dati		

Spese amministrative	€ 152,34	
Altro		
TOTALE	€ 21391,59	€ 0,00

Data 28/02/2022

Il Responsabile del Progetto

Il Legale Rappresentante delegato

Naldini



Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante delegato



Firmato digitalmente da:  
**TOSO OMERO**  
 Firmato il 18/03/2022 16:57  
 Seriale Certificato: 1268674  
 Valido dal 16/03/2022 al 16/03/2025  
 InfoCamere Qualified Electronic Signature CA