



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

Fondi 5 per mille ANNO 2019
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: TMAAMT116TT - Novel gene therapy approaches for Hemophilia A

Abstract dei risultati ottenuti:

La terapia genica epatica con vettori virali adeno-associati (AAV) è in fase di indagine clinica per l'emofilia A (HemA), il più comune disordine di sanguinamento ereditario legato al cromosoma X. Le principali limitazioni sono le grandi dimensioni del transgene F8, che rende il confezionamento in un singolo vettore AAV una sfida, così come lo sviluppo di anticorpi circolanti anti-F8 che neutralizzano l'attività F8. Approfittando del trans-splicing proteico mediato dalla split intein, abbiamo diviso la sequenza codificante della variante grande e altamente secreta F8-N6 in due vettori AAV-intein separati la cui co-somministrazione ai topi HemA risulta nell'espressione di livelli terapeutici di F8 nel tempo. Questo si è verificato senza suscitare anticorpi anti-F8 circolanti a differenza degli animali trattati con il singolo vettore AAV-F8 sovradimensionato in fase di sviluppo clinico. Pertanto, la terapia genica epatica con AAV-F8-N6 intein dovrebbe essere considerata come una potenziale strategia terapeutica per l'HemA.

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

Intein-mediated protein trans-splicing expands adeno-associated virus transfer capacity in the retina. Tornabene, P; Trapani, I; Minopoli, R; Centrulo, M; Lupo, M; de Simone, S; Tiberi, P; Dell'Aquila, F; Marrocco, E; Iodice, C; Iuliano, A; Gesualdo, C; Rossi, S; Giaquinto, L; Albert, S; Hoyng, CB; Polishchuk, E; Cremers, FPM; Surace, EM; Simonelli, F; De Matteis, MA; Polishchuk, R; Auricchio, A. Science Translational Medicine, 2019

Adeno-Associated Viral Vectors as a Tool for Large Gene Delivery to the Retina. Trapani, I. Genes, 2019

A rare genetic variant of BPIFB4 predisposes to high blood pressure via impairment of nitric oxide signaling (vol 7, 9706, 2017). Vecchione, C; Villa, F; Carrizzo, A; Spinelli, CC; Damato, A; Ambrosio, M; Ferrario, A; Madonna, M; Uccellatore, A; Lupini, S; Maciag, A; Ryskalin, L; Milanese, L; Frati, G; Sciarretta, S; Bellazzi, R; Genovese, S; Ceriello, A; Auricchio, A; Malovini, A; Puca, AA. Scientific Reports, 2019

Can Adeno-Associated Viral Vectors Deliver Effectively Large Genes?. Tornabene, P; Trapani, I. Human Gene Therapy, 2020

Large gene delivery to the retina with AAV vectors: are we there yet?. Trapani, I; Tornabene, P; Auricchio, A. Gene Therapy, 2020

Data 14/03/2022

Il Responsabile del Progetto (Alberto Auricchio)

Il Legale Rappresentante delegato

Alberto Auricchio

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

Il Legale Rappresentante delegato



Firmato digitalmente da:

TOSO OMERO

Firmato il 17/03/2022 17:40

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 2019
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: TMAAMT116TT - Towards a Clinical Trial of Gene Therapy for Mucopolysaccharidosis VI

Le informazioni descritte nel presente documento sono da considerarsi strettamente confidenziali.

Abstract dei risultati ottenuti: La mucopolisaccaridosi di tipo VI (MPS VI) è un disordine lisosomiale ereditario multi-sistema dovuto alla carenza di arilsolfatasi B (ARSB) che porta ad un accumulo diffuso di glicosaminoglicani (GAG) che vengono escreti in quantità maggiori nelle urine. La MPS VI è caratterizzata da disostosi multipla progressiva, coinvolgimento del tessuto connettivo e cardiaco, ed epatosplenomegalia. La terapia enzimatica sostitutiva (ERT) è disponibile, ma richiede infusioni endovenose per tutta la vita e costose; inoltre, ha un'efficacia limitata su scheletro malato, valvole cardiache, funzione polmonare compromessa e opacità corneali.

Metodi. Nove pazienti MPS VI di età ≥ 4 anni sono stati arruolati in uno studio di terapia genica in fase 1/2 e, dopo aver interrotto la ERT, hanno ricevuto una singola infusione endovenosa di un vettore virale adeno-associato di sierotipo 8 che esprimeva ARSB. I partecipanti sono stati arruolati in sequenza in una delle tre coorti di dosi [basse (n=3), intermedie (n=2), o alte (n=4)]. Il risultato primario era la sicurezza; gli endpoint biochimici e clinici erano risultati secondari.

Risultati. Le infusioni si sono verificate senza gravi eventi avversi attribuibili al vettore, soddisfacendo l'endpoint pre-specificato. I partecipanti nelle coorti a bassa e media dose hanno mostrato un ARSB sierico stabile di circa il 20% del valore medio sano, ma sono tornati alla ERT entro 14 mesi dalla terapia genica a causa dell'aumento del GAG urinario. I partecipanti della coorte ad alto dosaggio hanno avuto un ARSB sierico sostenuto del 30-100% del valore medio sano, un modesto aumento del GAG urinario che non ha raggiunto una concentrazione tale da rendere necessaria la reintroduzione dell'ERT; non c'è stato alcun deterioramento clinico fino a 2 anni dopo la terapia genica.

Conclusioni. La terapia genica diretta al fegato nei partecipanti alla MPS VI non ha avuto un profilo di effetti collaterali e avversi limitanti la dose; il trattamento ad alte dosi ha portato all'espressione di ARSB per almeno 24 mesi con prove preliminari di stabilizzazione della malattia (ClinicalTrials.gov numero NCT03173521).

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

Intein-mediated protein trans-splicing expands adeno-associated virus transfer capacity in the retina. Tornabene, P; Trapani, I; Minopoli, R; Centrulo, M; Lupo, M; de Simone, S; Tiberi, P; Dell'Aquila, F; Marrocco, E; Iodice, C; Iuliano, A; Gesualdo, C; Rossi, S; Giaquinto, L; Albert, S; Hoyng, CB; Polishchuk, E; Cremers, FPM; Surace, EM; Simonelli, F; De Matteis, MA; Polishchuk, R; Auricchio, A. Science Translational Medicine, 2019

Adeno-Associated Viral Vectors as a Tool for Large Gene Delivery to the Retina. Trapani, I. Genes, 2019

A rare genetic variant of BPIFB4 predisposes to high blood pressure via impairment of nitric oxide signaling (vol 7, 9706, 2017). Vecchione, C; Villa, F; Carrizzo, A; Spinelli, CC; Damato, A; Ambrosio, M; Ferrario, A; Madonna, M; Uccellatore, A; Lupini, S; Maciag, A; Ryskalin, L; Milanesi, L; Frati, G; Sciarretta, S; Bellazzi, R; Genovese, S; Ceriello, A; Auricchio, A; Malovini, A; Puca, AA. Scientific Reports, 2019

Can Adeno-Associated Viral Vectors Deliver Effectively Large Genes?. Tornabene, P; Trapani, I. Human Gene Therapy, 2020

Large gene delivery to the retina with AAV vectors: are we there yet?. Trapani, I; Tornabene, P; Auricchio, A. Gene Therapy, 2020

Protein aggregation and autophagy dysfunction: new lessons from mucopolysaccharidoses. Monaco, A; Fraldi, A. Autophagy, 2021.

Data 14/03/2022

Il Responsabile del Progetto (Alberto Auricchio)

Il Legale Rappresentante delegato

Alberto Auricchio

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

Il Legale Rappresentante delegato



Firmato digitalmente da:

TOSO OMERO

Firmato il 17/03/2022 17:41

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 2019
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: TMAAMT116TT - Gene Therapy of Severe Inherited Photoreceptor Diseases due to Mutations in Large Genes

Abstract dei risultati ottenuti:

La terapia genica, che consente di inserire nelle cellule di un paziente una copia corretta del gene difettoso in modo da ripristinarne la funzionalità, è considerata al momento tra le più promettenti terapie avanzate per il trattamento di malattie retiniche ereditarie. Tra i veicoli utilizzati nei canonici approcci di terapia genica retinica per la veicolazione del gene, i vettori virali adeno-associati (AAV) sono i più utilizzati grazie all’ottimo profilo di efficacia e sicurezza mostrato in diversi studi clinici. Purtroppo, però, questi vettori virali hanno la capacità di veicolare solo geni di piccole dimensioni, mentre molti dei geni causativi di malattie retiniche ereditarie sono di dimensioni maggiori. Pertanto, l’applicabilità degli AAV nel settore della terapia genica retinica presenta delle importanti limitazioni che, in questo progetto, ci siamo posti l’obiettivo di superare.

Nello specifico, abbiamo sviluppato un approccio in cui geni di grandi dimensioni vengono divisi in due o più porzioni, ognuna di una dimensione compatibile con la veicolazione attraverso vettori AAV. Tali porzioni di geni danno vita, nelle cellule infettate, a frammenti della proteina, tutti fusi a dei piccoli segnali capaci di mediare in maniera autonoma la ricostituzione della proteina intera, a partire dai piccoli frammenti. Tale processo prende il nome di trans-splicing proteico. La strategia così sviluppata è stata applicata nei nostri studi in diversi modelli in vitro ed in vivo di malattie retiniche ereditarie dovute a mutazioni in geni di grandi dimensioni, dimostrandosi efficiente nella ricostituzione dell’espressione della proteina mancante ed efficace nel mitigare la comparsa dei sintomi associati alle malattie oggetto di studio.

Prodotti della Ricerca (correlati al progetto):

Elenco pubblicazioni su riviste indicizzate

Has retinal gene therapy come of age? From bench to bedside and back to bench. Trapani, I; [Auricchio, A](#). Human Molecular Genetics, 2019

Association between genotype and disease progression in italian Stargardt patients A Retrospective Natural History Study. Di Iorio, V; Orrico, A; Esposito, G; Melillo, P; Rossi, S; Sbordone, S; [Auricchio, A](#); Testa, F; Simonelli, F. Retina- the Journal of Retinal And Vitreous Diseases, 2019

Intein-mediated protein trans-splicing expands adeno-associated virus transfer capacity in the retina. Tornabene, P; Trapani, I; Minopoli, R; Centrulo, M; Lupo, M; de Simone, S; Tiberi, P; Dell’Aquila, F; Marrocco, E; Iodice, C; Iuliano, A; Gesualdo, C; Rossi, S; Giaquinto, L; Albert, S; Hoyng, CB; Polishchuk, E; Cremers, FPM; Surace, EM; Simonelli, F; De Matteis, MA; Polishchuk, R; [Auricchio, A](#). Science Translational Medicine, 2019

Adeno-Associated Viral Vectors as a Tool for Large Gene Delivery to the Retina. Trapani, I. Genes, 2019

A rare genetic variant of BPIFB4 predisposes to high blood pressure via impairment of nitric oxide signaling (vol 7, 9706, 2017). Vecchione, C; Villa, F; Carrizzo, A; Spinelli, CC; Damato, A; Ambrosio, M; Ferrario, A; Madonna, M; Uccellatore, A; Lupini, S; Maciag, A; Ryskalin, L; Milanese, L; Frati, G; Sciarretta, S; Bellazzi, R; Genovese, S; Ceriello, A; Auricchio, A; Malovini, A; Puca, AA. Scientific Reports, 2019

Can Adeno-Associated Viral Vectors Deliver Effectively Large Genes?. Tornabene, P; Trapani, I. Human Gene Therapy, 2020

Large gene delivery to the retina with AAV vectors: are we there yet?. Trapani, I; Tornabene, P; Auricchio, A. Gene Therapy, 2020.

Allele-specific editing ameliorates dominant retinitis pigmentosa in a transgenic mouse model. Ferla, R; Alliegro, M; Dell'Anno, M; Nusco, E; Cullen, JM; Smith, SN; Wolfsberg, TG; O'Donnell, P; Wang, P; Nguyen, AD; Chandler, RJ; Chen, ZL; Burgess, SM; Vite, CH; Haskins, ME; Venditti, CP; Auricchio, A. Molecular Therapy-Methods & Clinical Development, 2021.

Data 14/03/2022

Il Responsabile del Progetto (Alberto Auricchio)

Il Legale Rappresentante delegato

Alberto Auricchio

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

Il Legale Rappresentante delegato



Firmato digitalmente da:

TOSO OMERO

Firmato il 17/03/2022 17:42

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 2019
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

Abstract dei risultati ottenuti:

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.

Durante questo anno di esperimenti abbiamo dimostrato che le HSPC ingegnerizzate geneticamente ex-vivo in presenza di uno strato di MSC sono in grado di determinare un attecchimento delle cellule umane consistente e stabile nel tempo grazie ad un numero aumentato sia di HSPC editate sia di cloni che contribuiscono alla fase di ricostituzione ematologica precoce nel sangue periferico dei topi trapiantati. Questa capacità delle MSC di favorire un attecchimento

superiore nella fase più precoce post-trapianto è stato confermato anche quando sono state co-coltivate con MSC HSPC mobilizzate nel sangue periferico.

Abbiamo inoltre dimostrato che la co-infusione di MSC insieme a dosi limitate di HSPC editate facilita l'attecchimento di queste ultime e la ricostituzione ematopoietica.

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, Calzadini 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, Rivis 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 β -thalassemia patients have impaired hematopoietic supportive capacity. *J Clin Invest*. 2019

Gnani D, Crippa S, Della Volpe L, Rossella V, Conti A, Lettera E, Rivis 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

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; Rivis, S; Ometti, M; Fraschini, 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, Shaikat 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

Peripheral blood stem and progenitor cell collection in pediatric candidates for ex vivo gene therapy: a 10-year series.

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 2019
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: TMAAMT116TT - TMNBMT316TT - Congenital liver disease

Abstract dei risultati ottenuti:

I disordini del ciclo dell'urea (UCD) derivano da difetti nel metabolismo dell'azoto di scarto dalla scomposizione delle proteine e di altre molecole contenenti azoto. Le carenze degli enzimi del ciclo dell'urea provocano un'iperammonemia pericolosa per la vita. Nonostante i trattamenti, l'iperammonemia rimane una condizione altamente impegnativa che detiene alti rischi di mortalità e danni irreversibili. Lo sviluppo di terapie più efficaci per l'UCD è altamente necessario.

L'O-GlcNAcylation (O-GlcNAc) è una modifica post-traslazionale dinamica (PTM) delle proteine intracellulari che comporta l'attaccamento di N-acetil-glucosamina legata a O ai residui di serina e treonina delle proteine. L'O-GlcNAc regola diverse funzioni metaboliche ed è gestito da O-GlcNAc transferasi (OGT) che aggiunge O-GlcNAc alle proteine mentre O-GlcNAcase (OGA) rimuove O-GlcNAc dalle proteine. Abbiamo scoperto che l'aumento dell'UDP-GlcNAc del fegato durante l'iperammonemia aumenta l'O-GlcNAcylation delle proteine e aumenta l'ureagenesi. Meccanicamente, l'O-GlcNAcylation su specifici residui di treonina ha aumentato l'efficienza catalitica per l'ammoniaca della carbamoil fosfato sintetasi 1 (CPS1), l'enzima limitante nell'ureagenesi. L'inibizione farmacologica di O-GlcNAcase, l'enzima che rimuove l'O-GlcNAc, ha portato a riduzioni clinicamente rilevanti dell'ammoniaca sistemica in entrambi i modelli di topo genetici (modello ipomorfo di acidemia propionica) e acquisiti (insufficienza epatica acuta indotta dalla tioacetamide) di malattie epatiche. In conclusione, attraverso un controllo fine dell'ingresso dell'ammoniaca nell'ureagenesi, l'O-GlcNAcificazione epatica di CPS1 aumenta la detossificazione dell'ammoniaca ed è un nuovo obiettivo per la terapia dell'iperammonemia nelle malattie genetiche e acquisite. I risultati sono attualmente sottomessi per una pubblicazione.

Prodotti della Ricerca (correlati al progetto):

Elenco pubblicazioni su riviste indicizzate

Soria LR, Nitzahn M, De Angelis A, Khoja S, Attanasio S, Annunziata P, Palmer DJ, Ng P, Lipshutz GS, Brunetti-Pierri N. Hepatic glutamine synthetase augmentation enhances ammonia detoxification. J Inherit Metab Dis. 2019

Ammonia and autophagy: An emerging relationship with implications for disorders with hyperammonemia. Soria, LR; Brunetti-Pierri, N. Journal Of Inherited Metabolic Disease, 2019

Progress and challenges in development of new therapies for urea cycle disorders. Soria, LR; Mew, NA; Brunetti-Pierri, N. Human Molecular Genetics, 2019

Current Status on Clinical Development of Adeno-Associated Virus-Mediated Liver-Directed Gene Therapy for Inborn Errors of Metabolism. Ginocchio, VM; Ferla, R; Auricchio, A; Brunetti-Pierri, N. Human Gene Therapy, 2019

Data 03/03/2022

Il Responsabile del Progetto (Brunetti-Pierri)



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 17/03/2022 17:43

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 2019
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: TMNBMT316TT - Myhre syndrome

Abstract dei risultati ottenuti:

La sindrome di Myhre (SM) è una malattia autosomica dominante che si presenta con bassa statura, mani e piedi corti, dismorfismi facciali, sordità, corporatura compatta, anomalie scheletriche aspecifiche ed un ampio spettro di manifestazioni simili alla sclerodermia, come l'ispessimento della pelle e la rigidità delle articolazioni dovute alla fibrosi progressiva. Nella SM l'eccesso di fibrosi si verifica spontaneamente o in seguito a traumi o interventi chirurgici, è progressiva e può portare a gravi complicazioni pericolose per la vita. La SM è causata da ricorrenti varianti patologiche nel gene *SMAD4* che codifica una proteina coinvolta nella via di segnale del TGF- β . Le mutazioni nel gene *SMAD4* responsabili della SM provocano alterazioni dell'omeostasi della matrice extracellulare (ECM). Il Losartan è un farmaco antipertensivo che blocca il recettore di tipo 1 dell'angiotensina II. Oltre al suo effetto antipertensivo, il Losartan attenua la fibrosi mediata dal TGF- β riducendo l'espressione degli attivatori del TGF- β e riducendo sia il TGF- β totale e attivo che i recettori del TGF- β . Nei fibroblasti della SM, il Losartan ha ripristinato l'espressione genica delle metalloproteasi e dei loro inibitori ed ha corretto la deposizione di fibrillina-1 e COL1A1, suggerendo un miglioramento del difetto della ECM (*Piccolo et al., Eur J Hum Genet 2014*).

Quattro soggetti con SM confermata molecularmente (età media $23,8 \pm 17$ anni) sono stati valutati per: (a) spessore della pelle mediante punteggio di Rodnan, (b) range di movimento articolare (ROM) mediante goniometria, e (c) *speckle-tracking* ecocardiogramma. Dopo le valutazioni di base, tre individui con SM hanno ricevuto Losartan per 12 mesi e gli *endpoint* predefiniti sono stati monitorati dopo 6 e 12 mesi di trattamento. Alla valutazione basale pre-trattamento, i punteggi Rodnan erano aumentati, il ROM articolare era ridotto e l'ecocardiogramma *speckle-tracking* ha rivelato una ridotta deformazione miocardica. Dopo 6 e 12 mesi di trattamento con Losartan nei tre pazienti con SM, sono stati osservati miglioramenti nello spessore della pelle, del ROM articolare e, in misura minore, nella deformazione miocardica. Sebbene siano necessari ulteriori studi clinici controllati a lungo termine con un maggior numero di soggetti affetti, il presente studio suggerisce che il Losartan potrebbe migliorare le anomalie cutanee, articolari e cardiache della SM.

Prodotti della Ricerca (correlati al progetto):

Elenco pubblicazioni su riviste indicizzate

Cappuccio G, Brunetti-Pierri N, Clift P, Learn C, Dykes JC, Mercer CL, Callewaert B, Meerschaut I, Spinelli AM, Bruno I, Gillespie MJ, Dorfman AT, Grimberg A, Lindsay ME, Lin AE. Expanded cardiovascular phenotype of Myhre syndrome includes tetralogy of Fallot suggesting a role for SMAD4 in human neural crest defects. *Am J Med Genet A*. 2022.

Cappuccio G, Caiazza M, Roca A, Melis D, Iuliano A, Matyas G, Rubino M, Limongelli G, Brunetti-Pierri N. A pilot clinical trial with losartan in Myhre syndrome. *Am J Med Genet A*. 2021 Mar;185(3):702-709.

Lin AE, Brunetti-Pierri N, Callewaert B, Cormier-Daire V, Douzgou S, Kinane TB, Lindsay ME, Starr LJ; Myhre Syndrome Foundation Professional Advisory Board. Lack of resemblance between Myhre syndrome and other "segmental

progeroid" syndromes warrants restraint in applying this classification. Geroscience. 2021 Apr;43(2):459-461

Data 03/03/2022

Il Responsabile del Progetto (Brunetti-Pierri)



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 17/03/2022 17:43

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 2019
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: TMNBMT316TT - Inborn errors of metabolism

Abstract dei risultati ottenuti:

I risultati promettenti degli studi clinici per la terapia genica diretta al fegato per le emofilie mediante vettori di virus adeno-associati (AAV) hanno suscitato entusiasmo per lo sviluppo della terapia genica per gli errori congeniti del metabolismo epatico. Il deficit di ornitina-aminotransferasi (OAT) è un ottimo candidato per la terapia genica. La carenza di OAT è una malattia autosomica recessiva che porta allo sviluppo di atrofia girata di coroide e retina (GACR), una degenerazione corioretinica progressiva che porta a cecità. I pazienti affetti sviluppano ipovisione notturna e progressivo restringimento dei campi visivi, che porta a cecità intorno ai 30-40 anni di vita. I pazienti hanno alti livelli di ornitina in tutti i fluidi corporei. La carenza di OAT può essere diagnosticata alla nascita prima dell’esordio dei sintomi tramite screening neonatale, rendendo così ancora più urgente lo sviluppo di trattamenti efficaci. I tentativi di correggere l'accumulo di ornitina attraverso la riduzione con la dieta del suo precursore arginina sono stati provati nei topi con deficit di OAT e nei pochi pazienti che sono stati in grado di seguire una dieta molto restrittiva portando a un miglioramento e alla stabilizzazione della funzione visiva. Questi studi preclinici e clinici hanno indicato che alte concentrazioni ematiche di ornitina sono necessarie per indurre degenerazione retinica e il ripristino dell'attività OAT nel fegato è un trattamento efficace per prevenire la degenerazione retinica. Pertanto, abbiamo studiato l'efficacia e la sicurezza della terapia genica diretta al fegato per la carenza di OAT mediante iniezioni intravenosa di un vettore AAV8 che trasferisce il gene codificante l'OAT alle cellule epatiche in un modello murino di carenza di OAT (*Oat^{rhg}*) che ricapitola il fenotipo biochimico e retinico dei pazienti GACR. In seguito alle iniezioni di AAV-OAT, i topi *Oat^{rhg}* hanno mostrato riduzioni delle concentrazioni ematiche di ornitina rispetto ai topi di controllo iniettati con un vettore che esprime la proteina fluorescente verde (AAV-GFP). La riduzione delle concentrazioni ematiche di ornitina è stata associata ad un miglioramento dell'elettroretinogramma (ERG), suggerendo che prevenzione del danno e della funzione retinica. A differenza dei topi controllo *Oat^{rhg}* iniettati con AAV-GFP, i topi *Oat^{rhg}* iniettati con il vettore AAV-OAT hanno mostrato miglioramento dell'istologia della retina, in particolare con miglioramenti dell'epitelio pigmentato retinico fino ad un anno dopo l'iniezione intravenosa del vettore.

In sintesi, l'espressione epatica di OAT mediata da AAV8 è stata efficace nel ridurre le concentrazioni di ornitina nel sangue e nel migliorare sia la funzione e la struttura della retina di un modello murino di GACR. In conclusione, questo studio fornisce una prova preclinica dell'efficacia della terapia genica mediata da AAV per il trattamento della GACR. I risultati di questo studio sono stati inclusi in un lavoro scientifico in corso di preparazione.

Prodotti della Ricerca (correlati al progetto):

Elenco pubblicazioni su riviste indicizzate

1. Piccolo P, Rossi A, Brunetti-Pierrri N. Liver-directed gene-based therapies for inborn errors of metabolism. *Expert Opin Biol Ther.* 2020:1-12.

Data 03/03/2022

Il Responsabile del Progetto (Brunetti-Pierri)



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 17/03/2022 17:44

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 2019
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:

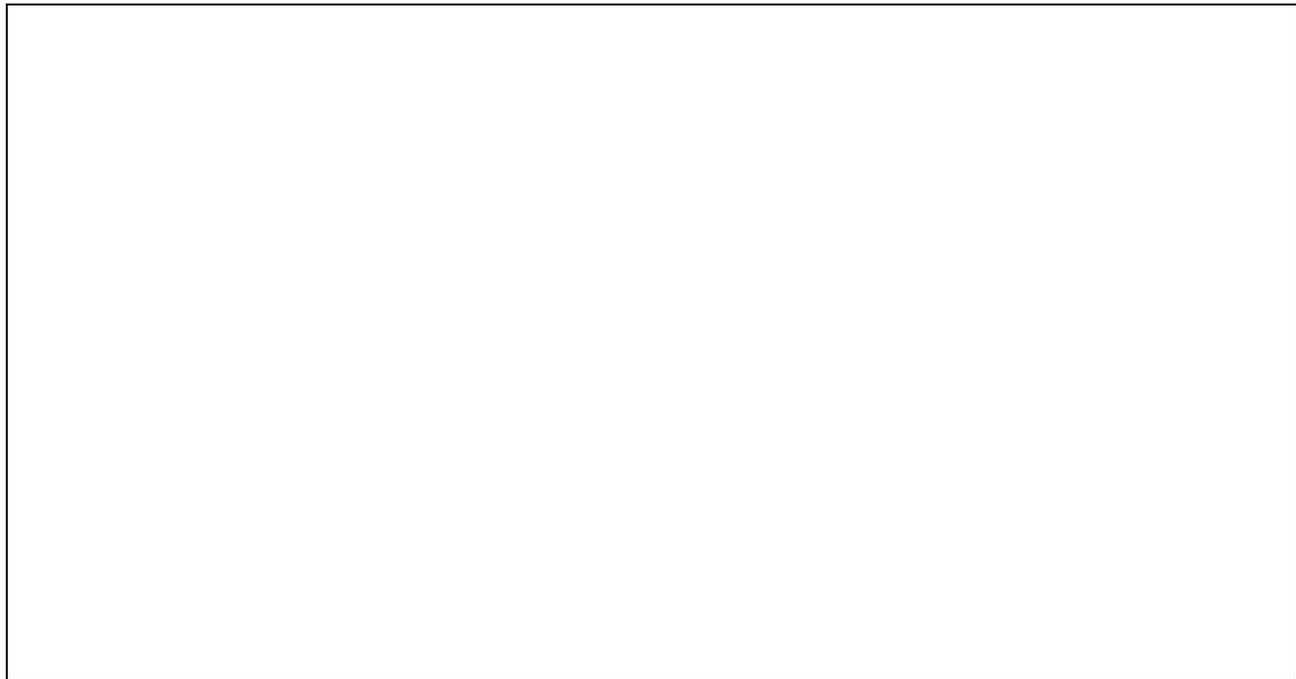
Nell’ambito di questo progetto, l’obiettivo principale prevedere di generare il prodotto ideale per approcci (pre)clinici di terapia adottiva personalizzata da utilizzarsi in contesti autoimmuni: linfociti T regolatori antigene-specifici.

Visti i dati generati nell’anno passato, per lo sviluppo di nuovi protocolli per la differenziazione di cellule staminali pluripotenti (PSC) in nuovi sottotipi di cellule T che non siano refrattarie all’induzione del lignaggio regolatorio, abbiamo usato una linea di PSC di derivazione embrionale in grado di differenziare in senso ematopoietico più efficientemente della linea utilizzata l’anno precedente.

Dato che le cellule di tipo T regolatorio emergono durante lo sviluppo da progenitori ematopoietici in maniera dipendente dalla via di trasduzione del segnale dell’acido retinoico (RA), ci siamo focalizzati su questo pathway in quanto i nostri precedenti protocolli non prevedono l’utilizzo di RA. Dato che durante lo sviluppo embrionale la via dell’RA è regolata in maniera molto precisa ed un’attivazione del segnale si osserva solo in cellule che sono in uno stato responsivo, abbiamo prima analizzato quali sono le finestre temporali del nostro protocollo differenziativo in cui ci sono cellule che possono rispondere alla somministrazione di RA. In particolare, abbiamo individuato una sottopopolazione di cellule KDR+CD235-CD184+ in cui il pathway di RA può essere attivato.

Queste cellule, una volta isolate, non sono in grado di differenziare in senso ematopoietico ed in particolare non sono in grado di generare cellule T in condizioni di controllo. Mentre se queste cellule vengono trattate con RA o con il precursore di RA, retinolo/Vitamina A, queste cellule rispondono all’attivazione del pathway e generano progenitori ematopoietici capaci di generare linfociti T.

Questi risultati indicano che siamo capaci di generare in vitro a partire da PSC dei sottotipi di linfociti T, il cui sviluppo è dipendente dall’attivazione del pathway di RA. Esperimenti futuri saranno volti a caratterizzare le cellule derivate dal nuovo protocollo.



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 17:17

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 2019
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 (MO) dovuta a eritropoiesi inefficace. Diversi studi suggeriscono che i "lineages" di differenziamento in senso eritroide e megacariocitico possono rappresentare il primo punto di diramazione durante l'emopoiesi dalla cellula staminale (CSE). Recentemente, è stato dimostrato come il comparto delle CSE sia eterogeneo, e composto da un Subset1 con potenziale multipotente e Subset2, con solo potenziale mieloide/linfoide. Il MO di pazienti Bthal è caratterizzato da una condizione perturbata e da stress il cui impatto sull'ematopoiesi è per lo più sconosciuto. Per definire il modello ematopoietico in tale patologia, sono state caratterizzate cellule di pazienti talassemici confrontandole con quelle di donatori sani. Nonostante nessuna differenza in termini di frequenza, i dati hanno mostrato che il Subset 1 Bthal presenta una capacità clonale paragonabile a quella dei soggetti sani, ma con un maggior potenziale eritroide. Inoltre, in Bthal, il Subset 1 presenta un'efficienza clonale maggiore rispetto a quella del Subset 2, dovuto probabilmente all'elevata richiesta di cellule multipotenti di differenziare in senso eritroide. Analisi di RNAseq su popolazioni ematopoietiche purificate dal MO di pazienti e donatori sani hanno evidenziato una deregolazione di meccanismi coinvolti nel mantenimento della quiescenza e della staminalità. Inoltre, geni coinvolti nel differenziamento eritroide risultavano over espressi nelle CSE Bthal. Tali dati evidenziano come le CSE BThal siano più propense ad uscire dalla quiescenza e a differenziare con una cinetica più veloce, a causa di condizioni di stress, come l'eritropoiesi inefficace. D'altra parte, non si può escludere una "diramazione eritroide" già presente nelle CSE, esacerbata dalla fisiopatologia della malattia.

Prodotti della Ricerca (correlati al progetto):

Elenco pubblicazioni su riviste indicizzate

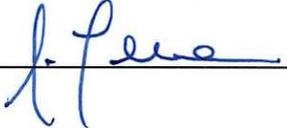
Multiple Integrated Non-clinical Studies Predict the Safety of Lentivirus-Mediated Gene Therapy for beta-Thalassemia. Lidonnici, MR; Paleari, Y; Tiboni, F; Mandelli, G; Rossi, C; Vezzoli, M; Aprile, A; Lederer, CW; Ambrosi, A; Chanut, F; Sanvito, F; Calabria, A; Poletti, V; Mavilio, F; Montini, E; Naldini, 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 16:32
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 2019
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:

I vettori lentivirali (LV) sono veicoli ampiamente utilizzati per la terapia genica in modelli animali preclinici e studi clinici con risultati promettenti in termini di sicurezza ed efficacia. Tuttavia, le risposte immunitarie dirette verso LV, il transgene, o entrambi possono limitare l'efficacia della terapia genica (GT). Il nostro obiettivo principale è indurre la tolleranza transgene-specifica per garantire l'espressione a lungo termine del transgene terapeutico. A questo scopo stiamo sfruttando approcci di trasferimento genico *in vivo* mediato da LV per promuovere la tolleranza e studiare la risposta immunitaria al transgene in contesti preclinici e clinici. Recentemente abbiamo esteso l'applicazione tale strategie al fine di modulare le risposte immunitarie antigene-specifiche nel contesto di trapianto di isole pancreatiche.

Il trapianto di isole pancreatiche, unica opportunità terapeutica per sostituire le cellule beta perse nel diabete di tipo 1 (T1D), è associato alla somministrazione di immunosoppressione nei pazienti (Shapiro et al., 2006), che richiede il trattamento per tutta la vita ed è associata ad effetti collaterali. Abbiamo dimostrato che la terapia combinata con anticorpi anti-CD3 e un LV codificante per il peptide immuno-dominante della catena B dell'insulina (LV.InsB/anti-CD3) è efficace nel revertire l'autoimmunità nei topi NOD trapiantati con isole singeniche (isolate da topi NOD). Abbiamo poi applicato tale terapia nel contesto di trapianto di isole allogeneiche in topi NOD. I risultati hanno dimostrato che topi NOD diabetici trattati con LV.InsB/anti-CD3 e trapiantati con isole pancreatiche allogeneiche, ritornano normoglicemici, e presentano una diminuzione di infiammazione delle isole (insulite). La reversione dell'autoimmunità è indipendente dalla presenza del trapianto. I topi curati presentano la completa mancanza di risposta delle cellule T al peptide dell'insulina e un aumento della frequenza di cellule T regolatorie, sia infiltranti il pancreas che nei linfonodi pancreatici. In meccanismo attraverso il quale il trattamento con LV.InsB/anti-CD3 e trapianto allogeneico ristabilisce tolleranza coinvolge sia l'induzione di cellule T regolatorie che l'up-regolazione della molecola inibitoria PDL1, che cooperano nel modulare le risposte T diabetogeniche. Il trapianto in questo contesto gioca un ruolo di cruciale, anche se transitorio, nel reclutamento di cellule diabetogeniche. Pertanto, il trattamento LV-Insb9-23 diretto agli epatociti combinato con anti-CD3 prima del trapianto di isole allogeneiche rappresenta una nuova strategia per la cura dell'autoimmunità.

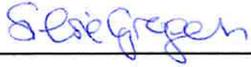
Prodotti della Ricerca (correlati al progetto):

Elenco pubblicazioni su riviste indicizzate

InsB9-23 Gene Transfer to Hepatocyte-Based Combined Therapy Abrogates Recurrence of Type 1 Diabetes After Islet Transplantation. Russo, F; Citro, A; Squeri, G; Sanvito, F; Monti, P; Gregori, S; Roncarolo, MG; Annoni, A. Diabetes, 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 16:36

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 2019
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: TTAAC0316TT - 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, abbiamo continuato la caratterizzazione dei meccanismi molecolari alla base della resistenza delle CSE alla trasduzione lentivirale e lo studio dell'impatto della trasduzione lentivirale e più in generale l'impatto che il riconoscimento degli acidi nucleici ha in diversi contesti patologici.

I nostri studi più recenti suggeriscono che, oltre ad aumentare l'efficienza del trasferimento genico, le ciclosporine possano avere un'azione benefica nel preservare le CSE durante la fase di manipolazione *ex vivo*. Inoltre, abbiamo messo a punto procedure di purificazione di vettori lentivirali in media scala che ci permettono di studiare in modo più accurato l'impatto di essi sulle cellule bersaglio nonché di migliorarne l'efficacia in diversi contesti, compreso l'editing genetico. Sono in corso studi per identificare i partner molecolari coinvolti negli effetti di IFITM3 e delle ciclosporine in CSE e stiamo valutando l'impatto della trasduzione nel contesto di CSE da pazienti con patologie infiammatorie.

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; Schioli, 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 17:18
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 2019
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). I nostri studi hanno rivelato l’attivazione anormale di risposte antivirali e pro-infiammatorie conseguente ad un danno spontaneo al DNA in astrociti difettosi per geni SAG, con effetti tossici su cellule neuronali. Le alterazioni così identificate e le loro conseguenze funzionali sono poi state validate in progenitori neurali derivati da iPSC da pazienti SAG. Inoltre, abbiamo sfruttato analisi di sequenziamento genetico su singole cellule derivate da pazienti per studiare l’impatto delle mutazioni SAG scelte sul trascrittoma in un contesto di coltura mista tra cellule gliali e neuronali. Queste analisi rivelano alterazioni metaboliche che saranno oggetto di studi futuri.

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 17:19

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 2019
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 familiar 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 l’IF basato sull’uso di Repressori Trascrizionali Artificiali (RTA), proteine in grado di inattivarne stabilmente il loro gene bersaglio senza indurre mutazioni nel DNA. A tal fine, abbiamo esteso i nostri studi precedenti mostrando che una singola somministrazione degli RTA era in grado di inattivare PCSK9 in maniera efficiente e duratura nel tempo in linee cellulari. Durante questi studi, abbiamo inoltre definito la configurazione più efficace degli RTA. Abbiamo quindi valutato tramite metodiche ad alta processività la specificità di questi trattamenti sul DNA delle cellule trattate, mostrando che gli RTA erano in grado di riconoscere ed inattivare esclusivamente il loro gene bersaglio, vale a dire PCSK9.

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.

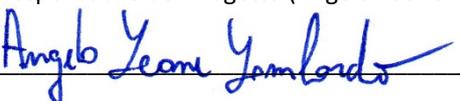
Genome editing for scalable production of alloantigen-free lentiviral vectors for in vivo gene therapy. Milani M, Annoni A, Bartolaccini S, Biffi M, Russo F, Di Tomaso T, Raimondi A, Lengler J, Holmes MC, Scheiflinger F, Lombardo A, Cantore A, Naldini L. EMBO Mol Med. 2017

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 17:22

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 2019
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: 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 e le cellule sono particolarmente sensibili alla manipolazione genica (Schiroli, Conti et al, Cell Stem Cell 2019). Siamo riusciti a sviluppare un approccio avanzato di correzione genica sito-specifica che ci permette di superare parzialmente queste limitazioni, migliorando l’efficienza del processo e diminuendone l’impatto negativo sulla capacità di attecchimento (Ferrari, Jacob et al, Nature Biotechnology 2020; Ferrari, Beretta et al, 2021). 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, Schiroli 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, Gentner B, et al. Cell Stem Cell. 2019

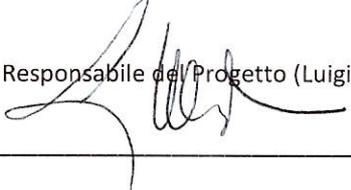
Genetic engineering of hematopoiesis: current stage of clinical translation and future perspectives. Naldini L. EMBO Mol Med. 2019

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; Schirotti, 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 17:22
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 2019
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 l’espressione non regolata di *CD40LG* ha causato linfoproliferazione/linfomi in modelli murini, abbiamo mirato a correggere il gene *CD40LG* preservandone la regolazione fisiologica.

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. Questa ricostituzione parziale è risultata sufficiente per controllare una infezione da parte del patogeno opportunisto *Pneumocystis Murina*, confermando il potenziale terapeutico di questo approccio. Abbiamo quindi ottimizzato un protocollo basato su CRISPR/Cas9 per inserire un cDNA correttivo nel primo introne di *CD40LG*. Abbiamo corretto il 40% delle cellule T umane, preservando le cellule della memoria, e ripristinato il 60% dell’espressione di CD40L, la sua regolazione fisiologica e funzionalità. Per aumentare la resa delle cellule T modificate prima del trapianto, abbiamo sviluppato una strategia di selezione delle cellule corrette, accoppiando il cDNA correttivo con un gene selettore clinicamente compatibile. Con questa strategia, abbiamo ripristinato completamente i livelli di espressione fisiologica di CD40L e la sua funzione. Siamo riusciti ad arricchire le cellule geneticamente modificate (purezza 80%) ed abbiamo dimostrato la loro capacità di attecchire in topi NSG, confermando il mantenimento di un fenotipo memoria.

Avendo dimostrato che il trapianto di cellule T CD4+ autologhe corrette può fornire un sostanziale beneficio a pazienti HIGM1 in modo paragonabile alle HSPC, abbiamo sviluppato un protocollo scalabile di manifattura GMP per la modificazione genica delle cellule T. L’ottimizzazione di questo protocollo ha permesso di aumentare l’efficienza di modificazione genica, la proliferazione ed il mantenimento delle cellule memoria, aprendo la strada alla sperimentazione clinica.

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; Palchadhuri, 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. Buccioli, Giorgia; Nicholas, Sarah K.; Calvo, Pier Luigi; Cant, Andrew; Edgar, J. David M.; Espanol, Teresa; Ferrua, Francesca;

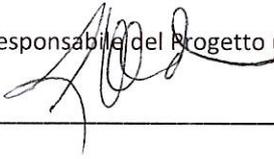
Galicchio, Miguel; Gennery, Andrew R.; Hadzic, Nedim; Hanson, I. Celine; Kusminsky, Gustavo; Lange, Andrzej; Lanternier, Fanny; Mahlaoui, Nizar; Moshous, Despina; Nademi, Zohreh; Neven, Benedicte; Oleastro, Matias; Porta, Fulvio; Quarello, Paola; Silva, Marcelo; Slatter, Mary A.; Soncini, Elena; Stefanowicz, 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; 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

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 17:23

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 2019
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: 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 mobilitare 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.

Nel corso dell’anno 2019, abbiamo ampliato a trenta il numero di pazienti analizzati, raggiungendo una buona rappresentatività statistica. Abbiamo inoltre introdotto una modalità di analisi molto innovativa, il sequenziamento dell’RNA su singola cellula (scRNA-Seq), mai applicata prima su neutrofili umani. I risultati sono molto promettenti poiché suggeriscono che, contrariamente a quanto normalmente presunto nel campo, i neutrofili umani sono in grado di andare incontro a profondi riarrangiamenti loro profilo di espressione genica. I risultati di questi primi esperimenti suggeriscono che i neutrofili di pazienti che ricevono trapianto di CSE mostrino segni di stimolazione infiammatoria con un marcato aumento di geni indotti da interferoni di tipo I e II. Tale osservazione potrebbe riflettere una risposta al danno tissutale indotta dalla chemioterapia.

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 16:37

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

Rendiconto 5 per mille ANNO 2019
Contributo percepito € 760186,71 in data 30-09-2020

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:
TMAAMT116TT - Novel gene therapy approaches for Hemophilia A

Data di inizio progetto: 01/01/2019	Data di fine progetto: 31/12/2021
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 14404,12	Di cui: Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione: € 14404,12 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 0

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)	€ 13213,36	
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	€ 1190,76	
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	€ 0	
Elaborazione dati		
Spese amministrative		

Altro ()	€ 0	
TOTALE	€ 14404,12	€ 0,00

Data 28/02/2022

Il Responsabile del Progetto

Alberto Auricchio
Auricchio

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 17/03/2022 17:46
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 2019
Contributo percepito € 760186,71 in data 30-09-2020

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:
TMAAMT116TT - Towards a Clinical Trial of Gene Therapy for Mucopolysaccharidosis VI

Data di inizio progetto: 01/01/2019	Data di fine progetto: 31/12/2021
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 10100	Di cui: Quota sostenuta entro l’anno di rendicontazione: € 10100 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 0

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)	€ 9300,00	
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d’uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	€ 800,00	
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	€ 0	
Elaborazione dati		
Spese amministrative		

Altro ()	€ 0	
TOTALE	€ 10100,00	€ 0,00

Data 28/02/2022

Il Responsabile del Progetto

Alberto Auricchio
Auricchio

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 17/03/2022 17:46

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 2019
Contributo percepito € 760186,71 in data 30-09-2020

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:
TMAAMT116TT - Gene Therapy of Severe Inherited Photoreceptor Diseases due to Mutations in Large Genes

Data di inizio progetto: 01/01/2019	Data di fine progetto: 31/12/2021
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 9600	Di cui: Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione: € 9600 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 0

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)	€ 8500,00	
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	€ 1100,00	
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	€ 0	
Elaborazione dati		

Spese amministrative		
Altro ()	€ 0	
TOTALE	€ 9600,00	€ 0,00

Data 28/02/2022

Il Responsabile del Progetto

Alberto Auricchio
Auricchio

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 17/03/2022 17:47

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 2019
Contributo percepito € 760186,71 in data 30-09-2020

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
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 60785,68	Di cui: Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione: € 60785,68 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 0

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)	€ 25231,79	
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	€ 32939,50	
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	€ 0	
Elaborazione dati		
Spese amministrative	€ 2614,39	

Altro		
TOTALE	€ 60785,68	€ 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 2019
Contributo percepito € 760186,71 in data 30-09-2020

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:
TMNBMT316TT - Inborn errors of metabolism

Data di inizio progetto: 01/01/2019	Data di fine progetto: 31/12/2021
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 6000	Di cui: Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione: € 6000 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 0

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.)	€ 6000,00	
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	€ 0	
Elaborazione dati		
Spese amministrative		

Altro ()	€ 0	
TOTALE	€ 6000,00	€ 0,00

Data 28/02/2022

Il Responsabile del Progetto


Brunetti

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 17/03/2022 17:48

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 2019
Contributo percepito € 760186,71 in data 30-09-2020

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:
TMNBMT316TT - Myhre syndrome

Data di inizio progetto: 01/01/2019	Data di fine progetto: 31/12/2021
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 3454,73	Di cui: Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione: € 3454,73 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 0

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.)	€ 3454,73	
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	€ 0	
Elaborazione dati		
Spese amministrative		

Altro ()	€ 0	
TOTALE	€ 3454,73	€ 0,00

Data 28/02/2022

Il Responsabile del Progetto


Brunetti

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 17/03/2022 17:48
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 2019
Contributo percepito € 760186,71 in data 30-09-2020

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:
TMNBMT316TT - Congenital liver disease

Data di inizio progetto: 01/01/2019	Data di fine progetto: 31/12/2021
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 8200	Di cui: Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione: € 8200 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 0

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.)	€ 8200,00	
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	€ 0	
Elaborazione dati		
Spese amministrative		

Altro ()	€ 0	
TOTALE	€ 8200,00	€ 0,00

Data 28/02/2022

Il Responsabile del Progetto


Brunetti

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 17/03/2022 17:45

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 2019
Contributo percepito € 760186,71 in data 30-09-2020

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
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 16344,49	Di cui: Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione: € 16344,49 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 0

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)	€ 4363,98	
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	€ 11980,51	
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	€ 0	
Elaborazione dati		
Spese amministrative		

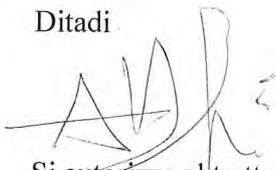
Altro ()	€ 0	
TOTALE	€ 16344,49	€ 0,00

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 17:07

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 2019
Contributo percepito € 760186,71 in data 30-09-2020

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:
16344.TTGFA0416TT - Restoration of hematopoiesis following gene correction in beta-thal

Data di inizio progetto: 01/01/2019	Data di fine progetto: 31/12/2021
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 55216,72	Di cui: Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione: € 55216,72 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 0

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)	€ 14390,72	
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	€ 40826	
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	€ 0	
Elaborazione dati		
Spese amministrative		

Altro ()	€ 0	
TOTALE	€ 55216,72	€ 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 2019
Contributo percepito € 760186,71 in data 30-09-2020

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
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 34898,27	Di cui: Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione: € 34898,27 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 0

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)	€ 26990,69	
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	€ 7907,58	
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	€ 0	
Elaborazione dati		
Spese amministrative		

Altro ()	€ 0	
TOTALE	€ 34898,27	€ 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 17:10

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 2019
Contributo percepito € 760186,71 in data 30-09-2020

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
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 80795,93	Di cui: Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione: € 80795,93 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 0

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)	€ 64173,06	
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	€ 16622,87	
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	€ 0	
Elaborazione dati		
Spese amministrative		

Altro ()	€ 0	
TOTALE	€ 80795,93	€ 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 2019
Contributo percepito € 760186,71 in data 30-09-2020

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
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 45958,01	Di cui: Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione: € 45958,01 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 0

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)	€ 31368,74	
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	€ 14589,27	
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	€ 0	
Elaborazione dati		

Spese amministrative		
Altro ()		€ 0
TOTALE	€ 45958,01	€ 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 16:53
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 2019
Contributo percepito € 760186,71 in data 30-09-2020

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
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 165163,89	Di cui: Quota sostenuta entro l’anno di rendicontazione: € 165163,89 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 0

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.)	€ 165163,89	
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	€ 0	
Elaborazione dati		

Spese amministrative		
Altro ()		€ 0
TOTALE	€ 165163,89	€ 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 16:55

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 2019
Contributo percepito € 760186,71 in data 30-09-2020

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
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 49427,42	Di cui: Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione: € 49427,42 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 0

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)	€ 3526,43	
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	€ 45900,99	
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	€ 0	
Elaborazione dati		

Spese amministrative		
Altro ()		€ 0
TOTALE	€ 49427,42	€ 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 16:58
 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 2019
Contributo percepito € 760186,71 in data 30-09-2020

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
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 97252,63	Di cui: Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione: € 97252,63 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 0

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)	€ 22188,55	
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	€ 74421,49	
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	€ 0	
Elaborazione dati		
Spese amministrative	€ 642,59	

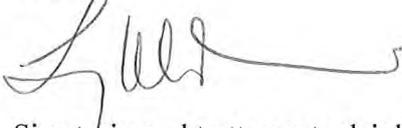
Altro ()		
TOTALE	€ 97252,63	€ 0,00

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 16:59

Seriale Certificato: 1268674

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

InfoCamere Qualified Electronic Signature CA