

Rendicontazione 5 per mille Anno 2020 Ministero della Salute

Codice	Ente	Anno	Titolo	ID
5M-2020-23682119	Fondazione Telethon	2020	TTBGC0116TT-Gentner-Espansione di cellule ematopoietiche staminali geneticamente modificate	23682119
5M-2020-23682120	Fondazione Telethon	2020	TTAMA0516TT-Mortellaro-Studio della patogenesi e sviluppo della terapia genica per il deficit di adenosina deaminasi 2	23682120
5M-2020-23682132	Fondazione Telethon	2020	TTROF0416TT-Ostuni-I meccanismi genomici alla base della mielopoiesi umana: implicazioni per la ricostituzione del midollo osseo dopo la terapia genica	23682132
5M-2020-23682127	Fondazione Telethon	2020	TTEBE0616TT-Bernardo-Utilizzo delle cellule stromali mesenchimali (MSC) per migliorare gli esiti del trapianto di cellule staminali ematopoietiche ingegnerizzate	23682127
5M-2020-23682123	Fondazione Telethon	2020	TTAGD0216TT-Gritti-Modellare la complessità della malattia per affinare le strategie di terapia genica e cellulare	23682123
5M-2020-23682130	Fondazione Telethon	2020	TTAVE0216TT-Villa-Correggere con precisione attraverso l'editing genetico i difetti del gene RAG1 alla base di immunodeficienze primitive (SCID)	23682130
5M-2020-23682124	Fondazione Telethon	2020	TTALF0116TT-Lombardo-Studio dei meccanismi molecolari alla base del silenziamento epigenetico e loro impiego per migliorare l'efficienza terapeutica dell'editing epigenetico mirato.	23682124
5M-2020-23682125	Fondazione Telethon	2020	TTALF0516TT-Lombardo-Sviluppo di una strategia di silencing epigenetico nel fegato per la terapia della ipercolesterolemia familiare	23682125
5M-2020-23682129	Fondazione Telethon	2020	TTEMB0316TT-Montini-Modellizzazione e comprensione dei sistemi geneticamente modificati nel loro insieme	23682129
5M-2020-23682122	Fondazione Telethon	2020	TTAVC0516TT-Villa-Terapia genica con vettori lentivirali esprimenti il gene TCIRG1 per correggere la funzionalità degli osteoclasti nella osteopetrosi autosomica recessiva: uno studio pilota	23682122
5M-2020-23682133	Fondazione Telethon	2020	TTSGG0216TT-Gregori-Induzione in vivo della tolleranza antigene-specifica mediante trasferimento genico mirato agli epatociti	23682133
5M-2020-23682118	Fondazione Telethon	2020	TTLNE0416TT-Naldini-Ingegneria genetica avanzata dell'ematopoiesi	23682118
5M-2020-23682121	Fondazione Telethon	2020	TTPGE0316TT-Naldini-Correzione del gene CD40LG nelle cellule T e HSPC per la terapia di immunodeficienza con iper-IgM legata all'X	23682121
5M-2020-23682131	Fondazione Telethon	2020	TTGFA0416TT-Ferrari-Recupero dell'ematopoiesi dopo la correzione genica della beta-talassemia	23682131
5M-2020-23682128	Fondazione Telethon	2020	TTAKC0316TT-Kajaste-Meccanismi per potenziare la trasduzione e il riconoscimento degli acidi nucleici nelle cellule staminali ematopoietiche	23682128
5M-2020-23682117	Fondazione Telethon	2020	TTSGG0116TT-Gregori-Nuove strategie per generare DC tollerogeniche per l'immunoterapia specifica per Ag	23682117
5M-2020-23682126	Fondazione Telethon	2020	TTEMB0116TT-Montini-Migliorare la sicurezza dell'integrazione lentivirale e tecnologie di monitoraggio molecolare	23682126



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca scientifica e Tecnologica

Fondi 5 per mille ANNO 2020 - Enti della Ricerca Sanitaria
Abstract ed elenco pubblicazioni scientifiche

ENTE¹: FONDAZIONE TELETHON

Titolo del progetto: TTPGE0316TT-Naldini-Correzione del gene CD40LG nelle cellule T e HSPC per la terapia di immunodeficienza con iper-IgM legata all'X

Abstract dei risultati ottenuti:

L'ingegneria genetica di cellule staminali/progenitrici emopoietiche (HSPC) si è ampliata fino a permettere la modificazione sito-specifica di geni endogeni tramite l'uso di diverse nucleasi artificiali. Per primi abbiamo mostrato che questa strategia può essere usata su HSPC per inserire un cDNA funzionale in un gene difettivo ereditario, a valle del suo promotore, ripristinando così; funzione e controllo fisiologico della sua espressione, ma evitando il rischio di mutagenesi inserzionale (Genovese, Nature 2014). La prima caratteristica è molto rilevante se il gene affetto necessita di una stretta regolazione poiché impatta sulla proliferazione cellulare, come nell'Immunodeficienza Combinata Severa (SCID)-X1 e nella Sindrome da Iper-IgM legata all'X (HIGM1). Abbiamo sviluppato nuove ZFN e CRISPR/Cas9 che bersagliano un introne a monte dei geni IL2RG e CD40LG, per correggere con una sola combinazione di nucleasi e donatore la maggioranza delle mutazioni causative. Abbiamo validato il nostro protocollo in cellule T umane ed in HSPC, raggiungendo fino al 40% di correzione sia con ZFN che con CRISPR/Cas9. Per supportare il razionale scientifico ed esplorare la sicurezza del trattamento, stiamo usando appropriati modelli pre-clinici. Per SCID-X1 abbiamo sviluppato un modello murino che porta, al posto del gene murino Il2rg, il gene umano IL2RG con una comune mutazione SCID. Per valutare l'efficacia e la sicurezza della ricostituzione emopoietica da un numero limitato di HSPC corrette, abbiamo eseguito trapianti competitivi con HSPC wild-type e IL2RG-/- con i quali abbiamo dimostrato che l'1% di cellule WT sono sufficienti per ricostituire parzialmente i compartimenti linfoidi, e che un regime di condizionamento prima dell'infusione è necessario per evitare lo sviluppo di linfomi dai progenitori trapiantati. Esperimenti simili sono in corso con il modello murino di HIGM1, per identificare il regime di condizionamento e il grado di chimerismo richiesti per correggere la patologia. Per dimostrare la correzione del fenotipo patologico, abbiamo sviluppato un protocollo basato su CRISPR/Cas9 che permette di ottenere alti livelli di riparo sito-specifico del genoma tramite NHEJ (70%) e HDR (25%) su HSPC murine IL2RG-/-. Dopo il trapianto, solo le cellule corrette sono state in grado di generare progenie linfoide B e T funzionale, mostrando un vantaggio selettivo rispetto alle cellule non corrette. Queste cellule linfoidi corrette persistono a lungo termine nei topi e hanno generano una risposta T funzionale dopo infezione dei topi stessi con un patogeno murino, indicando che cellule progenitrici corrette per il gene IL2RG sono in grado di sostenere la linfopoiesi e di correggere parzialmente il fenotipo patologico. Nel complesso, questi risultati permetteranno di stabilire la sicurezza e la solidità della nostra strategia di modificazione genica sito-specifica in HSPC e saranno determinanti per il disegno del protocollo per i primi test clinici.

Data inizio progetto 01/01/2019
Data fine progetto 31/12/2021

Valore progetto euro 81989

Data ricezione fondi 5 per mille 04/11/2021

Valori economici:

Personale:

Quota sostenuta alla data di rendicontazione: euro 6591

Quota accantonata euro 0

Materiali di consumo

Quota sostenuta alla data di rendicontazione: euro 4579

Quota accantonata euro 0

Totale complessivo quota 5 per mille progetto euro 11170



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca scientifica e Tecnologica

Fondi 5 per mille ANNO 2020 - Enti della Ricerca Sanitaria
Abstract ed elenco pubblicazioni scientifiche

ENTE¹: FONDAZIONE TELETHON

Titolo del progetto: TTSGG0216TT-Gregori-Induzione in vivo della tolleranza antigene-specifica mediante trasferimento genico mirato agli epatociti

Abstract dei risultati ottenuti:

I vettori lentivirali (LV) sono veicoli ampiamente utilizzati per la terapia genica, sia in modelli animali pre-clinici sia in studi clinici nell'uomo, con risultati promettenti in termini di sicurezza ed efficacia. Tuttavia, le risposte immunitarie dirette verso questi vettori, il gene terapeutico (transgene) o entrambi possono limitare l'efficacia della terapia genica. Per superare questa limitazione, è stata sviluppata la piattaforma LV.ET.142T e applicata efficacemente come terapia genica nell'emofilia B o per promuovere/ripristinare la tolleranza nel diabete autoimmune. L'espressione del gene terapeutico negli epatociti rappresenta un nuovo modo per promuovere tolleranza. Nel presente progetto di ricerca ci proponiamo di ampliare l'applicazione della piattaforma LV.ET.142T e di migliorarne la sua efficacia. Nello specifico, esamineremo la capacità di LV.ET.142T di indurre tolleranza ad alloantigeni. La terapia combinata con LV.ET.142T codificante per la catena di insulina B 9-23 (LV.ET.InsB9-23.142T) e anti-CD3 mAb verrà utilizzata per prevenire il rigetto di isole pancreatiche autologhe o allogeniche nel modello pre-clinico di diabete. Diversi fattori possono influire negativamente sull'efficacia della terapie geniche con LV.ET.142T: l'espressione del transgene anche in cellule diverse dagli epatociti, il tipo di transgene e la presenza di una risposta immune verso il transgene pre-esistente alla terapia genica. Il topo knockout IDUA, il modello di mucopolisaccaridosi I, è particolarmente resistente alla tolleranza indotta da LV.ET.142T: rappresenta perciò un modello utile per comprendere meglio come viene indotta la risposta immune verso il transgene dopo la terapia genica e per testare vettori ottimizzati con l'aggiunta di nuovi elementi di regolazione e/o terapie combinate finalizzate a pre-tollerizzare il ricevente prima della terapia genica. I risultati ottenuti in questo progetto miglioreranno la piattaforma LV.ET.142T e ne amplieranno l'applicazione non solo finalizzata alla introduzione di un gene terapeutico nelle malattie monogeniche ma anche come possibile trattamento delle malattie autoimmuni.

Data inizio progetto 01/01/2019
Data fine progetto 31/12/2021

Valore progetto euro 156930

Data ricezione fondi 5 per mille 04/11/2021

Valori economici:

Personale:

Quota sostenuta alla data di rendicontazione: euro 27589

Quota accantonata euro 0

Materiali di consumo

Quota sostenuta alla data di rendicontazione: euro 27084

Quota accantonata euro 0

Totale complessivo quota 5 per mille progetto euro 54674



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca scientifica e Tecnologica

Fondi 5 per mille ANNO 2020 - Enti della Ricerca Sanitaria
Abstract ed elenco pubblicazioni scientifiche

ENTE¹: FONDAZIONE TELETHON

Titolo del progetto: TTAGD0216TT-Gritti-Modellare la complessità della malattia per affinare le strategie di terapia genica e cellulare

Abstract dei risultati ottenuti:

Le leucodistrofie (leucodistrofia metacromatica, MLD; leucodistrofia a cellule globoidi, GLD) e le gangliosidosi GM2 sono malattie da accumulo lisosomiale (LSD) in cui la mancanza/ridotta attività di enzimi lisosomiali provoca accumulo di macromolecole non degradate con conseguente alterazione della funzionalità cellulare. Molte LSD presentano un grave coinvolgimento del sistema nervoso centrale e conseguente neurodegenerazione. I nostri studi mirano a comprendere i meccanismi di malattia e a sviluppare nuovi approcci di terapia genica per queste malattie che, pur condividendo alcuni tratti patologici, presentano caratteristiche uniche che potrebbero giustificare la necessità di approcci diversificati, o un esito diverso dello stesso trattamento. Il nostro obiettivo a lungo termine è di aumentare e rendere più efficaci le attuali strategie di terapia genica per trattare le LSD che attualmente non hanno opzioni terapeutiche. Per raggiungere questo obiettivo siamo convinti che sia necessario avere una conoscenza più approfondita dei meccanismi alla base della patologia e della correzione terapeutica a seguito dei trattamenti. Per affrontare questi studi ci avvantaggiamo di numerosi modelli sperimentali in vivo e in vitro, tra cui le cellule staminali neurali, cellule mieloidi, e cellule staminali pluripotenti indotte ottenute da pazienti, che rappresentano un sistema ideale per studiare i meccanismi patologici e per sperimentare l'efficacia e la sicurezza di terapie innovative.

Data inizio progetto 01/01/2019
Data fine progetto 31/12/2021

Valore progetto euro 96970

Data ricezione fondi 5 per mille 04/11/2021

Valori economici:

Personale:

Quota sostenuta alla data di rendicontazione: euro 722

Quota accantonata euro 0

Materiali di consumo

Quota sostenuta alla data di rendicontazione: euro 82876

Quota accantonata euro 0

Totale complessivo quota 5 per mille progetto euro 83598



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca scientifica e Tecnologica

Fondi 5 per mille ANNO 2020 - Enti della Ricerca Sanitaria
Abstract ed elenco pubblicazioni scientifiche

ENTE¹: FONDAZIONE TELETHON

Titolo del progetto: TTAKC0316TT-Kajaste-Meccanismi per potenziare la trasduzione e il riconoscimento degli acidi nucleici nelle cellule staminali ematopoietiche

Abstract dei risultati ottenuti:

Ad oggi, per essere efficace, il protocollo clinico di terapia genica su cellule staminali ematopoietiche (CSE) richiede l'uso combinato di esposizioni ripetute e alte dosi di vettore virale, unite a una potente stimolazione cellulare. Questi due fattori impattano negativamente sull'efficienza della procedura: da una parte impongono di disporre di una grande quantità di vettore, dall'altra la prolungata coltura 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 consentirebbe di abbassare i costi della procedura, altrimenti insostenibili, e diminuire il possibile impatto della terapia sulla fisiologia della cellula. Per raggiungere questo obiettivo, stiamo caratterizzando sia i meccanismi molecolari alla base della resistenza delle CSE alla trasduzione lentivirale, sia l'impatto della trasduzione lentivirale e più in generale l'impatto che il riconoscimento degli acidi nucleici ha in diversi contesti patologici. In questo contesto, abbiamo osservato che le CSE reagiscono in modo molto differente a diversi tipi di vettori di terapia genica e stiamo valutando l'impatto della trasduzione nel contesto di CSE da pazienti con patologie infiammatorie. Inoltre, siamo riusciti a individuare un potente blocco all'ingresso dei vettori lentivirali nelle CSE e scoperto che questo blocco può essere superato in modo molto efficiente farmacologicamente. Sono in corso studi per identificare i partner molecolari coinvolti nel blocco alla trasduzione lentivirale nelle CSE. 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.

Data inizio progetto 01/01/2019
Data fine progetto 31/12/2021

Valore progetto euro 372318

Data ricezione fondi 5 per mille 04/11/2021

Valori economici:

Personale:

Quota sostenuta alla data di rendicontazione: euro 41351

Quota accantonata euro 0

Materiali di consumo

Quota sostenuta alla data di rendicontazione: euro 32978

Quota accantonata euro 0

Totale complessivo quota 5 per mille progetto euro 74330



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca scientifica e Tecnologica

Fondi 5 per mille ANNO 2020 - Enti della Ricerca Sanitaria
Abstract ed elenco pubblicazioni scientifiche

ENTE¹: FONDAZIONE TELETHON

Titolo del progetto: TTEMB0316TT-Montini-Modellizzazione e comprensione dei sistemi geneticamente modificati nel loro insieme

Abstract dei risultati ottenuti:

In questa area di ricerca utilizziamo modelli murini e nuove tecnologie per svelare i meccanismi di base che governano la genotossicità e per confrontare l'impatto dell'integrazione dei vettori lentivirali contenenti elementi genetici per migliorarne la sicurezza. Miriamo a capitalizzare le conoscenze acquisite per ideare e convalidare nuovi vettori lentivirali con un profilo di sicurezza migliorato da adottare nelle future applicazioni di terapia genica ex vivo e in vivo.

Grazie all'impiego di modelli murini ultrasensibili abbiamo dimostrato che vettori lentivirali contenenti sequenze genetiche dette isolanti riconosciute dal fattore CTCF e specifiche sequenze riconosciute da microRNA hanno un profilo di biosicurezza significativamente superiore ai vettori non modificati.

Inoltre, abbiamo messo a punto tecnologie genomiche atte a valutare l'impatto dell'integrazione del vettore sulla struttura della cromatina a livello tridimensionale (LV-4C e HiC); Grazie a queste tecniche abbiamo scoperto che, i vettori lentivirali armati di sequenze isolanti stabiliscono interazioni genomiche unidirezionali a lungo raggio. Il vettore integrato tende quindi a formare aree genomiche, riducendo così la probabilità di attivazione genica.

Data inizio progetto 01/01/2019
Data fine progetto 31/12/2021

Valore progetto euro 24550

Data ricezione fondi 5 per mille 04/11/2021

Valori economici:

Personale:

Quota sostenuta alla data di rendicontazione: euro 13163

Quota accantonata euro 0

Materiali di consumo

Quota sostenuta alla data di rendicontazione: euro 9449

Quota accantonata euro 0

Totale complessivo quota 5 per mille progetto euro 22612



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca scientifica e Tecnologica

Fondi 5 per mille ANNO 2020 - Enti della Ricerca Sanitaria
Abstract ed elenco pubblicazioni scientifiche

ENTE¹: FONDAZIONE TELETHON

Titolo del progetto: TTALF0116TT-Lombardo-Studio dei meccanismi molecolari alla base del silenziamento epigenetico e loro impiego per migliorare l'efficienza terapeutica dell'editing epigenetico mirato.

Abstract dei risultati ottenuti:

I meccanismi molecolari che regolano l'espressione genica all'interno delle nostre cellule rappresentano un valido strumento per inattivare terapeutamente geni che, quando mutati, inducono malattie nell'uomo. A partire da questi meccanismi, abbiamo recentemente sviluppato una piattaforma di silenziamento genico mirato, basata sull'epigenetica, uno dei processi che controlla l'espressione genica. Questa piattaforma sfrutta Repressori Trascrizionali Artificiali (RTA), proteine ingegnerizzate composte da un dominio di legame al DNA programmabile e da repressori epigenetici. Una volta veicolati all'interno della cellula, gli RTA riconoscono il gene per cui sono stati programmati e richiamano una moltitudine di proteine proprie della cellula che, collaborando con gli RTA, spengono il loro gene bersaglio (Amabile et al., Cell. 2016). Data la dipendenza degli RTA dal macchinario molecolare della cellula stessa, la comprensione di questi processi potrebbe fornire informazioni rilevanti per sviluppare piattaforme di silenziamento genico mirato sempre più efficaci e sicure. L'obiettivo di questo progetto è di identificare i fattori che regolano l'attività degli RTA, utilizzando inizialmente screening genetici di perdita di funzione su larga scala e linee cellulari che ricapitolano fedelmente i processi di silenziamento genico indotti dagli RTA. In base a questi risultati, caratterizzeremo il funzionamento molecolare dei fattori identificati in modelli sperimentali rilevanti. Al contempo, valuteremo se l'inattivazione o l'espressione dei fattori sopra identificati in cellule poco responsive agli RTA ne aumenti il funzionamento. Oltre a fornire informazioni rilevanti su processi biologici di base, questi studi permetteranno di sviluppare versioni più aggiornate della nostra tecnologia, favorendone l'applicazione in cellule umane di interesse terapeutico, un passo fondamentale per la traslazione clinica del silenziamento epigenetico mirato.

Data inizio progetto 01/01/2019
Data fine progetto 31/12/2021

Valore progetto euro 63167

Data ricezione fondi 5 per mille 04/11/2021

Valori economici:

Personale:

Quota sostenuta alla data di rendicontazione: euro 24266

Quota accantonata euro 0

Materiali di consumo

Quota sostenuta alla data di rendicontazione: euro 38900

Quota accantonata euro 0

Totale complessivo quota 5 per mille progetto euro 63167



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca scientifica e Tecnologica

Fondi 5 per mille ANNO 2020 - Enti della Ricerca Sanitaria
Abstract ed elenco pubblicazioni scientifiche

ENTE¹: FONDAZIONE TELETHON

Titolo del progetto: TTALF0516TT-Lombardo-Sviluppo di una strategia di silencing epigenetico nel fegato per la terapia della ipercolesterolemia familiare

Abstract dei risultati ottenuti:

L'ipercolesterolemia familiare (IF) è una malattia genetica ereditaria causata da mutazioni in geni coinvolti nel metabolismo del colesterolo. Comunemente definito "colesterolo cattivo", il colesterolo associato alle lipoproteine a bassa densità (anche conosciuto come LDL-C) circola nel sangue sotto forma di grosse particelle. Se non opportunamente catturato e degradato dalle cellule del fegato, il colesterolo si accumula nella parete interna dei vasi sanguigni, determinando malattie cardiovascolari, tra cui l'aterosclerosi, una patologia strettamente correlata all'insorgenza di infarto o ictus. Tra i geni responsabili dell'IF, quello che codifica per la proteina PCSK9 ha recentemente attirato particolare attenzione. Infatti, PCSK9 regola l'assorbimento dell'LDL-C da parte delle cellule del fegato e mutazioni che ne aumentano la funzione determinano un accumulo di LDL-C nel sangue dei pazienti: questo accelera i processi di aterosclerosi e incrementa l'insorgenza di malattie cardiovascolari. 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 ai pazienti e per tutta la loro vita, comportando una bassa aderenza al trattamento. Lo scopo del progetto è di sviluppare un approccio di terapia genica che consenta di inattivare PCSK9 dopo singolo trattamento farmacologico. A questo fine utilizzeremo dei Repressori Trascrizionali Artificiali (RTA), proteine ingegnerizzate in grado di riconoscere in modo specifico il gene di interesse e di inattivarne stabilmente la funzione attraverso l'epigenetica, il processo che fisiologicamente regola l'espressione dei geni. Il progetto verrà perseguito dapprima valutando l'efficacia e la specificità degli RTA contro PCSK9 in linee cellulari epatiche. Successivamente, verrà sviluppato un metodo per veicolare gli RTA al fegato, e sarà quindi valutata l'efficacia, la stabilità a lungo termine e la biosicurezza dell'inattivazione di PCSK9 in modelli animali, tra cui uno di IF.

Data inizio progetto 01/01/2019
Data fine progetto 31/12/2021

Valore progetto euro 228344

Data ricezione fondi 5 per mille 04/11/2021

Valori economici:

Personale:

Quota sostenuta alla data di rendicontazione: euro 15692

Quota accantonata euro 0

Materiali di consumo

Quota sostenuta alla data di rendicontazione: euro 38107

Quota accantonata euro 0

Totale complessivo quota 5 per mille progetto euro 53800



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca scientifica e Tecnologica

Fondi 5 per mille ANNO 2020 - Enti della Ricerca Sanitaria
Abstract ed elenco pubblicazioni scientifiche

ENTE¹: FONDAZIONE TELETHON

Titolo del progetto: TTAMA0516TT-Mortellaro-Studio della patogenesi e sviluppo della terapia genica per il deficit di adenosina deaminasi 2

Abstract dei risultati ottenuti:

Il deficit di adenosina deaminasi 2, o DADA2, è una malattia genetica rara causata da mutazioni autosomiche recessive nel gene CECR1, ora denominato ADA2. Le presentazioni cliniche più ricorrenti includono la vasculopatia cutanea e cerebrale, l'ictus, l'infiammazione sistemica, la mancanza di uno o più tipi cellulari del sangue (citopenia). L'esordio della malattia avviene di solito nell'infanzia e una percentuale significativa (circa l'8%) dei pazienti con DADA2 muore entro i 30 anni. Trattamenti specifici per DADA2 non sono attualmente disponibili e il beneficio clinico dei trattamenti esistenti è insoddisfacente. La terapia anti-TNF, utilizzata come trattamento di prima linea, non è curativa, riduce l'incidenza di ictus, ma non corregge la citopenia. Inoltre, il trapianto di cellule staminali progenitrici ematopoietiche allogeniche (HSCT) è stato applicato con successo in alcuni pazienti. Purtroppo, questa terapia non è priva di rischi ed è disponibile solo per quei pazienti che hanno un donatore compatibile. Quindi, rimane un enorme bisogno di terapie per DADA2 che possano raggiungere risultati clinici significativi e sostenuti nel tempo. Ad oggi, i meccanismi responsabili di DADA2 non sono completamente conosciuti, poiché la malattia è stata scoperta solo recentemente. Gli obiettivi di questo progetto sono l'identificazione dei meccanismi cellulari e molecolari alla base della patologia di DADA2, e lo sviluppo di terapie innovative mediate da cellule staminali ematopoietiche geneticamente corrette ex vivo con un vettore lentivirale esprimente ADA2 e tramite editing genetico.

Data inizio progetto 01/01/2019
Data fine progetto 31/12/2021

Valore progetto euro 21711

Data ricezione fondi 5 per mille 04/11/2021

Valori economici:

Personale:

Quota sostenuta alla data di rendicontazione: euro 0

Quota accantonata euro 0

Materiali di consumo

Quota sostenuta alla data di rendicontazione: euro 10682

Quota accantonata euro 0

Totale complessivo quota 5 per mille progetto euro 10682



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca scientifica e Tecnologica

Fondi 5 per mille ANNO 2020 - Enti della Ricerca Sanitaria
Abstract ed elenco pubblicazioni scientifiche

ENTE¹: FONDAZIONE TELETHON

Titolo del progetto: TTAVC0516TT-Villa-Terapia genica con vettori lentivirali esprimanti il gene TCIRG1 per correggere la funzionalità degli osteoclasti nella osteopetrosi autosomica recessiva: uno studio pilota

Abstract dei risultati ottenuti:

L'osteopetrosi maligna infantile è una malattia genetica dell'osso che provoca la sostituzione del midollo ematopoietico con tessuto fibrotico e porta alla morte nei primi anni di vita. Le basi molecolari della malattia sono eterogenee, tuttavia nel 60 per cento dei casi è causata da difetti in *Tcirg1*, gene espresso nel sistema ematopoietico il cui malfunzionamento porta all'inibizione del riassorbimento della matrice ossea. L'unica terapia finora disponibile è il trapianto di midollo, il cui successo è però limitato dalla disponibilità del donatore e dalle condizioni cliniche del paziente, che deve essere sottoposto a importanti condizionamenti. In questo progetto ci prefiggiamo di sviluppare una nuova piattaforma di terapia genica in alternativa al trapianto di midollo. Per tale motivo abbiamo caratterizzato le cellule CD34 nel sangue periferico dei pazienti che circolano in frequenza maggiore rispetto alla popolazione normale. Queste cellule verranno ingegnerizzate con un nuovo vettore e sottoposte a una procedura di espansione in modo da evitare di prelevare il midollo osseo o di sottoporre questi pazienti a mobilizzazione. Studieremo quindi la capacità di queste cellule di attecchire, sia in trapianti primari che secondari, e in parallelo valuteremo la capacità degli osteoclasti derivati da cellule trasdotte di riassorbire superficie mediante studi in vitro. In parallelo studieremo nuovi regimi di condizionamento basati su anticorpi monoclonali, quali farmaci da proporre come alternativa agli schemi attuali di condizionamento. al fine di preservare il tessuto ematopoietico e favorire la ricostituzione di un sistema immunitario funzionante.

Data inizio progetto 01/01/2019
Data fine progetto 31/12/2021

Valore progetto euro 61258

Data ricezione fondi 5 per mille 04/11/2021

Valori economici:

Personale:

Quota sostenuta alla data di rendicontazione: euro 5391

Quota accantonata euro 0

Materiali di consumo

Quota sostenuta alla data di rendicontazione: euro 41323

Quota accantonata euro 0

Totale complessivo quota 5 per mille progetto euro 46715



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca scientifica e Tecnologica

Fondi 5 per mille ANNO 2020 - Enti della Ricerca Sanitaria
Abstract ed elenco pubblicazioni scientifiche

ENTE¹: FONDAZIONE TELETHON

Titolo del progetto: TTROF0416TT-Ostuni-I meccanismi genomici alla base della mielopoiesi umana: implicazioni per la ricostituzione del midollo osseo dopo la terapia genica

Abstract dei risultati ottenuti:

La rapida rigenerazione del sistema immunitario dopo il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (CSE) è essenziale per la sicurezza ed efficacia della terapia genica. In questo progetto, utilizziamo tecnologie all'avanguardia per studiare con elevata risoluzione la dinamica di ricostituzione di neutrofili e monociti, tra i tipi cellulari più importanti per la difesa contro le infezioni, in pazienti sottoposti a trapianto di CSE. I nostri studi sono altamente innovativi perché applicano complesse metodologie di indagine genomica e computazionale a materiale biologico di interesse clinico. Questi dati permetteranno di identificare nuovi marcatori o bersagli terapeutici per rendere ancora più efficiente e sicuro il trapianto di cellule staminali ematopoietiche, con ampie ricadute sulle procedure di terapie genica per il trattamento di malattie genetiche.

Data inizio progetto 01/01/2019
Data fine progetto 31/12/2021

Valore progetto euro 350033

Data ricezione fondi 5 per mille 04/11/2021

Valori economici:

Personale:

Quota sostenuta alla data di rendicontazione: euro 60979

Quota accantonata euro 0

Materiali di consumo

Quota sostenuta alla data di rendicontazione: euro 6887

Quota accantonata euro 0

Totale complessivo quota 5 per mille progetto euro 67867



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca scientifica e Tecnologica

Fondi 5 per mille ANNO 2020 - Enti della Ricerca Sanitaria
Abstract ed elenco pubblicazioni scientifiche

ENTE¹: FONDAZIONE TELETHON

Titolo del progetto: TTAVE0216TT-Villa-Correggere con precisione attraverso l'editing genetico i difetti del gene RAG1 alla base di immunodeficienze primitive (SCID)

Abstract dei risultati ottenuti:

Difetti nel gene RAG1 sono associati a diverse forme di immunodeficienze severe combinate (SCID), malattie genetiche del sistema immunitario caratterizzate dal blocco della produzione di linfociti T e B, oppure forme caratterizzate da severa infiammazione e autoimmunità quali la sindrome di Omenn, le SCID atipiche o le immunodeficienze combinate associate a granuloma (CID-AG). Il trapianto di midollo rimane la terapia risolutiva, tuttavia il suo successo è limitato dalla disponibilità di donatori e dalle condizioni cliniche del ricevente, che può sviluppare severi effetti collaterali come conseguenza del condizionamento pre-trapianto. In questi anni molti gruppi hanno cercato di sviluppare terapie alternative quali la terapia genica; tuttavia i risultati ottenuti ad oggi sono deludenti, sia in termini di sicurezza che di efficacia, vista la regolazione stringente del gene RAG1 durante il differenziamento dei linfociti. Inoltre, la diminuita sopravvivenza dopo il trapianto di midollo legata a bassi livelli di attecchimento indica la necessità di applicare regimi di condizionamento al fine di fare spazio alle cellule donatrici. Da queste osservazioni quindi la necessità di trovare nuove strategie terapeutiche disponibili per tutti i pazienti. In questo progetto ci prefiggiamo di validare una nuova piattaforma di correzione genica basata sull'utilizzo di tecniche di gene editing basate sul sistema CRISPR/Cas9 che consentono di tagliare il DNA in un punto preciso e di sfruttare il meccanismo di riparazione chiamato ricombinazione omologa per inserire una sequenza genetica di interesse. Tale approccio verrà usato per inserire il gene RAG1 nella porzione a monte del gene difettoso, in modo tale da mantenere il controllo del promotore endogeno e quindi la regolazione fisiologica. In parallelo ci proponiamo di valutare nuovi regimi di condizionamento basati su anticorpi monoclonali in alternativa ai farmaci attualmente utilizzati, al fine di preservare il tessuto ematopoietico e favorire la ricostituzione immunitaria.

Data inizio progetto 01/01/2019
Data fine progetto 31/12/2021

Valore progetto euro 54748

Data ricezione fondi 5 per mille 04/11/2021

Valori economici:

Personale:

Quota sostenuta alla data di rendicontazione: euro 19172

Quota accantonata euro 0

Materiali di consumo

Quota sostenuta alla data di rendicontazione: euro 35575

Quota accantonata euro 0

Totale complessivo quota 5 per mille progetto euro 54748



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca scientifica e Tecnologica

Fondi 5 per mille ANNO 2020 - Enti della Ricerca Sanitaria
Abstract ed elenco pubblicazioni scientifiche

ENTE¹: FONDAZIONE TELETHON

Titolo del progetto: TTBGC0116TT-Gentner-Espansione di cellule ematopoietiche staminali geneticamente modificate

Abstract dei risultati ottenuti:

L'espansione delle cellule ematopoietiche staminali e progenitrici (CSE/CPE) è uno degli obiettivi di fondamentale importanza per ampliare l'applicazione della terapia genica ex vivo a nuovi gruppi di pazienti e nuove tecnologie. Utilizzando CSE CD34+ mobilizzate nel sangue periferico (mPB) di donatori sani e pazienti affetti da malattie genetiche, stiamo applicando dei protocolli di ingegneria genica all'avanguardia, in grado di correggere >90% delle cellule, seguito da una procedura di espansione delle CSE in coltura ex vivo. A tale scopo, stiamo adattando dei protocolli innovativi attualmente in sperimentazione clinica per il trapianto allogenico di CSE da cordone ombelicale (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31704264/>). Abbiamo dimostrato con i saggi più stringenti che, in questo modo, le CSE/CPE geneticamente corrette possono essere espanse fino a 3 volte (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28330619/>) garantendo un'alta diversità (policlonalità) all'interno del prodotto, una caratteristica favorevole per quanto riguarda l'efficacia e la sicurezza di queste cellule se utilizzate per un trapianto. Tuttavia, per effettuare un'analisi multipla e dettagliata delle varie condizioni di coltura è stato necessario ideare delle procedure in vitro che fossero in grado di quantificare le CSE in coltura. Abbiamo quindi fatto un investimento in nuove tecnologie all'avanguardia, quale il sequenziamento di RNA a singola cellula (scRNAseq) che permette non solo una identificazione più fedele delle CSE in coltura, ma anche l'esplorazione di nuovi target molecolari da manipolare per incrementare l'entità della loro espansione in futuro (protocolli di next generation). Il protocollo attuale si è dimostrato molto promettente per lo sviluppo di una terapia genica per l'osteopetrosi infantile maligna (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31949009/>), una possibile prima applicazione clinica per i lavori svolti. La prossima frontiera sarà l'applicazione dei protocolli next generation nell'ambito della correzione genica tramite "genome editing".

Data inizio progetto 01/01/2019
Data fine progetto 31/12/2021

Valore progetto euro 114881

Data ricezione fondi 5 per mille 04/11/2021

Valori economici:

Personale:

Quota sostenuta alla data di rendicontazione: euro 23770

Quota accantonata euro 0

Materiali di consumo

Quota sostenuta alla data di rendicontazione: euro 67832

Quota accantonata euro 0

Totale complessivo quota 5 per mille progetto euro 91602



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca scientifica e Tecnologica

Fondi 5 per mille ANNO 2020 - Enti della Ricerca Sanitaria
Abstract ed elenco pubblicazioni scientifiche

ENTE¹: FONDAZIONE TELETHON

Titolo del progetto: TTEBE0616TT-Bernardo-Utilizzo delle cellule stromali mesenchimali (MSC) per migliorare gli esiti del trapianto di cellule staminali ematopoietiche ingegnerizzate

Abstract dei risultati ottenuti:

E' stato riportato in letteratura che le cellule stromali mesenchimali (MSC) sono in grado, sia in modelli animali sia pazienti, di promuovere l'attecchimento delle cellule staminali ematopoietiche (HSC). Sulla base di queste proprietà le MSC potrebbero essere impiegate per facilitare l'attecchimento delle HSC geneticamente modificate ed, in particolare, di quelle sottoposte a gene editing. Allo scopo di raggiungere questo obiettivo finale, abbiamo effettuato 2 studi preparatori che ci hanno consentito di ottenere alcune evidenze sperimentali a supporto della nostra strategia. Nel primo studio abbiamo dimostrato che è possibile isolare ed espandere MSC dalla frazione negativa del midollo osseo (BM) umano, quale sorgente autologa di MSC in strategie di terapia genica. Le CD34- MSC sono state isolate con successo da 10 donatori sani (HD) di BM su Ficoll; successivamente le cellule CD34+ sono state purificate con deplezione immunomagnetica. La frazione CD34- è stata quindi utilizzata per l'espansione delle MSC. Le CD34- MSC così ottenute si sono dimostrate comparabili alle MSC standard in termini di morfologia, immunofenotipo, capacità proliferativa e clonogenica, abilità di inibire in vitro la proliferazione dei linfociti T e di differenziare in adipociti e osteoblasti. Questi dati dimostrano che le CD34- MSC possono essere impiegate in strategie di supporto dell'attecchimento nella terapia genica, in particolare nel gene editing in cui un basso numero di cellule è disponibile per il trapianto. Questa strategia consente, pertanto, di ottimizzare l'impiego dell'espianto di BM permettendo di ottenere sia MSC sia HSC dallo stesso campione di BM. In seguito, abbiamo caratterizzato in maniera estensiva le MSC ottenute da BM di pazienti affetti da immunodeficienza primaria (N. 7 CGD; N. 15 WAS; N. 11 SCID). Nonostante una tendenza ad una ridotta capacità clonogenica, le PID-MSC hanno mostrato una capacità proliferativa, morfologia, immunofenotipo, capacità di inibire risposta T e B in vitro confrontabile a quella delle HD-MSC. Mentre le HD- e le CGD-MSC hanno mostrato un'evidente capacità di inibire la maturazione dei monociti in cellule dendritiche, le SCID- e WAS-MSC hanno esibito una ridotta capacità. Dopo stimolazione di Toll-like Receptor, le PID-MSC hanno mostrato un profilo di espressione genica di fattori pro- ed anti-infiammatori alterato rispetto alle HD-MSC. Questi dati indicano che le PID-MSC sono caratterizzate da alcuni difetti funzionali e che la caratterizzazione delle MSC ottenute da pazienti è un prerequisito fondamentale per la loro eventuale applicazione clinica. Una volta ottenuti questi risultati preliminari, stiamo attualmente effettuando esperimenti di co-cultura di MSC e CD34+ da HD sia in sistema 2D sia 3D (impiegando un bioreattore a perfusione continua). Questi esperimenti ci stanno consentendo di settare le condizioni di coltura ideali per l'espansione ex-vivo ed il mantenimento delle HSC edite in presenza di MSC

Data inizio progetto 01/01/2019
Data fine progetto 31/12/2021

Valore progetto euro 227277

Data ricezione fondi 5 per mille 04/11/2021

Valori economici:

Personale:

Quota sostenuta alla data di rendicontazione: euro 23385

Quota accantonata euro 0

Materiali di consumo

Quota sostenuta alla data di rendicontazione: euro 38904

Quota accantonata euro 0

Totale complessivo quota 5 per mille progetto euro 62290



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca scientifica e Tecnologica

Fondi 5 per mille ANNO 2020 - Enti della Ricerca Sanitaria
Abstract ed elenco pubblicazioni scientifiche

ENTE¹: FONDAZIONE TELETHON

Titolo del progetto: TTEMB0116TT-Montini-Migliorare la sicurezza dell'integrazione lentivirale e tecnologie di monitoraggio molecolare

Abstract dei risultati ottenuti:

La terapia genica (TG) utilizza diversi tipi di vettori per trasferire efficientemente geni o modificare sequenze genetiche in cellule bersaglio. La TG è stata utilizzata per la cura di diverse malattie genetiche e acquisite, e gli incoraggianti risultati raggiunti stanno notevolmente espandendo il numero di potenziali applicazioni terapeutiche. Tuttavia, esistono ancora rischi correlati all'integrazione del vettore nel genoma della cellula ospite. Le inserzioni di vettore che avvengono in vicinanza di geni correlati al cancro possono alterarne la funzione potenzialmente innescare eventi avversi gravi. Inoltre, non sono stati ancora validati biomarcatori predittivi per la sicurezza, l'efficacia e il carico di malattia. Per questo motivo siamo interessati a comprendere le regole che governano l'interazione vettore/genoma mediante analisi genomiche e utilizzeremo le conoscenze acquisite per progettare nuovi vettori con migliorato profilo di sicurezza. Inoltre, svilupperemo nuovi metodi per delle cellule con inserzioni di vettore tossiche prima che avvenga la trasformazione maligna. Per questo approccio ci focalizzeremo sui geni della senescenza che sono indotti in cellule progenitrici e staminali ematopoietiche umane dopo l'espressione dell'oncogene e che avviene prima della trasformazione maligna. Inoltre, studieremo la composizione clonale del sistema ematopoietico in pazienti di TG affetti da diverse malattie genetiche per meglio comprendere l'impatto della malattia stessa (e di altre variabili cliniche) sui processi rigenerazione e omeostasi del sistema ematopoietico e identificando nuovi possibili biomarcatori prognostici indici di progressione e gravità della malattia e possibilmente indici precoci di trattamento.

Data inizio progetto 01/01/2019
Data fine progetto 31/12/2021

Valore progetto euro 25373

Data ricezione fondi 5 per mille 04/11/2021

Valori economici:

Personale:

Quota sostenuta alla data di rendicontazione: euro 4140

Quota accantonata euro 0

Materiali di consumo

Quota sostenuta alla data di rendicontazione: euro 21233

Quota accantonata euro 0

Totale complessivo quota 5 per mille progetto euro 25373



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca scientifica e Tecnologica

Fondi 5 per mille ANNO 2020 - Enti della Ricerca Sanitaria
Abstract ed elenco pubblicazioni scientifiche

ENTE¹: FONDAZIONE TELETHON

Titolo del progetto: TTGFA0416TT-Ferrari-Recupero dell'emopoiesi dopo la correzione genica della beta-talassemia

Abstract dei risultati ottenuti:

La Beta-talassemia (Bthal) è una malattia genetica dovuta a mutazioni nel gene beta-globina, che porta una ridotta o assente produzione di HbA, che interferisce con la maturazione delle cellule eritroidi e produzione di globuli rossi. I pazienti sono affetti da grave anemia, epatosplenomegalia e anomalie scheletriche a causa della rapida espansione del compartimento eritroide nel midollo osseo dovuta a eritropoiesi inefficace. Nella visione classica dell'ematopoiesi, le cellule del sangue vengono prodotte, attraverso uno schema gerarchico, a partire da cellule staminali multipotenti che diventano sempre più limitate nel loro potenziale di differenziamento attraverso progenitori oligopotenti e poi unipotenti. Recentemente, strategie di purificazione basate sull'espressione differenziale di molecole di superficie CD49f e CD90 sono in grado di isolare cellule staminali ematopoietiche (CSE) con capacità ripopolante a lungo termine (CD49f+) e a breve termine (CD49f-), con proprietà diverse nel ciclo cellulare, ma stesso potenziale di differenziamento mieloide (My) che linfoide. Recenti lavori hanno proposto che i "lineages" eritroide (Ery) e megakaryocitico (Mk) derivino direttamente dalle CSE 49f+. Il midollo osseo dei pazienti affetti da questa malattia è caratterizzato da una condizione perturbata e da stress il cui impatto sull'eritropoiesi è risaputo, mentre sull'ematopoiesi è per lo più sconosciuto. Col fine di poter delineare il modello gerarchico ematopoietico in talassemia, abbiamo definito, mediante analisi immunofenotipica, il processo di differenziamento nei diversi "lineages" maturativi sia in pazienti affetti da questa patologia che in donatori sani. Inoltre, questo tipo di analisi è stata effettuata nei pazienti trattati in un protocollo di terapia genica (TIGET-BTHAL, #NCT02453477) e ci ha permesso di studiare la ricostituzione ematopoietica delle cellule CD34+ trasdotte trapiantate. Risultati preliminari hanno mostrato differenze nel compartimento staminale con una maggiore percentuale di progenitori multipotenti nei pazienti talassemici rispetto ai donatori sani. Siamo stati anche in grado di valutare differenze legate all'età, grazie alla disponibilità di campioni di soggetti adulti e pediatrici. Analizzando i progenitori ematopoietici con un nuovo schema di "sorting" in grado di risolvere in modo efficiente il differenziamento My, Ery e Mk, abbiamo quantificato nuovi progenitori My ed Ery all'interno del compartimento CD34+CD38+ e abbiamo trovato una riduzione delle popolazioni Ery nei campioni Bthal. Inoltre, nei pazienti trattati con la terapia genica sono state osservate fluttuazioni nel contributo di CSE e MPP all'ematopoiesi durante il follow-up. In futuro, analisi di RNA-seq eseguita su CSE e sui progenitori delineerà i processi trascrizionali che governano l'ematopoiesi in talassemia.

Data inizio progetto 01/01/2019
Data fine progetto 31/12/2021

Valore progetto euro 125645

Data ricezione fondi 5 per mille 04/11/2021

Valori economici:

Personale:

Quota sostenuta alla data di rendicontazione: euro 26109

Quota accantonata euro 0

Materiali di consumo

Quota sostenuta alla data di rendicontazione: euro 4791

Quota accantonata euro 0

Totale complessivo quota 5 per mille progetto euro 30900



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca scientifica e Tecnologica

Fondi 5 per mille ANNO 2020 - Enti della Ricerca Sanitaria
Abstract ed elenco pubblicazioni scientifiche

ENTE¹: FONDAZIONE TELETHON

Titolo del progetto: TTLNE0416TT-Naldini-Ingegneria genetica avanzata dell'ematopoiesi

Abstract dei risultati ottenuti:

La modificazione sito-specifica del genoma ha spinto la correzione genica alla portata della terapia genica. Abbiamo osservato, tuttavia, che questa modificazione è limitata in cellule staminali-progenitrici ematopoietiche (HSPC). Migliorando condizioni di coltura e veicolazione dell'apparato di correzione, abbiamo superato in parte questi limiti e avuto prova di principio di correzione in HSPC umane di una mutazione ereditaria causa di immunodeficienza primaria (PID) (Genovese et al., Nature 2014). Adesso, miriamo a migliorare l'efficienza della procedura e stabilire un protocollo di correzione traslabile in clinica. Stiamo testando nuove piattaforme di veicolazione basate su CRISPR/Cas9 e comparando potenza e specificità con ZFNs specifiche per lo stesso locus. Ottimizzando dosi e tempistiche, abbiamo osservato che vettori AAV6 performano meglio di IDLV per la veicolazione del template per HDR, raggiungendo il 40% d'integrazione sito-specifica in HSPC. Inoltre, l'incorporazione di nucleotidi modificati e la purificazione HPLC dopo trascrizione in vitro di mRNA diminuiscono la risposta IFN- α innata cellulare e aumentano la frazione di cellule corrette. Aggiungendo derivati pirimido-indolici in coltura per l'espansione di HSPC preservandone il fenotipo primitivo, abbiamo ottenuto alte rese di cellule corrette. Usando elettroporatori ad alti volumi, abbiamo portato su larga scala il processo di produzione e trattato con successo numeri clinicamente rilevanti di HSPC. Tuttavia, la correzione genica con questo protocollo è limitata in HSPC. La resa di HSPC corrette può essere sufficiente per la traslazione clinica in PID dove linfociti corretti hanno vantaggio proliferativo selettivo, ma limita l'ampio uso di questa tecnologia. Dato che questa è basata sull'uso di mRNA e proteine per esprimere l'apparato di correzione, stiamo usando lo stesso sistema per co-indurre transientemente una nuova funzione alle cellule corrette che ne promuova l'espansione in vivo e conferisca vantaggio competitivo sulle HSPC residenti anche quando il gene corretto non lo faccia di per se. In primis, abbiamo modulato l'espressione di due molecole coinvolte nella protezione da fagocitosi o nell'attecchimento nella nicchia delle cellule staminali. In vitro, l'overespressione LV-mediata (O/E) di queste molecole inibisce la fagocitosi di HSPC opsonizzate da parte di macrofagi o potenzia la migrazione di HSPC verso una sorgente di CXCL12. Dopo trapianto in NSG, l'O/E di queste molecole aumenta, rispettivamente, la percentuale di cellule umane a lungo termine, indicando beneficio per HSPC più primitive o l'attecchimento precoce e a lungo termine. Stiamo ora valutando la migliore finestra temporale e strategie per O/E per combinare questi vantaggi alla correzione genica. Nel complesso, se questi dati saranno confermati, avremo definito un modello per una nuova generazione d'ingegneria genetica dell'ematopoiesi per trattamento di malattie ereditarie.

Data inizio progetto 01/01/2019
Data fine progetto 31/12/2021

Valore progetto euro 271193

Data ricezione fondi 5 per mille 04/11/2021

Valori economici:

Personale:

Quota sostenuta alla data di rendicontazione: euro 14773

Quota accantonata euro 0

Materiali di consumo

Quota sostenuta alla data di rendicontazione: euro 27407

Quota accantonata euro 0

Totale complessivo quota 5 per mille progetto euro 42179



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca scientifica e Tecnologica

Fondi 5 per mille ANNO 2020 - Enti della Ricerca Sanitaria
Abstract ed elenco pubblicazioni scientifiche

ENTE¹: FONDAZIONE TELETHON

Titolo del progetto: TTSGG0116TT-Gregori-Nuove strategie per generare DC tollerogeniche per l'immunoterapia specifica per Ag

Abstract dei risultati ottenuti:

Gli obiettivi principali di questo progetto di ricerca sono generare cellule dendritiche tollerogeniche umane (tolDC) stabili ed efficaci adatte per approcci basati sull'infusione di tali cellule, svelare i meccanismi molecolari e cellulari che controllano la tolleranza immunitaria e identificare nuovi bersagli per controllare e indurre tolleranza. Abbiamo concentrato la nostra ricerca sulle cellule dendritiche secernenti IL-10: i nostri studi traslazionali hanno come finalità lo sviluppo di approcci innovativi per la modulazione di malattie immunitarie mediate dalle cellule T basati sull'infusione di cellule tolDC generate mediante trasferimento genico di IL-10 con vettori lentivirali. I nostri studi di base sono concentrati sulle cellule regolatorie che producono IL-10 e in particolare su una particolare classe di cellule, chiamate DC-10. Ci proponiamo di definire il ruolo delle cellule DC-10 nel promuovere/mantenere la tolleranza in condizioni sane e patologiche. Ci proponiamo anche di studiare il profilo genetico e epigenetico o delle cellule generate in vitro e isolate ex vivo, per comprendere meglio i meccanismi molecolari alla base della biologia delle cellule regolatorie.

Il successo di questo progetto di ricerca ci aiuterà a ideare una terapia cellulare basata sulle cellule tolDC più sicura, eliminando la possibilità di reazioni avverse come l'aumento delle risposte autoimmuni e di preservare le proprietà tollerogeniche delle DC trasferite in vivo. Identificando profili genetici ed epigenetici che controllano le proprietà tollerogeniche delle cellule regolatorie, saremo anche in grado di sviluppare metodi nuovi/migliori per produrre cellule tollerogeniche per terapie cellulari finalizzate a ripristinare/indurre la tolleranza in vivo.

Data inizio progetto 01/01/2019
Data fine progetto 31/12/2021

Valore progetto euro 90986

Data ricezione fondi 5 per mille 04/11/2021

Valori economici:

Personale:

Quota sostenuta alla data di rendicontazione: euro 62781

Quota accantonata euro 0

Materiali di consumo

Quota sostenuta alla data di rendicontazione: euro 28204

Quota accantonata euro 0

Totale complessivo quota 5 per mille progetto euro 90986