

Relazione Descrittiva

Cinque per mille - Anno 2022 -Ministero Lavoro e Politiche Sociali

La Fondazione Telethon Ets è un ente privato senza scopo di lucro, riconosciuto dal Ministero dell'Università e della Ricerca Scientifica e Tecnologica. La fondazione nasce nell'anno 1990 per rispondere all'appello di pazienti affetti da malattie rare. Essa si avvale della collaborazione di due organismi fondamentali:

-Commissione medico scientifica, che seleziona i progetti di ricerca, avvalendosi del processo di peer-review (revisione tra pari). Prima della discussione plenaria, ciascun progetto proposto viene valutato da tre membri della commissione e da almeno due revisori esterni scelti nel panorama internazionale;

-Consiglio di indirizzo scientifico che è composto dai rappresentanti dei principali stakeholders (scienziati, industria), in grado di fornire pareri competenti sulla ricerca finanziata. Tale organo ha anche il compito di supportare le scelte di indirizzo e di gestione del Consiglio di Amministrazione, nell'ambito della ricerca biomedica.

Per garantire continuità alla ricerca scientifica biomedica sulle malattie genetiche rare, la fondazione Telethon Ets ha fondato in Italia due istituti noti e apprezzati a livello mondiale. Inoltre porta avanti un programma di carriere che investe nel talento e favorisce lo scambio tra giovani e promettenti ricercatori. La fondazione Telethon Ets opera in base a un sistema di gestione e amministrazione della qualità, etico e solidale.

Il 5 per mille 2022 erogato dal Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali è stato recepito dalla Fondazione Telethon Ets nel bilancio in corso, al momento dell'emissione delle liste definitive dei beneficiari. Le liste sono state rese pubbliche in data 22/06/2023, quindi attribuito per competenza nel bilancio 2023. L'erogazione dell'importo spettante, pari a 957.519,20 euro, è avvenuta in data 18/10/2023.

Coerentemente con le regole di rendicontazione, l'utilizzo dei fondi è avvenuto a valere sulle attività espletate durante il periodo di riferimento, ed i cui relativi pagamento sono avvenuti successivamente alla data di pubblicazione degli elenchi.

Tutte le progettualità finanziate da Fondazione Telethon Ets sono dedicate alle malattie rare di origine genetica. Nell'ambito del 5 per mille 2022, la Fondazione Telethon Ets rendiconta numerosi progetti, per un totale 1.037.234,64 euro.

di terapia genica. Tuttavia, la diffusione geografica di queste patologie è tale per cui esiste ancora un urgente bisogno di terapie alternative più facilmente accessibili ai pazienti, in quelle aree dove i sistemi sanitari non sono pronti per gestire trattamenti complessi. In quest'ottica, il progetto si propone di sviluppare molecole potenzialmente efficaci per trattare le beta-emoglobinopatie. Il gruppo di ricerca ha infatti identificato dei nuovi bersagli terapeutici, fra cui la proteina CCND3, responsabile della moltiplicazione dei globuli rossi e della produzione dell'emoglobina-A2 (HbA2) da parte del gene delta-globinico. Questa forma di emoglobina è infatti poco presente nell'adulto, ma è di per sé perfettamente funzionante: l'ipotesi del gruppo di ricerca è quindi quella di testare nel modello animale molecole in grado di riattivare la produzione di HbA2 attraverso la regolazione della proteina CCND3, ripristinando quindi la funzione dell'emoglobina nei pazienti affetti. I risultati di questo progetto potrebbero quindi portare allo sviluppo di nuovi approcci terapeutici per le beta-emoglobinopatie basati su molecole.

- GGP20063. Le neuropatie di Charcot-Marie-Tooth (CMT) rappresentano un gruppo molto ampio di malattie ereditarie caratterizzate da debolezza e atrofia muscolare progressive, con esordio generalmente tra la prima e la seconda decade di vita. Tra le diverse forme di CMT, la CMT4B1 è una neuropatia molto severa con esordio nell'infanzia e, come altre forme, è caratterizzata da perdita della mielina, una struttura fondamentale per la funzione dei nervi che controllano la muscolatura. Il gruppo di ricerca ha dimostrato che la mancanza di proteina MTMR2 conseguente alla mutazione dell'omonimo gene è causa della neuropatia CMT4B1: MTMR2 è una proteina fondamentale per la produzione delle molecole lipidiche che permettono la formazione di mielina funzionante a livello dei nervi periferici. Grazie a modelli animali di CMT4B1, al cui sviluppo il gruppo di ricerca ha contribuito significativamente, è stato dimostrato che la proteina MTMR2 è responsabile anche della regolazione di altre funzioni cellulari importanti per la formazione della mielina, come ad esempio l'organizzazione del citoscheletro della cellula. L'obiettivo di questo nuovo progetto è quello di testare dei farmaci, già utilizzati sull'uomo, in grado di ripristinare i meccanismi alterati nelle cellule nervose dei pazienti CMT4B1. I farmaci individuati saranno testati mediante esperimenti condotti su modelli animali della neuropatia CMT4B1 e CMT4B2 e costituiranno la base per il successivo sviluppo della terapia.
- GGP20065. Le disabilità intellettive legate all'X sono malattie ad alto impatto medico e sociale. I disturbi cognitivi da soli o associati ad altre malattie hanno forti ricadute sulla sfera personale, emozionale, sociale e lavorativa dei pazienti affetti, dei familiari e delle persone che li assistono. La disabilità intellettiva, come altre malattie del neurosviluppo, è principalmente caratterizzata da alterazioni nello sviluppo dei neuroni, le cellule del cervello; in particolare, tali alterazioni sono a carico di strutture del neurone che prendono il nome di "spine dendritiche", le unità alla base della trasmissione sinaptica (segnali chimici ed elettrici) fra cellule nervose. Le anomalie delle spine dendritiche sono un segno distintivo per i disturbi cognitivi e del neurosviluppo e comprendere i meccanismi molecolari alla base del loro sviluppo, rimodellamento e mantenimento è fondamentale per conoscere la patologia ed elaborare una possibile terapia. RAB39B è uno dei geni che, quando mutato, è responsabile della disabilità intellettiva associata a disturbi dello spettro autistico. Questo gene codifica per una proteina denominata GTPasi che, se carente, causa difetti nella maturazione delle spine neuronali, ripercuotendosi negativamente sulle funzioni cognitive. L'obiettivo del progetto è studiare gli effetti delle mutazioni di RAB39B, al fine di evidenziare il meccanismo molecolare responsabile della maturazione delle spine neuronali e delle sue alterazioni, utilizzando un modello animale della patologia. Parallelamente, i ricercatori testeranno molecole in grado di modulare farmacologicamente il meccanismo molecolare alterato per individuare nuovi bersagli terapeutici. I risultati di questo progetto permetteranno di colmare le conoscenze scientifiche mancanti per lo sviluppo futuro di terapie efficaci per il trattamento delle disabilità intellettive.
- GGP20070. La ricerca sulle malattie genetiche rare si è a lungo focalizzata sull'identificazione dei geni causativi, ovvero le mutazioni genetiche alla base di tali patologie. Tuttavia, nonostante i progressi legati alle tecnologie di sequenziamento del DNA di nuova generazione, sono ancora molti i casi in cui non si arriva a una diagnosi genetica o in cui le mutazioni identificate non sono facilmente interpretabili. Ne è un esempio emblematico la sindrome di Joubert (SJ), una patologia genetica rara clinicamente eterogenea, a trasmissione recessiva, associata ad oltre 40 geni, in cui la diagnosi precisa si raggiunge solo nel 60-70% dei casi. Il progetto ha l'obiettivo di colmare i limiti di diagnosi che ancora esistono per la sindrome di Joubert grazie a uno studio basato su un'ampia casistica di pazienti e dati preliminari consolidati, per validare tre ipotesi. La prima è che una quota di casi non diagnosticati sia dovuta a mutazioni "criptiche" non identificabili con le tecniche convenzionali: per identificare questo tipo di mutazioni a carico del cosiddetto DNA non-codificante o alterazioni strutturali del genoma (in altre parole, sequenze di DNA che svolgono altre funzioni, diverse da quelle di essere tradotte in una proteina) è necessario utilizzare analisi bioinformatiche e di laboratorio. La seconda ipotesi è che una parte dei pazienti SJ abbia mutazioni diverse che hanno effetti variabili sulla funzione della proteina affetta, e tali differenze si riflettono

fragile (FXS) e della sindrome associata all'X fragile (FXTAS) è fondamentale per la definizione di una strategia terapeutica futura.

- GGP20115. Le malattie determinate da mutazioni del DNA mitocondriale (mtDNA), note in generale come malattie mitocondriali, comprendono diversi sottotipi di patologie che pur rare se considerate individualmente, complessivamente risultano le più frequenti malattie genetiche nell'uomo. Possono colpire sia nell'infanzia che in età adulta: si va da forme lievi caratterizzate da un sintomo principale (cecità o sordità) a forme complesse, che interessano organi diversi con gravità crescente, che in certi casi possono compromettere significativamente l'aspettativa di vita. In 30 anni di studi ad oggi sono disponibili molte terapie potenziali; tuttavia, l'incapacità di generare modelli animali che riproducano fedelmente la malattia rappresenta un importante ostacolo per la sperimentazione di tali terapie nell'uomo. Questo è dovuto alla peculiarità del DNA mitocondriale (mtDNA), che a differenza di quello nucleare si trova all'interno dei mitocondri, le centrali energetiche della cellula. Il progetto ha l'ambizione di generare e validare un nuovo modello per la malattia mitocondriale, che non richiede l'utilizzo di animali in quanto sfrutta la tecnologia delle cellule staminali pluripotenti (hiPSCs): queste possono essere ottenute da cellule prelevate dai pazienti e, una volta poste in colture in vitro, possono essere indotte a sviluppare organi miniaturizzati (detti organoidi) che ritengono le medesime caratteristiche dei pazienti dai quali sono state isolate le cellule originarie. Questi mini-organi riproducono le manifestazioni della malattia, permettendo quindi sia di studiare e comprendere i meccanismi patologici alla base delle manifestazioni cliniche della malattia, sia di fungere da modello per la sperimentazione di terapie. Questo nuovo modello di malattia permette di superare le limitazioni legate ai modelli animali di mutazioni del mtDNA e apre alla possibilità di disegnare terapie personalizzate. Il progetto sarà focalizzato sulla sindrome MERRF (Miocloni, Epilessia, Fibre-Stracciate-Rosse), quale paradigma delle encefalomiopatie mitocondriali e il modello di malattia ottenuto sarà utilizzato per testare diverse strategie terapeutiche, sia basate su farmaci già esistenti che su nuove molecole e approcci di terapia genica.
- GGP20128. La malattia di Fabry è un disordine metabolico legato al cromosoma X, causato da mutazioni genetiche a carico del gene GLA, che è responsabile della produzione dell'enzima galattosidasi A (GLA). Quando l'enzima GLA è carente o malfunzionante, molecole chiamate glicosfingolipidi si accumulano all'interno delle cellule, in particolare nei lisosomi, quindi negli organi e tessuti, danneggiandoli. I primi sintomi insorgono precocemente durante l'infanzia (2 anni di vita) e l'adolescenza, con una progressiva insufficienza a carico di diversi organi dall'esito in molti casi fatale. Ad oggi l'unico trattamento disponibile è la terapia enzimatica sostitutiva (ERT), un approccio terapeutico in uso anche per altre patologie da accumulo lisosomiale che consiste nella somministrazione periodica dell'enzima carente prodotto artificialmente. Questa terapia ha però diverse limitazioni, come il costo molto elevato e lo sviluppo di anticorpi diretti contro l'enzima GLA artificiale che ne riducono significativamente l'efficacia terapeutica. Scopo di questo progetto è elaborare una nuova strategia terapeutica per la malattia di Fabry basata sulla correzione del gene GLA delle cellule del fegato, o epatociti, grazie alla tecnica dell'editing genetico: in questo modo il fegato verrebbe trasformato in una sorta di "bioreattore" in grado di produrre enzima funzionante che, rilasciato nella circolazione sanguigna, potrà raggiungere tutti gli organi ed esercitare la sua azione terapeutica. Per dimostrare l'efficacia del trattamento il gruppo di ricerca utilizzerà un modello murino della malattia di Fabry che ricapitola molto bene i segni e sintomi dei pazienti. Successivamente, la strategia sarà testata in cellule epatiche umane e infine in topi cosiddetti "chimerici", che hanno epatociti umani modificati nel loro fegato. Questi risultati saranno fondamentali per dimostrare la fattibilità di questa strategia terapeutica nell'uomo. Il progetto si basa su dati preliminari incoraggianti e i risultati potrebbero essere cruciali per supportare la sperimentazione di questo approccio nell'uomo e portare allo sviluppo di una potenziale terapia per la malattia di Fabry, riducendo notevolmente i costi e le limitazioni delle terapie ad oggi disponibili.
- GGP20137. La sindrome dell'X fragile è la forma più comune di disabilità intellettiva ereditaria e di autismo. È dovuta a mutazioni del gene FMR1 che determinano l'assenza della proteina "Fragile X Mental Retardation Protein" o più semplicemente FMRP. Ad oggi non esiste una cura per questa malattia, nonostante i numerosi studi clinici effettuati. Recentemente sono state individuate nuove strategie terapeutiche per diverse patologie basate sull'utilizzo di acidi nucleici, come ad esempio l'RNA messaggero. Nello specifico, l'RNA messaggero (mRNA) è normalmente presente nelle cellule dove svolge un ruolo fondamentale: è la molecola che permette di tradurre l'informazione genetica contenuta nel DNA (il genoma) in proteine funzionanti, le molecole che svolgono le diverse funzioni cellulari. La terapia a base di mRNA ha proprio lo scopo di sfruttare la funzione di questa molecola di portare alla produzione di una determinata proteina da parte della cellula, ad esempio quella assente a causa di una malattia genetica. Il progetto ha l'obiettivo di sfruttare questa tecnologia, sviluppata da un'azienda farmaceutica statunitense, per elaborare una nuova terapia per la sindrome dell'X fragile. La stessa azienda disegnerà e produrrà l'RNA messaggero idoneo alla produzione di proteina FMRP funzionante; successivamente, il gruppo di ricerca verificherà il funzionamento della molecola sia in cellule derivate da pazienti, sia nel modello animale di

specifici sul gene VPS13D indicano che le sue mutazioni sono associate ad alterazioni dei mitocondri, le centrali energetiche delle cellule che, se danneggiati, portano a conseguenze gravi soprattutto per le cellule del cervello. Obiettivo di questo progetto è capire come VPS13D contribuisca all'integrità dei mitocondri e al loro funzionamento, e a come essi si modifichino quando VPS13D viene mutato o rimosso. Nello specifico, verrà valutato il ruolo di VPS13D nei processi di scambio dei lipidi per identificare le strutture e gli organelli cellulari coinvolti in questo processo. Le informazioni generate da questi studi faranno luce sulla funzione di VPS13D e su come le mutazioni a carico di questo gene innescano i meccanismi patologici che danneggiano le cellule nervose, generando la malattia SCAR4.

- GJC21152. Ereditiamo ognuno dei nostri geni in due copie, una materna e l'altra paterna. Di solito le nostre cellule utilizzano equamente entrambe le copie, ma ci sono alcune eccezioni chiamate geni "imprinted". Sebbene tali geni siano presenti in duplice copia, solo una di esse è funzionale, mentre l'altra viene stabilmente spenta. La scelta di quale delle due copie venga disattivata dipende dalla sua origine. Ma come fanno le nostre cellule a sapere quale genitore ci ha trasmesso un dato gene? Le cellule possono capirlo grazie a una marcatura chimica - una sorta di etichetta - che viene aggiunta sui geni dai nostri genitori prima che vengano tramandati a noi. Questa marcatura genica è detta "epigenetica", in quanto porta con sé un'informazione sui geni. I geni "imprinted" sono critici per il corretto sviluppo fetale. Esistono infatti alcune malattie rare causate da un'anomala marcatura dei geni "imprinted". Per esempio, bambini nati con la sindrome di Beckwith-Wiedemann (WBS) o di Silver-Russel (SRS) non presentano la corretta marcatura di un loro gene chiave e, di conseguenza, sviluppano organi rispettivamente troppo grandi o troppo piccoli. Tali sindromi sono molto difficili da diagnosticare e curare, perché non sappiamo come funzionino i geni "imprinted". Gli scienziati devono quindi scoprire le molecole che si attaccano e marcano i geni. In questo progetto, verranno testati più di 3000 geni ancora inesplorati e la cui funzione è ignota. È ipotizzabile che alcuni di questi geni siano coinvolti in entrambe le malattie poiché diversi gruppi di ricerca ne hanno identificato uno di recente. A tale scopo, verrà utilizzata la tecnologia CRISPR che consente di testare tutti i geni in parallelo e determinare quali giochino un ruolo importante nello sviluppo delle sindromi di WBS e SRS. L'obiettivo è quello di scoprire nuove molecole in grado di assicurare che la marcatura materna o paterna si attacchi ai geni e venga correttamente interpretata.
- GGP19128 - L'atrofia muscolare spinale e bulbare (SBMA), anche nota come malattia di Kennedy, è una rara malattia ereditaria che colpisce solo i maschi adulti e che è dovuta a danni delle cellule nervose che controllano i movimenti e il tessuto muscolare. La malattia è dovuta ad un difetto genetico del recettore degli androgeni (AR) che porta ad un allungamento di una porzione costituita da un tratto di amminoacidi di glutammine a valori superiori a quelli normali. Solitamente questo tratto di glutammine è di 20-25 amminoacidi, mentre nei pazienti SBMA diventa più lungo di 36 amminoacidi (tratto polyQ). Questo tratto polyQ conferisce tossicità all'AR, ma solo quando questo viene legato ed attivato dal suo ligando naturale testosterone, spiegando perché la malattia colpisce solo gli uomini, e non le donne portatrici del difetto genetico. Queste osservazioni hanno spinto a ricercare farmaci capaci di inibire la produzione del AR o del suo ligando, ma che posseggono considerevoli effetti collaterali sul sistema endocrino maschile. In questo progetto abbiamo proposto un approccio innovativo che si avvantaggia dalla particolare struttura dell'RNA che serve a produrre la proteina AR funzionante. Infatti l'AR viene normalmente prodotto partendo da una sequenza di inizio che si chiama AUG e che si trova a monte delle sequenze che determinano l'inserimento del tratto tossico polyQ all'interno di AR. Esiste però una seconda sequenza di inizio AUG, che si trova dopo la regione utilizzata per produrre il polyQ nell'AR. L'inizio della produzione di AR dal secondo AUG porta alla produzione di un AR più corto, ma ancora funzionante, senza però il tratto polyQ tossico. Nel nostro progetto testeremo approcci genetici e/o farmacologici che possano favorire la sintesi della forma corta di AR priva del polyQ e quindi della tossicità. L'identificazione di composti capaci di favorire questa nuova traduzione potrebbe originare farmaci con un grande potenziale terapeutico per la SBMA
- GGP19045 - Il disordine da carenza di CDKL5 (CDD) è una rara e grave malattia dello sviluppo del sistema nervoso, causata da un difetto genetico in un singolo gene presente sul cromosoma X. Questo gene dà istruzioni per la produzione di una proteina, CDKL5, che è in grado di determinare il corretto funzionamento di altre proteine. CDKL5 è espressa nelle cellule nervose. Il difetto genetico porta all'assenza di CDKL5, causando una grave patologia caratterizzata da disabilità intellettiva, compromissione delle capacità motorie, deficit visivi ed epilessia ad esordio precoce. Attualmente non è disponibile alcuna cura per la CDD. Per una malattia legata ad un singolo gene come questa, l'approccio terapeutico di maggior efficacia è quello di reintrodurre una copia sana del gene mutato nelle cellule, in modo che possano produrre la proteina che manca. Attualmente ci sono studi che dimostrano la potenziale efficacia dell'approccio di terapia genica per queste patologie, ma che allo stesso tempo presentano ancora delle problematiche riguardanti la bassa efficienza di trasferimento del gene al cervello mediante l'uso di vettori virali ed il rischio di effetti collaterali tossici legati all'utilizzo di grosse quantità di tali vettori. Lo scopo di questo studio è quello di perfezionare l'approccio di terapia genica per la CDD, migliorandone l'efficienza e la

- GGP19201 - L'emofilia A (HA) è una patologia rara causata dall'assenza o dalla presenza della proteina del fattore VIII (FVIII) non funzionante. In base all'attività residua del fattore VIII, si riconoscono diversi gradi di severità della patologia. In particolare, i pazienti con emofilia A grave presentano episodi di sanguinamento spontaneo molto frequenti che avvengono senza una causa definita. Le terapie utilizzate sono inefficaci nel prevenire tali sanguinamenti, pertanto l'artropatia rimane una delle principali complicazioni nel trattamento dei pazienti con emofilia A. La causa della fragilità capillare nei pazienti affetti da emofilia A e la correlazione tra i sanguinamenti spontanei e la presenza o la bassa attività del FVIII non è ancora stata studiata. I nostri studi mostrano come, nei pazienti con emofilia A grave, l'endotelio sia più fragile e meno funzionale rispetto ai sani, suggerendo un ruolo del FVIII nella stabilità dei vasi. Tale fragilità è parzialmente attenuata dopo la trasduzione con un vettore lentivirale (VL) usato per l'espressione del FVIII nelle cellule endoteliali (EC) HA, suggerendo un ruolo extra coagulativo, nel migliorare la stabilità dei vasi. Pertanto, per elucidare il ruolo extra coagulativo del FVIII, ingegnerizzeremo le cellule endoteliali sane per generare cellule mutate ed analizzare i geni espressi, lo stato epigenetico ed il profilo di secrezione nelle cellule endoteliali HA e sane. Tali cellule saranno inoltre corrette usando un vettore lentivirale contenente il FVIII sotto il controllo del promotore nativo. Valuteremo infine se la reintroduzione del FVIII può portare al miglioramento della stabilità dei vasi ed alla correzione del difetto di coagulazione in modelli murini di malattia. Pertanto, lo studio del ruolo extra coagulativo del FVIII può offrire nuove strategie terapeutiche nel trattamento dei pazienti emofilici ed aprire la strada per lo sviluppo di strategie combinate di terapia cellulare e genica per migliorare il trattamento dell'emofilia A.
- GGP19181 - Vogliamo mettere a punto una terapia genica di beneficio per tutti i pazienti con atassia episodica di tipo 2 (EA2). La comunicazione tra le cellule nervose si avvale di canali del calcio, molecole che regolano il rilascio di trasmettitori dalle cellule nervose. Ci sono tre tipi di canali del calcio. EA2, che provoca attacchi ricorrenti e disabilitanti di squilibrio, vertigini e atassia, è dovuta a difetti genetici nel più efficiente di questi canali, il P/Q. Quando la funzione dei canali P/Q è compromessa, le cellule nervose producono una maggiore quantità degli altri due tipi di canali del calcio, nel tentativo di ripristinare la normale comunicazione tra cellule nervose, quantunque senza successo. Tutti e tre i tipi di canali del calcio hanno molte varianti diverse. Recentemente abbiamo scoperto che alcune di queste varianti supportano la comunicazione tra cellule nervose più efficientemente di altre e che nel cervello solo i canali P/Q hanno attive le varianti ad alta efficienza. Anche i canali del calcio di tipo non-P/Q potrebbero quindi supportare efficacemente la comunicazione tra cellule nervose se fossimo in grado di attivare le loro varianti ad alta efficienza. A tal fine, utilizzeremo l'editing del genoma, una tecnologia che consente di modificare i geni di interesse. Useremo questa tecnologia per attivare le varianti ad alta efficienza dei canali del calcio di tipo non P/Q e testeremo se ciò migliora le disabilità locomotorie nei roditori. Grazie alla sua estrema flessibilità, l'editing del genoma è la tecnologia genica più promettente per lo sviluppo di nuove terapie. Più di ottanta difetti genetici nei canali P/Q possono causare EA2. Poiché sfruttiamo una sovraregolazione generale dei canali del calcio di tipo non-P/Q, piuttosto che correggere i singoli difetti genetici, il nostro approccio può portare a una terapia genica di beneficio per tutti i pazienti con EA2.
- GGP19146 - L'ipercolesterolemia familiare (FH) è una malattia genetica che si può presentare in forma omozigote o eterozigote in cui difetti genetici a carico dei geni che codificano per enzimi chiave nel metabolismo del colesterolo quali LDL-R, apoB, PCSK9 o LDLRAP1, provocano un drammatico aumento dei livelli di colesterolo LDL nel sangue. I pazienti con Ipercolesterolemia Familiare omozigote sviluppano aterosclerosi coronarica già durante l'infanzia e, se non trattati, muoiono nelle prime decadi di vita per malattia cardiaca, mentre quelli con le forme eterozigote potrebbero andare incontro a eventi cardiovascolari severi come infarto del miocardio già attorno ai 35 anni di età. Mentre le attuali terapie per FH mirano a ridurre gli elevati livelli di LDL colesterolo circolante, il progetto punta a controllare la risposta immunoinfiammatoria nella placca aterosclerotica spesso dovuta a ridotta funzionalità dei linfociti T ad azione regolatoria. Il progetto si propone quindi di riprogrammare il metabolismo di queste cellule per migliorare la loro azione immunosoppressiva e associarla alla possibilità di implementare la capacità di raggiungere la placca aterosclerotica in modo selettivo. Il mix di questi aspetti innovativi rappresenterà un passo fondamentale per lo studio dell'efficacia dell'immunoterapia nei pazienti con ipercolesterolemia familiare da affiancare alle attuali terapie ipocolesterolemizzanti.
- GGP19113 - Le degenerazioni retiniche, tra cui la retinite pigmentosa, sono causate dalla degenerazione delle cellule che rispondono agli stimoli luminosi nella retina. La maggior parte delle degenerazioni retiniche ereditarie sono attualmente incurabili, e sebbene rare se considerate individualmente, tutte insieme costituiscono un'ampia causa di perdita della vista e di cecità nella popolazione. Poiché la retinite pigmentosa si presenta con questa eterogeneità genetica, caratterizzare e bersagliare meccanismi molecolari comuni è molto rilevante per la messa a punto di strategie efficaci. L'obiettivo di questo progetto è lo sviluppo di un protocollo di trattamento farmacologico che possa essere di beneficio a vari gruppi di pazienti

- GGP19177 - La carenza del trasportatore di creatina (CTD) e' una malattia metabolica ereditaria legata al cromosoma X, che si presenta con carenza di creatina (Cr) cerebrale, disabilita' intellettiva precoce, comportamento di tipo autistico ed epilessia. Sebbene rara, la CTD rappresenta un grave problema per l'assistenza sanitaria, poiche' e' una condizione patologica cronica con un forte impatto sulla qualita' di vita dei pazienti. Non esiste cura per questa patologia. Nonostante vi sia una buona conoscenza della storia naturale della CTD e del ruolo della Cr nel metabolismo energetico, poco si sa sulle alterazioni cerebrali alla base della compromissione dei molteplici domini comportamentali e cognitivi nella CTD. Questo progetto si prefigge di esplorare come i circuiti cerebrali siano influenzati dalla deplezione di Cr e di elaborare strategie di terapia genica per curare i sintomi associati alla CTD. Integrando tecniche di imaging ed elettrofisiologia sia nel modello murino della malattia che nei pazienti, forniremo una caratterizzazione delle alterazioni morfologiche e neurofunzionali. Gran parte dei nostri sforzi saranno dedicati a testare una possibile strategia terapeutica per la CTD. In particolare, valuteremo un approccio di terapia genica volto a modificare la disfunzione cellulare mediante la somministrazione di una copia funzionale del gene del trasportatore della Cr (CrT) in un modello murino di CTD. Sfrutteremo le conoscenze acquisite finora sul modello di topo per testare questo prodotto sperimentale per il ripristino dei livelli fisiologici di Cr e ATP, il miglioramento della funzione cerebrale, la soppressione del fenotipo epilettico e il recupero di un corretto equilibrio all'interno dei circuiti neuronali. Miriamo a dimostrare la fattibilita' della sostituzione della proteina CrT e la reversibilita' del fenotipo CTD, gettando le basi per lo sviluppo futuro degli approcci di terapia genica CTD.
- GGP19103 - Il progetto si propone di investigare i possibili effetti positivi di un trattamento con il neuro-peptide ossitocina (OXT) sui deficit sociali, cognitivi e del sistema immunitario che caratterizzano la sindrome da microdelezione 22q11.2 (22q11.2DS), che rappresenta il piu' comune fattore di rischio per l'esordio precoce di schizofrenia. Il principale scopo e' quindi stabilire se l'ossitocina possa rappresentare una nuova strategia terapeutica per migliorare lo sviluppo delle funzionalita' cognitive, sociali ed immunologiche nella sindrome 22q11.2DS. Allo stesso tempo ci prefiggiamo di fornire nuove conoscenze sugli effetti neuroimmunomodulatori dell'ossitocina. In particolare, caratterizzeremo in dettaglio l'impatto dell'esposizione all'ossitocina nel modello murino di 22q11.2DS LgDel/+ sia da un punto di vista comportamentale che delle connessioni tra cervello e sistema immunitario. I nostri esperimenti preliminari suggeriscono infatti che l'esposizione con OXT possa migliorare lo sviluppo di alcune funzioni sociali e del sistema immunitario in questo modello murino. Tuttavia, non e' noto quanto questi effetti siano evidenti in altri deficit sociali, cognitivi e del sistema immunitario, nonche' l'implicazione delle connessioni tra cervello e sistema immunitario. A questo scopo useremo test comportamentali con comprovata translabilita' nell'uomo, nonche' una serie di valutazioni approfondite della funzionalita' del sistema immunitario a livello periferico e del cervello. Successivamente, per identificare i meccanismi immunomodulatori dell'OXT, manipoleremo in maniera selettiva componenti del sistema immunitario a livello periferico o del cervello.
- GGP19115 - L'Atrofia Muscolare Spinale (SMA) e' la piu' comune causa genetica di mortalita' infantile. L'incidenza della SMA e' di 1 bambino malato su 6-10.000 neonati. La SMA e' una malattia devastante causata da difetti genetici nel gene Smn, che provocano la perdita della produzione della proteina SMN e dei neuroni coinvolti nella contrazione muscolare, con induzione di una atrofia muscolare ed infine paralisi. Nonostante siano state approvate recentemente due terapie che permettono di trattare alcuni pazienti, e' chiaro che queste non sono sufficienti a "curare" tutti i pazienti. E' pertanto necessario comprendere definitivamente il funzionamento di SMN per sviluppare opzioni terapeutiche piu' efficaci. In questo progetto faremo leva sulla ricerca scientifica fondamentale per approfondire i meccanismi cellulari che portano alla malattia. Vogliamo cosi' colmare la mancanza di informazioni sul preciso funzionamento di SMN nella cellula e capire le conseguenze della sua mancanza concentrandoci sulla poco studiata connessione tra la proteina SMN e i ribosomi, il macchinario cellulare che consente la produzione delle proteine nelle cellule. Utilizzeremo le piu' moderne tecnologie di sequenziamento e modelli della malattia allo scopo di comprendere le basi molecolari dell'interazione della proteina SMN con i ribosomi. Questo approccio sperimentale unico ci permettera' di fare luce sul meccanismo alla base dei profondi difetti nella produzione di proteine nella SMA. La scoperta delle funzioni molecolari della proteina SMN ha importanti implicazioni per una migliore comprensione degli effetti delle terapie attuali e portera' alla valutazione di nuovi marcatori molecolari della progressione della malattia e del trattamento terapeutico, ma soprattutto aprira' la strada a nuovi approcci terapeutici non solo per la SMA ma potenzialmente anche per altre condizioni correlate
- GGP19118 - I mitocondri sono organelli presenti all'interno delle cellule viventi, conosciuti per essere la principale fonte di energia cellulare e per questo motivo considerati oggetto di studio in molti campi della ricerca sulle malattie. Nei mitocondri, l'energia cellulare viene prodotta grazie alla presenza di specifici complessi proteici ed immagazzinata in speciali molecole di adenosintrifosfato (ATP). Difetti genetici di questi complessi causano disfunzione mitocondriale, ridotta produzione di ATP e disordini metabolici, con effetti negativi specialmente a livello degli organi e dei tessuti con grande richiesta di energia, quali il cervello ed il muscolo. In particolare, i difetti del complesso III sono associati a una vasta gamma di manifestazioni

stati recentemente approvati per la SMA. Tuttavia, sebbene queste terapie migliorino in modo significativo il corso della malattia, esse non rappresentano ancora una cura. Infatti non tutti i pazienti rispondono ai trattamenti nello stesso modo ed in alcuni i sintomi sono solo attenuati. Inoltre, la loro efficacia e sicurezza a lungo termine non sono note. Il nostro progetto si propone di comprendere nuovi meccanismi di regolazione dei geni SMN e di valutare la capacità di nuovi biomarcatori di predire il corso della patologia e la risposta alle terapie. In particolare, caratterizzeremo la funzione di una nuova classe di trascritti circolari prodotti dai geni SMN (SMN circRNAs) in cellule SMA. Valuteremo se gli SMN circRNAs siano dei biomarcatori affidabili per predire il corso della SMA e la risposta terapeutica dei pazienti. A questo scopo, misureremo la loro concentrazione nei fluidi corporei di pazienti sintomatici sotto terapia e di pazienti asintomatici che saranno identificati nel corso dello screening prenatale attivo nel nostro ospedale. Inoltre, poiché da esperimenti condotti in cellule SMA abbiamo identificato un trattamento che potenzia una delle terapie per la SMA (Nusinersen), valuteremo l'efficacia di questo trattamento combinato in un modello preclinico della malattia. Nell'insieme, i risultati ottenibili con questo progetto potrebbero aprire la strada ad un miglioramento delle strategie terapeutiche per la SMA.

- GGP20011 - Le ceroidolipofuscinosi neuronali (NCL) sono rare malattie ereditarie caratterizzate da alterazioni lisosomiali e disregolazione delle vie molecolari dell'autofagia e collettivamente rappresentano la maggiore causa di demenza nell'età pediatrica. La nostra proposta progettuale intende studiare le caratteristiche molecolari e le potenziali terapie della malattia CLN5, una condizione neurologica grave che porta ad epilessia intrattabile, deterioramento cognitivo e morte precoce. Questo progetto valuterà gli aspetti patologici in un nuovo modello malattia di CLN5 (zebrafish) al fine di testare ed identificare nuove molecole terapeutiche, prima di passare ai sistemi mammiferi più costosi. Pertanto si spera che nuovi composti, che potrebbero colpire la fisiopatologia di questa malattia, diventino potenti strumenti per superare l'attuale mancanza di approcci terapeutici efficaci. Attraverso questo studio accelereremo la ricerca di una cura per una malattia fatale come la CLN5. L'obiettivo generale è di migliorare la sopravvivenza, le manifestazioni epilettiche e i sintomi cognitivi, promuovendo così una migliore qualità della vita e riducendo gli oneri sociali e finanziari associati. Questi obiettivi sono in linea con quanto richiesto dalle associazioni dei pazienti.
- GGP20010 - La sindrome Kabuki (KS) è una malattia genetica rara caratterizzata da ritardo della crescita postnatale, dismorfismi craniofacciali, difetti immunologici e lieve ritardo mentale. Sebbene la causa genetica alla base della KS sia stata identificata, non è ancora chiaro il meccanismo con cui la perdita di funzione (LoF) di MLL4 causi lo sviluppo e la progressione della malattia. MLL4 è una proteina coinvolta nella regolazione della funzionalità della cromatina, che è organizzata in compartimenti per modulare la funzione genica e la stabilità del genoma. Recentemente abbiamo scoperto che la stessa proteina è coinvolta anche nella determinazione della "funzione non genetica del genoma", ovvero nella regolazione delle proprietà fisiche della cromatina, che influenzano la risposta cellulare agli stimoli meccanici. In questo progetto ci proponiamo di determinare il meccanismo d'azione di MLL4, per determinare il contributo di mutazioni specifiche alla risposta alternata a stimoli meccanici, nel tentativo di definire un nuovo approccio terapeutico che possa alleviare alcune delle manifestazioni cliniche associate alla sindrome di Kabuki.
- GGP20109 - Mutazioni nel gene dell'enzima Adenilsuccinato liasi (ADSL, 22q13.1) causano una rara patologia autosomica recessiva, caratterizzata da un difetto del metabolismo delle purine, con accumulo di N-succinil-5-aminoimidazolo-4-carbossamide riboside (SAICAR) e succiniladenosina (S-Ado), in diversi fluidi corporei. I pazienti presentano encefalopatia, ritardo psicomotorio, comportamenti autistici, convulsioni, ipotonicità e deperimento muscolare, in forma severa (Tipo I), lieve (Tipo II) o letale neonatale. I meccanismi molecolari alla base di questa patologia sono poco caratterizzati, e non esistono chiare evidenze di un collegamento tra difetti metabolici e loro conseguenze a livello neurologico e muscolare. Ad oggi sono state proposte due ipotesi: i) le alterazioni neurologiche potrebbero essere dovute ad un deficit cellulare di nucleotidi purinici, che comprometterebbe la sintesi di DNA e lo sviluppo embrionale; ii) SAICAR and S-Ado, metaboliti di "scarto" prodotti dell'enzima malfunzionante, potrebbero essere tossici per la cellula. Le nostre osservazioni preliminari suggeriscono altresì che ADSL possa regolare indirettamente l'assorbimento del glucosio, l'omeostasi mitocondriale e l'attività della chinasi AMPK, un regolatore dei processi cellulari di produzione dell'energia. La nostra ipotesi è che i difetti del metabolismo associati ad una alterazione del processo catabolico che prende il nome di autofagia, limitando la disponibilità di metaboliti e di energia, giochino un ruolo fondamentale nello sviluppo della malattia. Lo scopo principale di questo progetto è dunque l'identificazione dei meccanismi molecolari alla base della patologia, nonché la generazione di sistemi modello, cellulari e animali, che riproducano le mutazioni dei pazienti, al fine di testare l'efficacia di farmaci specifici e nell'ottica dello sviluppo di terapie personalizzate.
- GGP20037 - La sindrome da delezione 22q11 è causata dalla delezione (cioè perdita) di un piccolo segmento del cromosoma 22 che contiene molti geni codificanti per proteine localizzate nei mitocondri, cioè gli organelli intracellulari che giocano un

inoltre dei saggi per permettere l'identificazione di nuovi farmaci capaci di controllare in maniera selettiva questo processo di attivazione dell'autoimmunità.

- GGP20101 - La Malattia di Huntington (MH) è una malattia ereditaria del cervello, progressivamente invalidante, che al momento non ha alcuna cura. Lo scopo principale del nostro progetto è quello di caratterizzare il ruolo di alcune particolari molecole (zuccheri) specificatamente implicate nello sviluppo del cervello e nel corretto mantenimento delle sue funzioni. A tal proposito, i dati già in nostro possesso, dimostrano che uno specifico zucchero, l'"acido polisialico" è ridotto nella Malattia di Huntington. Questa riduzione è solitamente deleteria per le funzioni cerebrali, per cui il nostro progetto mira a sviluppare strategie terapeutiche volte a ripristinarne i normali livelli. Per il raggiungimento dei nostri obiettivi utilizzeremo più modelli di studio, incluse cellule di pazienti affetti da MH, che verranno analizzati attraverso un approccio multidisciplinare e tecnologicamente avanzato. Alla luce di ciò, crediamo che questo progetto possa fornire nuove informazioni sui meccanismi, che sono alla base della Malattia di Huntington e favorire lo sviluppo di terapie più efficaci nel prossimo futuro.
- GGP20130 - L'acrogigantismo legato all'X (X-LAG) è una forma estremamente rara e grave di gigantismo. L'eccessiva crescita corporea inizia durante l'infanzia ed è causata da una eccessiva produzione di ormone della crescita da parte della ghiandola ipofisaria. Questa patologia è associata ad un difetto genetico: la duplicazione del gene GPR101. GPR101 specifica per un recettore localizzato nell'involucro esterno delle cellule. L'espressione e l'attività del recettore GPR101 è fortemente incrementata nei tumori ipofisari dei pazienti con X-LAG. Tuttavia, conosciamo ancora poco il meccanismo che controlla l'espressione di GPR101 nell'ipofisi. Gli obiettivi di questo progetto di ricerca sono quelli di identificare a) i meccanismi molecolari che causano la marcata espressione di GPR101, e 2) inibitori specifici della sua attività. Per conseguire l'obiettivo 1, studierò sequenze di DNA denominate enhancer. Gli enhancer promuovono l'espressione genica, agendo come un "turbo". Grazie a tecniche innovative, indagherò se nei pazienti con X-LAG il gene GPR101 manifesta interazioni aberranti con enhancer attivi nell'ipofisi. Per conseguire l'obiettivo 2, testerò l'efficacia di inibitori di GPR101 che ho recentemente identificato. Condurrò questi esperimenti su cellule animali che esprimono GPR101 ad alti livelli, mimando ciò che accade nella malattia umana. Svelare i meccanismi patologici che controllano l'espressione di GPR101 consentirà di espandere significativamente la nostra comprensione delle cause molecolari di X-LAG. L'identificazione di farmaci che bloccano un GPR101 iperattivo rappresenta il primo passo verso lo sviluppo di un trattamento specifico per X-LAG. Lo studio di tutti questi aspetti potrebbe anche giovare a pazienti affetti da altri disturbi della crescita e dell'ipofisi.
- GGP20127 - Le malattie psichiatriche e del neurosviluppo colpiscono milioni di persone nel mondo e hanno un drammatico impatto socio-economico sulla società. Nonostante grandi progressi siano stati recentemente compiuti nell'identificazione dei difetti genetici che contribuiscono all'eziologia di queste patologie, i relativi meccanismi patogenetici non sono ancora stati compresi. Di conseguenza, non sono attualmente disponibili terapie farmacologiche efficaci. Nel presente programma di ricerca studieremo due disordini del neurosviluppo dovuti a difetti genetici del gene UBE3A. Delezioni di UBE3A causano la sindrome di Angelman (AS), caratterizzata da ritardo nello sviluppo, deficit motori, disabilità intellettuale, difficoltà nella comunicazione verbale ed iperattività, mentre duplicazioni o triplicazioni di UBE3A rappresentano il difetto citogenetico più comune associato all'autismo. Attraverso l'integrazione di sofisticati approcci sperimentali, che vanno dalla genetica molecolare alla proteomica e tecniche di microscopia ottica avanzata, ci proponiamo di studiare i meccanismi molecolari alla base dell'insorgenza della sindrome di Angelman e dell'autismo. L'utilizzo di neuroni umani ottenuti da pazienti affetti da sindrome di Angelman attraverso la riprogrammazione ed il differenziamento di cellule staminali pluripotenti consentirà di validare ulteriormente le nostre osservazioni sperimentali in un contesto umano e clinico. Dai risultati ottenuti ci attendiamo che questo progetto possa contribuire a rivelare nuovi meccanismi patogenetici alla base della sindrome di Angelman e autismo e offrire nuove prospettive terapeutiche per queste terribili malattie.
- GGP20129 - Un ampio spettro di epilessie di origine genetica è associato a diverse mutazioni a carico di GABRA1, un gene che codifica per la subunità α 1 del recettore GABAA che ricopre un ruolo fondamentale nel mediare l'inibizione nel cervello. Mutazioni su GABRA1 inducono la perdita della funzione inibitoria del recettore GABAA, rappresentando quindi una possibile causa di scariche epilettiche. In tali condizioni, una naturale strategia di intervento in soggetti con mutazioni su GABRA1 sarebbe di incrementare l'espressione di α 1, al fine di restaurare il corretto livello di inibizione e revertire il fenotipo epilettico. In questo progetto seguiremo tale strategia terapeutica, sfruttando la tecnologia SINEUP che consiste nell'utilizzo di molecole di RNA capaci di incrementare l'espressione di geni bersaglio. Abbiamo già identificato delle SINEUPs che aumentano l'espressione di α 1 (SINEUP-GABRA1). In questo progetto, il nostro scopo è validare in fase pre-clinica l'uso di SINEUP-GABRA1 per il trattamento delle forme di epilessia dipendenti dalle mutazioni sul gene GABRA1. Per perseguire questo obiettivo ci avvarremo di topi epilettici deficitari di GABRA1 nei quali studieremo la

ferite. Il secondo trattamento che testeremo sarà effettuato con nuovi farmaci che abbiamo recentemente identificato in un ampio screening. L'efficacia, la tossicità e la modalità d'azione di questi farmaci saranno testate in semplici modelli in vitro, in un modello di topo per la malattia, ed in cellule epidermiche umane. Pertanto, la combinazione di questi studi che utilizzano approcci diversi sarà determinante per giungere ad una terapia per questa malattia al momento incurabile.

Si elencano di seguito le erogazioni rendicontate nell'anno di riferimento del cinque per mille, i relativi codici ed importi. In allegato alla presente le relative contabili.

Roma,

Firma del legale rappresentante o suo delegato

Dott.ssa Ilaria Villa
Direttore Generale



GGP20063	10 2023	18.700,00
GGP20065	9 2023	16.500,00
GGP20070	10 2023	17.500,00
GGP20071	9 2023	26.180,00
GGP20073	7 2023	16.750,00
GGP20097	12 2023	24.635,00
GGP20101	10 2023	2.407,50
GGP20102	11 2023	16.500,00
GGP20105	12 2023	21.500,00
GGP20109	9 2023	13.750,00
GGP20115	9 2023	15.400,00
GGP20124	9 2023	3.475,00
GGP20127	3 2024	14.960,00
GGP20128	2 2024	18.750,00
GGP20128	9 2023	15.345,00
GGP20129	11 2023	18.300,00
GGP20130	9 2023	3.630,50
GGP20137	10 2023	17.485,00
GJC21015	9 2023	25.952,50
GJC21035	11 2023	19.230,00
GJC21044	10 2023	22.727,25
GJC21115	11 2023	25.281,82
GJC21152	12 2023	62.068,50
Totale complessivo		1.037.234,64