

Assegnazione 5 per mille - Anno 2023 - Ministero della Salute - Fondazione Telethon ETS

Erogazione pari a Euro 1071473,08 del 21/10/2024
Fondazione Telethon ETS
Cf e P.Iva 04879781005
Sede legale Via Varese 16/b - 00185 Roma (RM)
info@telethon.it
Direttore Generale - Dott.ssa Ilaria Villa

		Personale	Materiali di consumo	Totale Assegnazione 2023			
Titolo Progetto				Totale	PI	Inizio Progetto	Fine progetto
Utilizzo di nuove piattaforme di terapia genica e modelli pre-clinici umani per comprendere la biologia e migliorare il trattamento di malattie genetiche neurodegenerative e demielinizzanti	Descrizione Progetto	74.925,12	58.085,66	133.010,78	Gritti A.	01/01/2022	31/12/2025
	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, stiamo agendo su due fronti principali: 1) modificare gli enzimi lisosomiali in modo da renderli più biodisponibili per i tessuti e cellule affetti; 2) modulare la neuroinfiammazione e promuovere il riparo del danno tissutale. Per avere una conoscenza più approfondita dei meccanismi alla base della patologia e della correzione terapeutica a seguito dei trattamenti ci avvantaggiamo di numerosi modelli sperimentali in vivo e in vitro, tra cui le cellule staminali neurali, cellule mieloidi, e cellule staminali pluri-potenti indotte ottenute da pazienti (utilizzando modelli 2D e 3D), che rappresentano un sistema ideale per studiare i meccanismi patologici e per sperimentare l'efficacia e la sicurezza di terapie innovative.						
Sviluppo di una piattaforma di editing epigenetico per il trattamento della malattia di Huntington.	La Malattia di Huntington (MD) è una patologia fatale causata da mutazioni nel gene dell'Huntingtina (HTT). Negli individui sani, la sequenza del gene HTT contiene da 10 a 26 ripetizioni delle stesse tre lettere del DNA, ovvero CAG. Al contrario, nei pazienti Huntington, queste ripetizioni sono maggiori di 27. Questa espansione determina l'acquisizione di funzioni tossiche alla proteina HTT, portando infine alla perdita di neuroni, un tipo di cellula rilevante nel sistema nervoso. Negli ultimi due decenni sono stati sviluppati diversi approcci per trattare l'MD, sia inibendo il messaggero che porta alla produzione della proteina HTT mutata, sia inattivando il gene stesso. Sebbene dati promettenti siano stati ottenuti in studi preclinici, queste strategie sono state poco efficaci nei pazienti o potrebbero non raggiungere i test clinici a causa dei potenziali rischi associati con questi trattamenti. In questo progetto, miriamo a sviluppare una nuova strategia per inattivare il gene HTT mutato, che promette di essere più efficace e più sicura delle precedenti. In particolare, utilizzeremo l'editing dell'epigenoma per alterare il codice che regola l'attività del gene HTT mutato, in modo che questo gene non sia più espresso nelle cellule. Condurremo studi su modelli rilevanti di malattia di Huntington per dimostrare l'efficacia e la sicurezza di questa nuova strategia terapeutica.	124.647,59	59.333,54	183.981,13	Lombardo A.	01/01/2022	31/12/2025
Studio della patogenesi e sviluppo della terapia genica per il deficit di adenosina deaminasi 2	Il deficit di adenosina deaminasi 2, o DADA2, è una malattia genetica rara causata da mutazioni autosomiche recessive nel gene ADA2. Uno studio di prevalenza ha stimato che 1 persona su 222.164 potrebbe averne DADA2. Ciò significa che ci sono oltre 30.000 persone con DADA2 in tutto il mondo. Le presentazioni cliniche includono la vasculopatia cutanea e cerebrale, l'ictus, l'infiammazione sistemica, e la mancanza di uno o più tipi cellulari del sangue (citopenia). L'esordio della malattia di DADA2 avviene generalmente nell'infanzia e una percentuale significativa (circa l'8%) dei pazienti con DADA2, se non diagnosticati e trattati, 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, riduce l'incidenza di ictus, ma non è curativa e non corregge la citopenia. Il trapianto di cellule staminali progenitrici ematopoietiche allogeniche (HSPC) 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.	118.014,91	25.033,75	143.048,66	Mortellaro A.	01/01/2022	31/12/2025
Analisi della funzionalità della nicchia midollare nell'osteopetrosi e implicazioni della terapia cellulo-mediata per la cura della osteopetrosi da difetto del gene TCIRG1	La osteopetrosi maligna infantile causata da difetti nel gene TCIRG1 è una malattia severa caratterizzata da fibrosi ossee, epatosplenomegalia e progressiva fibrosi del midollo osseo con conseguente immunodeficienza e aumentata suscettibilità a sviluppare infezioni. La malattia porta a morte nel primo anno di vita se non trattata da trapianto ematopoietico che rimane il trattamento di scelta e il cui successo rimane limitato dato il numero ristretto di donatori compatibili, gli effetti severi della terapia di condizionamento che precede il trapianto e gli eventi avversi legati alla fase post-trapianto. Per curare questa malattia e superare tali difficoltà, abbiamo sviluppato una piattaforma innovativa di terapia genica sfruttando un nuovo protocollo di trasduzione ed espansione di cellule staminali ematopoietiche che circolano spontaneamente nel sangue periferico di questi pazienti. In questo progetto, ci proponiamo di studiare il profilo molecolare e cellulare delle cellule staminali ematopoietiche circolanti nel sangue dei pazienti e gli effetti della terapia genica sul loro profilo trascrizionale oltre a valutare l'impatto che la malattia ha sulla staminalità di queste cellule e sulla loro quiescenza. In parallelo, valuteremo la fattibilità e l'efficacia della mobilitazione in assenza di una nicchia del midollo e la efficacia di nuovi condizionamenti non genotossici sfruttando il modello murino della malattia. In parallelo, ci proponiamo di generare un nuovo modello murino osteopetrotico umanizzato da utilizzare come strumento per lo studio della biologia delle cellule staminali ematopoietiche circolanti corrette dalla terapia genica. In conclusione, ci aspettiamo che i risultati di questo studio permettano una maggior implementazione della piattaforma di terapia genica da offrire ai pazienti per la cura di questa severa malattia.	57.845,66	36.029,58	93.875,24	Villa A.	01/01/2022	31/12/2025
Comprensione e targeting dell'emopoiesi e delle interazioni HSC-nicchia nelle malattie associate allo stress eritropoietico.	L'analisi molecolare a livello di singola cellula ha permesso di delineare una nuova immagine del differenziamento ematopoietico, rivelando un modello a flusso cellulare dinamico, basato su diversi stati di transizione, piuttosto che un modello statico di differenziazione. Pertanto, l'organizzazione delle sottopopolazioni ematopoietiche è stata ridefinita nel midollo osseo normale (MO) ma rimane ancora poco esplorata nelle malattie che colpiscono la progenie delle cellule staminali ematopoietiche (CSE). Come paradigma di una condizione di stress naturale, ci concentreremo sulla β -talassemia (β thal) dove abbiamo già dimostrato un difetto delle CSE causato da una nicchia midollare difettosa. La terapia genica (TG) di β thal basata sul trapianto di CSE trasdotte con il vettore lentivirale (VL) GLOBE ha portato all'indipendenza dalla trasfusione nei pazienti più giovani con una correlazione positiva tra la proporzione di CSE corrette e ripopolanti in vivo e il grado di correzione dell'anemia. Tuttavia, la correzione dell'eritropoiesi inefficace, che è associata a complicanze cliniche, non è stata completamente raggiunta. La variabilità in termini di trasduzione delle CSE e ricostituzione in vivo risulta limitante per il risultato clinico e lo stato del microambiente midollare sia influenza la qualità delle CSE raccolte dai pazienti, che supporta la sua capacità di attecchimento e ricostituzione una volta trapiantate. Pertanto, la comprensione della gerarchia ematopoietica e delle interazioni reciproche tra la componente cellulare della nicchia e le CSE nelle malattie non maligne, offre nuove strade per migliorare la TG e sviluppare approcci di trapianto combinati. In questo progetto mireremo a: 1) identificare i fattori molecolari e cellulari che regolano l'emopoiesi nelle malattie eritropoietiche, fornendo preziosi indizi per progettare approcci terapeutici che combinino la correzione genetica con il ripristino della maturazione eritroide, consentendo una completa correzione delle stigmate patofisiologiche della malattia; 2) definire gli elementi chiave (cellulari e molecolari) dell'alterata regolazione della nicchia delle CSE in β thal e in altre anemie, per lo sviluppo di strategie per il ripristino della normale omeostasi del MO; 3) migliorare l'esito della TG sfruttando strategie combinate basate su nuove conoscenze della biologia della nicchia midollare delle CSE.	135.073,78	121.284,43	256.358,21	Ferrari G.	01/01/2022	31/12/2025
Development of a technological platform to study the pathophysiological mechanisms of skeletal damage and the impact of ex-vivo gene therapy in MPSIH and in other LSDs with skeletal involvement	Sviluppo di una piattaforma tecnologica per studiare i meccanismi pato-fisiologici del danno scheletrico e l'impatto della terapia genica ex-vivo nella Mucopolisaccaridosi di tipo I, Hurler ed in altre Malattie Lisosomiali da accumulo con coinvolgimento scheletrico.	32.949,12	0,00	32.949,12	Bernardo M.E.	01/01/2023	31/12/2025
	Studio della dinamica del tessuto del fegato per migliorare l'efficienza e la durata della terapia genica per malattie genetiche del metabolismo del fegato	29.363,67	144.678,70	174.042,37	Cantore A.	01/01/2023	31/12/2025
Investigating liver tissue dynamics to improve the efficiency and durability of gene therapy for inherited liver metabolic diseases	Human Hematopoietic Stem/Progenitor Cells (HSPC) mainly reside in the bone marrow (BM) but few circulating HSPC (cHSPC) are found in peripheral blood (PB) at steady state and their amount can be increased by mobilizing agents. Our preliminary data indicate that re-circulation of primitive HSPC is higher in pediatric subjects and early after transplant, suggesting distinct propensity of HSPC subsets to migrate in the PB. However, the mechanisms regulating HSPC trafficking and the functional role of cHSPC are not well understood. HSPC are increasingly used in gene therapy (GT) but little information is available on the functional properties and clonality of engineered HSPC long-term after GT.	54.207,57	0,00	54.207,57	Aiuti A.	01/01/2023	31/12/2025
	We designed our project with the goal of: (AIM1) dissecting the molecular mechanisms responsible of physiological HSPC trafficking and drug-induced mobilization through single cell RNA profiling and innovative humanized BM niche model. We will compare BM, PB and mobilized HSPC transcriptome, and characterize HSPC mobilized with different mobilizing drugs; (AIM 2) studying the functional features of cHSPC in pediatric subjects and their potential role after transplantation/GT. We will evaluate the functional properties of pediatric cHSPC through in vitro and in vivo assays. Moreover, we will exploit integration site (IS) analyses to assess cHSPC relationship with BM counterpart during BM reconstitution and at steady state after GT. (AIM3) assessing the functional features and clonality of long-term engrafted HSPC in GT patients. We will combine phenotypic profiling, functional assays, transcriptome analyses and IS clonal tracking to evaluate the hematopoietic output, clonal stability and potential changes of engineered HSPC from patients >8 years after GT. This project will increase our knowledge on the biological features and long-term activity of human HSPC with the final goal of optimizing current GT strategies and broadening their application to other diseases.						
Totale				1.071.473,08			