

Relazione Descrittiva

Cinque per mille - Anno 2023 -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 2023 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 27/06/2024, quindi attribuito per competenza nel bilancio 2024. L'erogazione dell'importo spettante, pari a 1.036.839,75 euro, è avvenuta in data 22/10/2024.

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 2023, la Fondazione Telethon Ets rendiconta numerosi progetti, per un totale 1.089.384,01 euro.

Nel dettaglio i progetti di ricerca finanziati dal 5 per mille hanno trattato le seguenti tematiche:

- GGP20024. Il disordine da deficienza di CDKL5 (CDD) è una malattia neurologica caratterizzata dalla comparsa di crisi epilettiche precoci, disabilità intellettiva e tratti autistici; la causa della patologia è la mutazione del gene CDKL5. La comprensione dei meccanismi alla base del quadro neuropatologico e lo sviluppo di strategie terapeutiche per la CDD sono resi difficili dalla conoscenza limitata circa le funzioni della proteina CDKL5. Da studi precedenti, il gruppo di ricerca ha ipotizzato che la proteina CDKL5 sia in grado di regolare un particolare tipo di segnali tra cellule nervose, quelli inibitori mediati dai recettori di tipo A del GABA (denominati più semplicemente GABAARs). I segnali inibitori sono infatti importanti per regolare l'attività delle cellule del cervello. Il recettore GABAARs costituisce un bersaglio molecolare cruciale nello sviluppo di terapie farmacologiche per il trattamento di epilessia, disfunzioni cognitive e autismo, rafforzando così l'ipotesi del suo coinvolgimento nella CDD. L'obiettivo di questo progetto è di studiare il ruolo di CDKL5 nella regolazione delle funzioni dei GABAARs in un modello animale di CDD e in modelli in vitro di cervello, e individuare i meccanismi molecolari coinvolti. Gli stessi modelli saranno utilizzati per testare se alcuni farmaci selezionati (del tipo degli steroidi neuroattivi) siano in grado di correggere il meccanismo alterato nella malattia CDD, e cioè ripristinare la neurotrasmissione inibitoria, aprendo la strada a nuove strategie terapeutiche per il CDD.
- GGP19089 Segnali dipendenti da Atrofia Ottica 1 nelle cellule gangliari retiniche: dalla loro identificazione fino allo sviluppo di terapie innovative per il trattamento dell'atrofia ottica autosomica dominante. Questo progetto mira a comprendere i meccanismi molecolari alla base della malattia e a proporre approcci terapeutici mirati.
- GGP20047 PKAN e CoPAN sono caratterizzate da una neurodegenerazione progressiva e da un eccessivo accumulo di ferro nel cervello. La PKAN è causata da mutazioni nel gene PANK2, che codifica la pantotenato chinasi 2, mentre mutazioni nella CoA sintasi (COASY) sono state identificate come il secondo errore congenito della sintesi del CoA, un processo che avviene nei mitocondri.
I meccanismi patogenetici alla base di queste patologie non sono ancora completamente chiariti e le opzioni terapeutiche attualmente disponibili sono esclusivamente sintomatiche. Sebbene l'accumulo di ferro rappresenti un tratto distintivo sia della PKAN sia della CoPAN, la sua relazione con la disfunzione del CoA rimane poco definita, principalmente a causa della mancanza di modelli di malattia in grado di riprodurre fedelmente l'accumulo di ferro a livello cerebrale.
Negli ultimi anni abbiamo sviluppato diversi modelli cellulari di malattia che costituiscono strumenti preziosi per approfondire i meccanismi patogenetici della PKAN e della CoPAN. In particolare, abbiamo ottenuto astrociti derivati da cellule staminali pluripotenti indotte (iPS) mediante riprogrammazione di fibroblasti di pazienti affetti da PKAN e CoPAN, i quali mostrano un marcato accumulo di ferro e riproducono in modo convincente il fenotipo umano.
Il progetto si concentrerà sullo studio del metabolismo cellulare e mitocondriale del ferro, della funzionalità mitocondriale, dello stress ossidativo e del traffico endosomiale in questi modelli rappresentativi della carenza di CoA. Inoltre, proponiamo di utilizzare tali modelli per testare l'efficacia di CoA, 4-PBA e deferiprone, composti che hanno già dimostrato preliminarmente di essere in grado di correggere i fenotipi patologici associati a difetti nella biosintesi del CoA.
L'efficacia dei trattamenti verrà infine valutata in vivo in topi con knockout condizionale e neuronale specifico di Coasy, che presentano un fenotipo severo. Attraverso questo approccio intendiamo: fornire evidenze sui percorsi molecolari responsabili dell'accumulo di ferro, identificare potenziali molecole in grado di inibirne la deposizione e dimostrare l'efficacia dei composti terapeutici precedentemente individuati.
- GGP20079 Trattamento della fibrosi cistica mediante un peptide competitivo mirato all'attività della proteina scaffold PI3K γ . L'obiettivo è sviluppare strategie terapeutiche innovative che modulino specifiche vie di segnalazione coinvolte nella patologia.
- GGP20134 Il ruolo dell'infiammazione nelle malattie correlate al mantenimento del DNA mitocondriale: identificazione di nuovi biomarcatori potenzialmente sfruttabili come target terapeutici. Lo studio approfondisce come i processi infiammatori possano influenzare la funzionalità mitocondriale e contribuire alla malattia.
- GGP20135 Analisi delle nuove funzioni del gene della sindrome di Nijmegen nello sviluppo cerebellare. Il progetto esplora come mutazioni specifiche possano influenzare la crescita e la differenziazione delle cellule cerebellari.
- GJC21014 Meccanismi molecolari patologici alla base della perdita di funzione di APOPT1. L'obiettivo è chiarire come l'alterazione di questa proteina contribuisca a disordini cellulari e neurologici.

- GJC21065 Analisi dei meccanismi patomolecolari dell'inattivazione del gene Prr12 e delle conseguenti anomalie neuroevolutive e oculari. Lo studio mira a collegare le mutazioni genetiche a fenotipi clinici specifici.
- GJC21084A Alle origini della distrofia muscolare congenita: chiarimento del ruolo delle proteine Tdark DPM2 e DPM3. Il progetto esplora il contributo di queste proteine nello sviluppo muscolare e nella patogenesi della malattia.
- GJC22053 Targeting della proteina Hippocalcin-like 4 (HPCAL4) per offrire nuove opportunità terapeutiche nella atassia episodica di tipo 2 e nell'encefalopatia epilettica 42. L'obiettivo è identificare strategie farmacologiche mirate per il trattamento di queste condizioni rare.
- GJC22059 / GJC22059A Analisi del ruolo del gene KLHL17 nella patogenesi molecolare della sindrome di West. Lo studio mira a comprendere i meccanismi cellulari e genetici alla base di questa grave encefalopatia infantile.
- GJC22066 / GJC22066A Studio molecolare e funzionale del ruolo di TMEM151A nella patogenesi dei disordini parossistici. L'analisi approfondisce come alterazioni di questo gene possano contribuire a manifestazioni cliniche episodiche.
- GJC22068 / GJC22068A Meccanismi della malattia e approcci farmacologici per la sindrome nefrosica resistente ai corticosteroidi indotta da TBC1D8B. Il progetto esplora strategie terapeutiche innovative per affrontare resistenze farmacologiche in patologie renali rare.
- GJC22071 / GJC22071A Studi sul crosstalk tra PRPF40B e MECP2 nella sindrome di Rett. Lo scopo è comprendere come l'interazione tra queste due proteine influenzi lo sviluppo neurologico e contribuisca ai sintomi della sindrome.
- GJC22072A Analisi del ruolo di ZNF341 in HIES, STAT3 GOF e STAT1 GOF: disordini congeniti del sistema immunitario. Il progetto mira a identificare i meccanismi molecolari che portano a difetti immunitari specifici.
- GJC22073 Interazioni molecolari e dissecazione funzionale di TMEM65: implicazioni per le malattie mitocondriali. L'obiettivo è comprendere il contributo di TMEM65 alla funzionalità mitocondriale e alla patologia associata.
- GJC22077A Recupero a largo spettro della secrezione dei mutanti della glicoproteina Tdark. Lo studio esplora approcci terapeutici per correggere difetti di secrezione proteica in condizioni genetiche rare.
- GJC22078 / GJC22078A Meccanismi e target terapeutici della sindrome neuroevolutiva regressiva NEDAMSS. Il progetto si propone di identificare nuovi approcci farmacologici per questa rara patologia neuroevolutiva.
- GJC23016 Decifrazione del ruolo della proteina kielin/chordin-like nella regolazione dell'epcidina e rilevanza nella emocromatosi giovanile 2A. L'obiettivo è comprendere i meccanismi molecolari della regolazione del ferro nell'organismo.
- GJC23060 / GJC23060A Caratterizzazione della famiglia genica FRG2 nel contesto della distrofia facio-scapolo-omerale (FSHD). Lo studio mira a identificare la funzione di questi geni nella patogenesi della malattia muscolare.
- GJC23065 / GJC23065A Caratterizzazione funzionale della proteina mitocondriale CCDC58 e del suo ruolo nell'aciduria 3-metilglutamica di tipo 9. Il progetto approfondisce come alterazioni di questa proteina influenzino il metabolismo mitocondriale.
- GJC23072 / GJC23072A Indagine sul ruolo di PERM1 nella regolazione trascrizionale del metabolismo ossidativo nella distrofia muscolare di Duchenne. Lo studio mira a collegare regolazione genica e disfunzione muscolare.
- GMR23T1168 ZErareBRAL: studio in vivo su zebrafish del ruolo fondamentale della disfunzione del Golgi nella patogenesi di una nuova classe di malformazioni cerebrali rare. Il progetto esplora meccanismi cellulari critici nello sviluppo cerebrale.
- GMR23T2167 Interventi dietetici come strategie terapeutiche nelle malattie renali da accumulo nel reticolo endoplasmatico. L'obiettivo è valutare approcci nutrizionali come strumenti complementari nella gestione della malattia.

- GMR24T1131 Impatto della carenza di SLC7A7 sulla differenziazione e funzione dei macrofagi nella intolleranza proteica lizinurica: implicazioni per comprendere i meccanismi della malattia e sviluppare nuove strategie terapeutiche.
- GMR24T1168 Identificazione di glicoproteine e geni deregolarizzati nell'intellettuale deficit collegato a OGT. Lo studio mira a comprendere i meccanismi molecolari della disabilità intellettiva per guidare potenziali interventi terapeutici.
- 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.
- GGP20073. La porpora trombotica trombocitopenica (TTP) ereditaria, nota anche come sindrome di Upshaw-Schulman (USS) è causata da mutazioni del gene ADAMTS13; si tratta di una grave malattia del sangue caratterizzata dalla presenza di anemia emolitica, bassi livelli di piastrine (trombocitopenia), possibile colorazione rossastra della cute (porpora), tendenza alla formazione di trombi (aggregati di piastrine) nei piccoli vasi sanguigni di vari organi, la cui funzione risulta danneggiata. L'alterazione del gene ADAMTS13 porta alla carenza dell'omonima proteina che viene generalmente prodotta dal fegato e rilasciata nel sangue dove aiuta un'altra proteina chiamata fattore di von Willebrand ad acquisire la forma idonea per svolgere la sua funzione nella cascata della coagulazione. Quando ADAMTS13 è carente, il fattore di von Willebrand rimane in forma polimerica, dunque in una versione più grande di quella normale, accumulandosi sulla superficie dei vasi sanguigni e causando la formazione di microtrombi. I pazienti vengono trattati con infusioni di plasma che sono generalmente efficaci, ma che possono dare complicanze quali reazioni allergiche e anafilattiche e aumentare il rischio di infezioni. Il progetto si propone di sviluppare un nuovo approccio terapeutico basato sulla tecnologia delle cellule staminali pluripotenti indotte (iPSCs) "universali", cioè tali da risultare invisibili al sistema immunitario dei pazienti. In prima battuta i ricercatori isoleranno da pazienti con TTP delle cellule che saranno convertite in iPSCs a partire dalle quali saranno creati in vitro degli organoidi di fegato (in pratica dei mini-fegati) in cui le mutazioni di ADAMTS13 siano state corrette. L'obiettivo è mostrare anzitutto in modelli animali della patologia che questi fegati miniaturizzati saranno in grado, una volta trapiantati, di rilasciare nella circolazione ematica livelli costanti terapeutici di ADAMTS13 funzionante, proteggendo il paziente TTP da eventuali ricadute. Il fatto che i mini-fegati saranno invisibili al sistema immunitario ne aumenterà le probabilità di successo. I risultati ottenuti porranno le basi per ulteriori studi di sviluppo di questa nuova strategia terapeutica per la TTP e per patologie simili.
- GGP20105. La sindrome dell'X fragile (FXS) è la principale causa ereditaria di disabilità intellettiva ed è la singola causa più comune dei disturbi dello spettro autistico. È causata da alterazioni del gene FMR1, localizzato sul cromosoma X. L'obiettivo del progetto è di studiare le modificazioni genetiche ed epigenetiche del gene FMR1 durante la fase embrionale di sviluppo del sistema nervoso. Per condurre la ricerca, il gruppo di ricercatori elaborerà un modello di sviluppo neuronale utilizzando la tecnologia delle cellule staminali pluripotenti indotte (iPSCs): cellule isolate dai pazienti saranno manipolate in vitro e indotte a formare il tessuto cerebrale, che avrà le stesse caratteristiche dei pazienti di origine e fungerà da modello per acquisire nuove conoscenze riguardo alla regolazione epigenetica e alle modificazioni patogenetiche del gene FMR1. La comprensione dei meccanismi patologici in atto durante le fasi iniziali dello sviluppo neurale umano nella sindrome dell'X fragile (FXS) e della sindrome associata all'X fragile (FXTAS) è fondamentale per la definizione di una strategia terapeutica futura.

- 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.

- GJC21044. La sindrome di Rett è una malattia neurologica dello sviluppo che interessa il sistema nervoso centrale, causando una delle più comuni forme di deficit cognitivo grave nelle bambine. I difetti nella comunicazione fra neuroni (le cellule fondamentali del sistema nervoso centrale), tipici di diverse malattie neurologiche, possono derivare da uno squilibrio della concentrazione del calcio intracellulare. Per questo motivo, la sua concentrazione deve essere precisamente controllata per garantirne il corretto funzionamento. La proteina HPCAL4, presente nei neuroni, sembra avere un ruolo molto importante nella regolazione dei livelli di calcio intracellulare ma, ad oggi, è ancora poco studiata e la sua funzione non è nota. Alcuni dati preliminari, poi confermati da diversi gruppi, indicano come il gene che codifica per HPCAL4 sia meno espresso nei neuroni di persone con sindrome di Rett rispetto alle persone sane. Obiettivo di questo progetto è comprendere meglio il ruolo di HPCAL4 nella regolazione dei livelli di calcio neuronale durante lo sviluppo del sistema nervoso e in età adulta, sia nei neuroni di persone sane, che in quelli di persone con sindrome di Rett. I risultati ottenuti aiuteranno a evidenziare potenziali meccanismi d'azione coinvolti sia nell'insorgenza di questa sindrome che in altre malattie neurologiche.

- 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-Russell (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.

- 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 sicurezza. Questo sarà possibile attraverso una innovativa strategia di terapia genica che consente l'uso di dosi più basse di vettori virali garantendo al contempo una maggiore distribuzione della proteina terapeutica alle cellule nervose. L'efficacia di questo nuovo approccio sarà confrontata con quella dell'approccio classico in modelli animali della patologia. Riteniamo che questo innovativo approccio di terapia genica potrebbe aprire la strada per una terapia per i bambini affetti da CDD, ma anche diventare un potente strumento per la cura di altre malattie genetiche.

- GGP20001 - La polinucleotide fosforilasi (PNPasi) è una proteina conservata dai batteri all'uomo. La PNPasi umana è localizzata all'interno dei mitocondri, che sono organelli che svolgono il ruolo fondamentale di fornire energia alle cellule. Recentemente è stato scoperto che mutazioni nel gene che codifica per la PNPasi e che causano cambiamenti nella proteina possono provocare malattie familiari con uno spettro molto variabile di gravità e di sintomi, che vanno da sordità con manifestazione in età adulta fino a gravissimi disordini multisistemici che causano la morte nella prima infanzia. Anche se l'eterogeneità delle manifestazioni cliniche è una caratteristica comune alle malattie dovute a malfunzionamento dei mitocondri, sembra probabile che differenze nell'attività delle diverse PNPasi mutate possano giocare un ruolo nell'eterogeneità delle condizioni patologiche causate da difetti in questa proteina. Questo progetto si propone di studiare l'attività di alcune varianti della PNPasi identificate in persone affette da patologie differenti con lo scopo di correlare, laddove possibile, il difetto molecolare provocato nella PNPasi dalle varie mutazioni con la severità delle condizioni patologiche che si determinano nei pazienti. Questo progetto è importante perché fornirà una migliore comprensione dei meccanismi molecolari alla base delle patologie PNPasi-dipendenti, attualmente ancora poco compresi. Inoltre consentirà di sviluppare saggi e modelli che potranno essere applicati alla caratterizzazione di altre varianti patologiche già note o nuove della PNPasi.

- GGP20055 - La Atrofia Muscolare Spinale (SMA) è una patologia genetica potenzialmente letale nell'infanzia. Essa è causata da mutazioni nel gene SMN1, che portano alla degenerazione dei motoneuroni e ad atrofia muscolare. Tre trattamenti sono 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.
- 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.

- GGP20097 Le distrofie muscolari, come le sarcoglicanopatie sono malattie rare, attualmente incurabili, dovute a mutazioni genetiche che provocano il deficit di proteine essenziali del muscolo, compromettendone la funzionalità. Da diversi anni, studiamo delle molecole, originariamente sviluppate per la fibrosi cistica (correttori) che hanno dato ottimi risultati, portando al recupero della proteina mancante nelle cellule isolate dai pazienti. Per trasferire questi risultati sull'uomo è necessario prima verificare l'efficacia utilizzando organismi complessi, tipicamente animali. Purtroppo, nel caso delle sarcoglicanopatie, una grossa difficoltà è rappresentata dal fatto che i topi modello, portanti le stesse mutazioni genetiche dei pazienti, non sviluppano la malattia. Per superare questo ostacolo, il progetto propone di generare dei "muscoli modello" artificiali, utilizzando le cellule donate dai pazienti, modificate in modo da essere utilizzabili per lungo tempo (cellule immortalizzate).

Per la generazione dei muscoli artificiali applicheremo due metodi: la stampa 3D, usando come inchiostro le cellule mescolate ad un gel; il ripopolamento del supporto naturale del muscolo (la matrice extracellulare) prelevato da topi e privato delle cellule originali, preservando solo le proteine di sostegno. I muscoli artificiali che otterremo saranno sottoposti a stimolo meccanico per riprodurre le condizioni del muscolo in movimento. I dati preliminari finora raccolti mostrano che entrambi gli approcci generano costrutti molto simili al muscolo umano riproducendo alcuni degli aspetti più significativi della malattia. Questo ci consentirà di testare in modo efficace i potenziali farmaci, definendo dosi e protocolli di somministrazione. Un simile approccio potrà infine essere applicato nello studio di terapie per altre patologie muscolari.

- GGP20124 La sindrome di Hay-Wells (o sindrome AEC) è una patologia genetica rara caratterizzata da lesioni gravi alla cute, labio -palatoschisi, adesione congenita dei margini palpebrali, ipodonzia, ed alterazioni della pelle e degli annessi cutanei. Manifestazioni comuni gravi di questa sindrome sono erosioni croniche del cuoio capelluto e di altre regioni della pelle, complicate da infezioni, che si esplicano nell'infanzia e si protraggono per lungo tempo. Questa patologia è causata da mutazioni nel gene p63, che è un regolatore cardine della pelle. Il presente progetto mira a testare due trattamenti per le lesioni cutanee. Per il primo trattamento, proponiamo di correggere le mutazioni in p63 con la tecnologia CRISPR / CAS9, le forbici molecolari la cui scoperta ha meritato il premio Nobel nel 2020. In questo caso la correzione è permanente ma richiede un prelievo di pelle del paziente, l'espansione in vitro delle cellule, la correzione genetica ed il reimpianto sulle 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

Erogazioni rendicontate

Progetto	Mese - Ann	Erogazioni
GGP19045	2024-1	12.500,00
GGP19089	2024-1	23.800,00
GGP20001	2024-1	24.770,49
GGP20010	2025-1	13.500,00
GGP20011	2025-1	32.550,00
GGP20024	2025-1	12.658,00
GGP20047	2025-1	19.305,00
GGP20055	2025-1	18.750,00
GGP20065	2025-1	12.504,72
GGP20073	2025-1	16.750,00
GGP20079	2025-1	11.879,53
GGP20097	2025-1	17.853,29
GGP20101	2024-1	2.407,50
GGP20105	2025-1	21.500,00
GGP20124	2024-1	3.475,00
GGP20128	2025-1	15.345,00
GGP20130	2025-1	3.496,99
GGP20134	2025-1	19.570,00
GGP20135	2025-1	9.844,51
GJC21014	2025-1	4.500,00
GJC21044	2025-1	19.241,03
GJC21065	2024-1	2.500,00
GJC21084A	2025-1	8.522,50
GJC21152	2025-1	52.521,97
GJC22053	2024-1	23.090,00
GJC22059	2025-1	33.824,78
GJC22059A	2025-1	9.262,00
GJC22066	2024-1	17.025,00
GJC22066	2025-1	9.000,00
GJC22066A	2024-1	15.800,00
GJC22068	2024-1	22.350,00
GJC22068A	2024-1	11.302,50
GJC22071	2024-1	1.500,00
GJC22071A	2024-1	10.500,00
GJC22072A	2024-1	13.750,00
GJC22073	2024-1	31.369,50
GJC22077A	2024-1	16.500,00
GJC22078	2024-1	16.500,00
GJC22078A	2024-1	19.250,00
GJC23016	2024-1	57.750,00

GJC23060	2024-1	46.100,00
GJC23060A	2024-1	14.625,00
GJC23065	2024-1	5.500,00
GJC23065A	2024-1	17.500,00
GJC23072	2024-1	24.772,72
GJC23072A	2024-1	2.727,28
GMR23T1168	2024-1	79.371,00
GMR23T2167	2024-1	52.250,00
GMR24T1131	2025-1	79.835,70
GMR24T1168	2025-1	78.183,00
Totale complessivo		1.089.384,01