

Assegnazione 5 per mille - Anno 2024 - Ministero della Salute - Fondazione Telethon ETS

Erogazione pari a Euro 962.270,06 del 16/11/2023
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

Etichette di riga	Titolo Progetto	Descrizione Progetto	Personale	Materiali di consumo	Totale	Inizio Progetto	Fine progetto
RM	Di Micco - Studio dei meccanismi fisiologici e patologici dell'invecchiamento delle staminali del sangue	Le cellule staminali e progenitrici ematopoietiche umane (HSPC) costituiscono una riserva permanente da cui derivano tutte le cellule mature del sangue per l'intero arco della vita. L'accumulo di danni al DNA nelle HSPC rappresenta uno dei fattori che contribuiscono all'invecchiamento e alle sindromi di insufficienza midollare, tra cui la discheratosi congenita, una malattia ereditaria caratterizzata dall'accorciamento dei telomeri. Analogamente a quanto osservato durante il normale processo di invecchiamento, abbiamo scoperto che la ripetuta attivazione delle HSPC umane al di fuori del loro stato di quiescenza, necessaria nelle applicazioni di terapia genica ex vivo basate su HSPC, provoca danni al DNA e attiva la risposta cellulare al danno del DNA (DNA Damage Response, DDR), probabilmente come conseguenza di un aumento dello stress replicativo. Una DDR persistente può indurre la senescenza delle HSPC, con segni di danno telomerico, compromettendone così la capacità di ricostituire il sistema ematopoietico dopo il trapianto. Tuttavia, abbiamo soltanto iniziato a comprendere i meccanismi molecolari che regolano la risposta biologica delle HSPC agli stress cellulari e che potrebbero compromettere la funzionalità di questo compartimento cellulare primitivo. In questo progetto ci proponiamo di identificare i determinanti molecolari delle disfunzioni delle HSPC in due contesti clinicamente rilevanti: - le strategie di ingegnerizzazione genetica; - l'invecchiamento fisiologico e quello precoce/patologico. L'obiettivo finale a lungo termine è ridurre le risposte cellulari dannose e migliorare la ricostituzione ematopoietica dopo il trapianto.	63.470,04	71.059,68	134.529,72		
AD	Ditadi A. Studio della formazione e del rinnovamento delle cellule staminali ematopoietiche	L'obiettivo del progetto è generare cellule staminali ematopoietiche (HSC) a partire da cellule staminali pluripotenti umane (iPSC), una risorsa potenzialmente illimitata per la medicina rigenerativa. Il trapianto di HSC è già una terapia efficace per molte malattie del sangue, ma la disponibilità di donatori compatibili e di un numero sufficiente di cellule rappresenta ancora un limite importante. Questo problema è ancora più rilevante nella terapia genica, dove le cellule vengono manipolate in laboratorio perdendo parte delle loro caratteristiche staminali. Il progetto mira a comprendere i meccanismi molecolari che portano alla formazione delle cellule del sangue durante lo sviluppo embrionale. In particolare, verranno studiati i fattori che regolano la comparsa delle HSC e la loro straordinaria capacità di auto-rinnovamento. Le conoscenze acquisite saranno utilizzate per riprodurre in laboratorio la generazione di HSC funzionali a partire da cellule pluripotenti. Inoltre, saranno identificati i meccanismi che consentono alle HSC embrionali di espandersi rapidamente, con l'obiettivo di trasferire tali proprietà alle HSC adulte. Il successo del progetto permetterebbe di produrre HSC in vitro in modo efficiente e di sviluppare nuove strategie per l'espansione cellulare. Ciò favorirebbe lo sviluppo di terapie cellulari e geniche più efficaci e accessibili per numerose patologie ematologiche. La terapia genica utilizza vettori capaci di trasferire o correggere geni nelle cellule per il trattamento di numerose malattie genetiche e acquisite. Nonostante i successi ottenuti, permangono rischi legati all'integrazione dei vettori nel genoma, che potrebbe alterare geni coinvolti nello sviluppo dei tumori. Il progetto mira a comprendere i meccanismi di interazione tra vettori e DNA cellulare mediante approcci multi-omici, per sviluppare vettori più sicuri ed efficaci. Verranno inoltre perfezionati metodi per identificare ed eliminare precocemente le cellule a rischio di trasformazione tumorale. Lo studio analizzerà come il contesto patologico e le caratteristiche cliniche influenzino il comportamento delle cellule geneticamente modificate nei pazienti trattati con terapia genica. Saranno inoltre esaminati il DNA libero circolante (ctDNA) e le sue caratteristiche epigenetiche per monitorare la risposta alla terapia, la rigenerazione dei tessuti e la progressione della malattia. L'obiettivo finale è identificare nuovi biomarcatori prognostici e indicatori precoci dell'efficacia e della sicurezza della terapia genica.	114.390,70	26.446,60	140.837,30	01/01/2024	31/12/2026
EM	Montini E. Studio sulla sicurezza dell'integrazione vettoriale	L'editing genomico consente di correggere direttamente le mutazioni responsabili di malattie genetiche e di inserire geni terapeutici in siti specifici del genoma, riducendo il rischio di alterazioni indesiderate. Questo progetto mira a rendere la terapia genica basata sulle cellule staminali ematopoietiche (HSC) più sicura ed efficace. Verranno studiati gli effetti delle più avanzate tecniche di editing sulla capacità delle HSC di rigenerare il sistema ematopoietico e sulla loro stabilità genetica. Saranno inoltre sviluppate strategie per aumentare la quota di cellule correttamente modificate ed eliminare quelle con modifiche indesiderate. Il progetto valuterà nuove tecnologie di editing che evitano o riducono le rotture del DNA, diminuendo il rischio di tossicità e mutagenesi. Parallelamente saranno esplorati approcci innovativi per favorire l'attecchimento delle cellule corrette senza ricorrere a trattamenti preparatori particolarmente tossici. L'obiettivo finale è ottenere un trapianto stabile e duraturo di cellule staminali geneticamente corrette, migliorando la sicurezza della procedura e riducendo gli effetti collaterali a breve e lungo termine. I risultati potrebbero definire un nuovo standard per la terapia genica di precisione delle malattie del sangue.	73.325,35	85.073,84	158.399,19	01/01/2024	31/12/2026
LN	Prof. Luigi Naldini Correzione genetica di precisione delle cellule staminali ematopoietiche umane	I macrofagi svolgono un ruolo fondamentale nel mantenimento dell'equilibrio immunitario dei tessuti, promuovendo la rigenerazione e attivando le risposte infiammatorie in caso di danno o infezione. Tuttavia, una loro attivazione eccessiva può causare infiammazione cronica, fibrosi e compromettere la funzionalità delle cellule staminali ematopoietiche (HSC). Questo rappresenta un problema particolarmente rilevante nella terapia genica basata su HSC, dove è essenziale limitare le risposte immunitarie indesiderate per preservare l'attecchimento e la capacità rigenerativa delle cellule trapiantate. Il progetto studierà un nuovo meccanismo di regolazione dell'infiammazione mediato dalla prostaglandina E2 (PGE2) e dal fattore di trascrizione MEF2A. Attraverso tecniche avanzate di genomica, proteomica e sperimentazione in cellule umane e modelli animali, verranno identificati i meccanismi cellulari e molecolari che controllano questo asse durante l'omeostasi, il danno e la riparazione del midollo osseo. L'obiettivo finale è individuare nuovi bersagli terapeutici capaci di migliorare la terapia genica delle cellule staminali ematopoietiche e favorire applicazioni innovative di medicina rigenerativa.	99.982,34	13.425,40	113.407,74	01/01/2024	31/12/2026
RO	Ostuni R Meccanismi molecolari della rigenerazione del midollo osseo	Il progetto è finalizzato allo sviluppo di nuovi approcci basati sull'analisi del DNA libero circolante (ctDNA) per monitorare in modo non invasivo l'evoluzione della malattia e la risposta alla terapia in pazienti sottoposti a trattamenti avanzati di terapia genica. Il ctDNA è costituito da piccoli frammenti di DNA rilasciati nel sangue da cellule appartenenti a diversi tessuti dell'organismo, sia in condizioni fisiologiche sia patologiche. L'analisi delle caratteristiche di questi frammenti può fornire informazioni sull'origine tissutale del segnale e sulle variazioni che accompagnano il danno, la progressione della malattia o la risposta al trattamento. Il progetto mira quindi a identificare specifiche firme molecolari associate alle diverse fasi della malattia e agli effetti della terapia, con l'obiettivo di ottenere una visione più completa e dinamica di ciò che avviene nell'organismo prima e dopo il trattamento. A lungo termine, questo approccio potrà contribuire allo sviluppo di strumenti utili per il monitoraggio dei pazienti, la valutazione dell'efficacia terapeutica e una migliore stratificazione clinica.	76.036,31	9.855,75	85.892,06	01/01/2024	31/12/2026
DC	Dott.ssa Daniela Cesana - Cell Free DNA	Tutte le cellule del nostro corpo contengono lo stesso genoma, eppure un neurone e una cellula della pelle utilizzano insieme di geni molto diversi. Questa identità dipende in parte dal modo in cui il DNA è ripiegato in tre dimensioni all'interno del nucleo, un'organizzazione che mette in contatto elementi regolatori distanti, chiamati enhancer, con i geni che controllano. Il nostro laboratorio studia come questa organizzazione 3D si costruisce e si rimodella quando le cellule cambiano identità, in particolare durante il differenziamento di cellule staminali umane in neuroni. Combiniamo mappe dei contatti della cromatina su scala genomica (Micro-C), imaging su cellule vive, ingegneria genomica e simulazioni al computer. Con questi approcci studiamo come il motore molecolare coesina, attraverso un processo chiamato loop extrusion, e proteine architetturali come YY1 permettano agli enhancer di attivare i geni al momento giusto. Mutazioni in questi fattori e nei loro geni bersaglio causano malattie rare del neurosviluppo, come la sindrome di Gabriele-de Vries e la sindrome FOXG1. Per questo utilizziamo modelli cellulari derivati da pazienti o ingegnerizzati, per capire in che modo questi difetti alterano lo sviluppo del cervello. Questo lavoro permetterà di chiarire principi fondamentali della regolazione genica e di porre le basi per nuove strategie di terapia genica ed epigenetica per queste patologie.	45.898,71	26.783,49	72.682,20	01/01/2024	31/12/2026
MG	Michele Gabriele Chromatin dynamics during cell identity transitions	La costruzione del sistema nervoso segue fasi sequenziali di sviluppo che includono la proliferazione cellulare, la generazione di cellule specializzate e la loro maturazione, che consente la formazione di complesse interazioni cellula-cellula e la formazione di circuiti. Una caratteristica unica del cervello umano è il lento sviluppo, che può richiedere molti mesi o anni per raggiungere la piena funzionalità e maturità. Nel laboratorio studiamo i meccanismi che regolano le tempistiche di sviluppo delle cellule nervose, focalizzandoci sul processo di maturazione neuronale in cellule specializzate. Utilizziamo tecnologie avanzate di differenziamento basato su cellule staminali umane, che ci permettono di riprodurre e studiare in laboratorio le diverse fasi dello sviluppo neuronale. Abbiamo sviluppato un approccio innovativo per studiare il processo di differenziamento in diversi tipi di cellule nervose. Con questo approccio possiamo raggiungere una maggiore precisione, che ci consentirà di mappare e comparare le traiettorie di maturazione tra diversi tipi di cellule nervose e caratterizzarle dal punto di vista molecolare, morfologico e funzionale al fine di individuare meccanismi molecolari e cellulari che controllano le tempistiche. Questi studi porteranno a nuove conoscenze sulla formazione dei circuiti neurali e ci consentiranno di stabilire una piattaforma sperimentale per, in futuro, studiare i meccanismi molecolari alla base di malattie del neurosviluppo, che derivano da alterazioni delle traiettorie e tempistiche di maturazione delle cellule nervose.	137.540,74	88.780,59	226.321,33	01/01/2025	31/12/2026
GC	Ciceri G. Understanding timing and coordination in the assembly and function of human brain circuits	La costruzione del sistema nervoso segue fasi sequenziali di sviluppo che includono la proliferazione cellulare, la generazione di cellule specializzate e la loro maturazione, che consente la formazione di complesse interazioni cellula-cellula e la formazione di circuiti. Una caratteristica unica del cervello umano è il lento sviluppo, che può richiedere molti mesi o anni per raggiungere la piena funzionalità e maturità. Nel laboratorio studiamo i meccanismi che regolano le tempistiche di sviluppo delle cellule nervose, focalizzandoci sul processo di maturazione neuronale in cellule specializzate. Utilizziamo tecnologie avanzate di differenziamento basato su cellule staminali umane, che ci permettono di riprodurre e studiare in laboratorio le diverse fasi dello sviluppo neuronale. Abbiamo sviluppato un approccio innovativo per studiare il processo di differenziamento in diversi tipi di cellule nervose. Con questo approccio possiamo raggiungere una maggiore precisione, che ci consentirà di mappare e comparare le traiettorie di maturazione tra diversi tipi di cellule nervose e caratterizzarle dal punto di vista molecolare, morfologico e funzionale al fine di individuare meccanismi molecolari e cellulari che controllano le tempistiche. Questi studi porteranno a nuove conoscenze sulla formazione dei circuiti neurali e ci consentiranno di stabilire una piattaforma sperimentale per, in futuro, studiare i meccanismi molecolari alla base di malattie del neurosviluppo, che derivano da alterazioni delle traiettorie e tempistiche di maturazione delle cellule nervose.	109.049,32	102.087,28	211.136,60	01/01/2025	31/12/2026
Totale			719.693,51	423.512,63	1.143.206,14		