

Anagrafica Ente

Codice Fiscale 04879781005

Denominazione FONDAZIONE TELETHON ETS

Link Rendiconto

Data Ultimo Aggiornamento
Link Rendiconto

Presentazione Ente

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.

Sede Legale

Provincia	ROMA	Comune	ROMA
Indirizzo	VIA VARESE 16/6	CAP	00185
Telefono1	3299613053	Email1	DCIOCE@FONDAZIONET ELETHON.IT
Telefono2		Email2	
Telefono3		Email3	
Pec	DIREZIONE.GENERALE@TELETHON.LEGALMAIL.IT		

Sede Operativa Principale

Sede Operativa coincide con la sede legale

Dati Legale Rappresentante

Codice Fiscale	*****		
Data di Nascita	*****	Sesso	*****
Nome	ANDREA	Cognome	ARRIGO
Cittadinanza	*****	Stato di Nascita	*****
Comune	*****	Città	*****

Domicilio Elettivo

Provincia	*****	Comune	*****
Indirizzo	*****	CAP	*****
Telefono1	*****	Telefono2	*****
Telefono3	*****	Email	*****
Pec	*****		

Rendiconto Delle Spese

Anno Esercizio	2024	Importo Percepito	€1.034.124,2	Data Percezione	07-08-2025
----------------	------	-------------------	--------------	-----------------	------------

Spese Da Rendicontare

Tipo Spesa	Erogazioni ad enti terzi	Importo	€1.034.124,2
------------	--------------------------	---------	--------------

Relazione Illustrativa

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 2024 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 26/05/2025, quindi attribuito per competenza nel bilancio 2025. L'erogazione dell'importo spettante, pari a 1.034.124,2 euro, è avvenuta in data 07/08/2025.

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 2024, la Fondazione Telethon Ets rendiconta numerosi progetti, per un totale **1.038.016,78 €**.

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

GMR22T1076 – “Atassia del cordone posteriore e retinite pigmentosa: nuove visioni dallo studio delle membrane associate al mitocondrio”
L'atassia del cordone posteriore e retinite pigmentosa (PCARP) è una malattia genetica rara caratterizzata dalla degenerazione progressiva dei neuroni sensoriali e dei fotorecettori. L'obiettivo del progetto è quello di identificare il meccanismo responsabile della degenerazione dei neuroni sensoriali nella PCARP e di identificare un bersaglio terapeutico. La malattia è causata da mutazioni nel gene *FLVCR1*, codificante per una proteina coinvolta nel trasporto del gruppo eme, la cui funzione è cruciale in molti processi biochimici. Il motivo per cui mutazioni in questo gene causano la PCARP è ancora sconosciuto e non esiste una terapia specifica per i pazienti che ne sono affetti. I risultati delle nostre ricerche condotte su fibroblasti isolati da pazienti e donatori sani hanno dimostrato che i fibroblasti dei pazienti sono incapaci di immagazzinare energia sotto forma di ATP, il “carburante energetico” delle cellule, prodotto nei mitocondri. Inoltre, abbiamo identificato una strategia per correggere il difetto ed aumentare la produzione di ATP in vitro nei fibroblasti dei pazienti. Basandoci su questi risultati molto promettenti, abbiamo ipotizzato che la degenerazione dei neuroni sensoriali nella PCARP sia causata da un difetto di produzione di ATP a livello mitocondriale e che strategie in grado di aumentarne la produzione possano essere molto interessanti per scopi terapeutici. Questo progetto si prefigge di validare queste ipotesi in modelli cellulari più appropriati di PCARP. Il progetto si concentrerà sui neuroni sensoriali ma i risultati che ne deriveranno potrebbero avere ricadute molto importanti per comprendere anche i meccanismi responsabili della perdita della vista nella PCARP.

GMR23T1216 - Titolo : Studio del legame tra i meccanismi molecolari alla base delle ripetizioni della sequenza CAG nel gene huntingtina e la patologia neuronale nella malattia di Huntington

La malattia di Huntington è una patologia ereditaria causata dalla degenerazione dei neuroni e da una generale atrofia del cervello. La malattia è caratterizzata dalla ripetizione della sequenza CAG (Citosina, Adenina, Guanina) nel gene HTT, responsabile della produzione della proteina huntingtina. Questo studio si propone di comprendere le fasi attraverso cui si sviluppa la malattia, a partire dal momento in cui avviene la modificazione genetica nelle cellule cerebrali fino alla manifestazione della malattia in età adulta. Gli studi verranno condotti in modelli cellulari, sfruttando diverse tecnologie avanzate, al fine di esaminare nel tempo le modifiche genetiche a carico delle cellule cerebrali. Lo scopo finale è quello di comprendere il meccanismo molecolare alla base della malattia di Huntington per poter individuare, in futuro, possibili approcci terapeutici.

GMR23T1178 - Titolo : Ruolo della corticogenesi postnatale nell'eziologia dei difetti corticali associati alla sclerosi tuberosa

La sclerosi tuberosa (ST) è una patologia caratterizzata dallo sviluppo di tumori in vari organi. Tra le diverse manifestazioni neurologiche associate alla sclerosi tuberosa, lo sviluppo di epilessia farmaco-resistente associata ai tubercoli corticali (malformazioni della corteccia cerebrale) rappresenta una delle principali cause di morbidità e di deterioramento della qualità di vita nei pazienti. Recentemente, il nostro gruppo di ricerca ha generato un nuovo modello animale sperimentale di ST, ottenuto inattivando i geni Tsc1 e Pten a livello dei progenitori (cellule) della zona subventricolare (ZSV) del cervello, allo stadio perinatale. Questi topi modello sviluppano diversi difetti corticali, quali alterazioni della laminazione e maturazione difettiva degli interneuroni, simili a quelli tipicamente osservati nei tubercoli corticali dei pazienti e che predispongono allo sviluppo di crisi epilettiche. Questo progetto ha l'obiettivo di comprendere come la neurogenesi perinatale (cioè, la formazione di cellule neuronali mature) che ha luogo nella ZSV del modello animale sia implicata nello sviluppo delle anomalie corticali. A tale scopo, i ricercatori condurranno esperimenti per identificare i tipi di cellule del cervello colpite dalle mutazioni e le loro caratteristiche e alterazioni biochimiche e funzionali. Le conoscenze acquisite attraverso questa ricerca rappresenteranno un avanzamento nella conoscenza della ST e potrebbero portare all'identificazione di nuovi bersagli farmacologici e, quindi, allo sviluppo di opzioni terapeutiche aggiuntive agli inibitori di mTOR già attualmente in uso.

GUP24005 - Titolo : La progressione respiratoria in pazienti adulti con distrofia muscolare di Duchenne – storia naturale, identificazione di biomarcatori e creazione di un algoritmo predittivo

Gli standard di cura per la distrofia muscolare di Duchenne (DMD) hanno indubbiamente prolungato l'aspettativa di vita dei pazienti. Tuttavia, dalla maggiore sopravvivenza ha fatto emergere nuove esigenze sanitarie complesse, quale per esempio quella di far fronte all'insufficienza respiratoria (IR): il 70% dei pazienti DMD necessita infatti di ventilazione non invasiva (NIV) entro i 22 anni. L'insufficienza respiratoria è una delle principali cause di mortalità, ma resta ancora un campo inesplorato. La mancanza di dati solidi di storia naturale in merito limita la disponibilità di trial clinici. Ad oggi non sappiamo quanto e come fattori motori, respiratori e genetici contribuiscano alla insufficienza respiratoria. Le valutazioni respiratorie non sono realizzabili in soggetti con capacità motoria compromessa quali gli adulti con DMD. Il diaframma svolge un ruolo patologico, ma non ci sono misure validate. Questo progetto mira a definire la progressione respiratoria nei DMD adulti e a identificarne i meccanismi causali e i biomarcatori, per sviluppare un nuovo algoritmo predittivo. Obiettivi specifici sono: descrivere la progressione respiratoria nella DMD dall'infanzia all'età adulta; comprendere il contributo di specifici fattori allo sviluppo di insufficienza respiratoria e validare nuove valutazioni; stratificare la gravità dell'insufficienza respiratoria in base a variabili cliniche e genetiche; identificare biomarcatori genetici e biochimici; progettare un algoritmo predittivo di progressione respiratoria più rapida o più lenta. Questo progetto durerà tre anni e coinvolgerà 13 centri italiani specializzati, includendo pazienti DMD di età superiore a 18 anni, non coinvolti in studi interventistici. Il rischio di sviluppare insufficienza respiratoria con necessità di NIV sarà correlato con i dati clinici e genetici raccolti retrospettivamente e con valutazioni motorie, respiratorie e studi del

sono condotti in modo prospettico. Si studieranno geni modificatori e marcatori di infiammazione nel sangue e si valideranno nuovi strumenti diagnostici. I risultati attesi forniranno nuovi approcci clinici e traslazionali per gli adulti con DMD, applicabili ad altre distrofie.

GMR22T1071 - Titolo : Approcci di editing genetico per lo studio funzionale di nuove mutazioni del gene TCF4 associate alla sindrome di Pitt-Hopkins

La sindrome di Pitt-Hopkins (PHS) è caratterizzata da disabilità intellettiva, dismorfismi facciali e disturbo respiratorio ed è causata da mutazioni a carico del gene TCF4.

Recentemente, sono state identificate tre nuove mutazioni di TCF4 (Met594Lys, Cys636Phe and Cys636Tyr) in pazienti con un quadro clinico diverso da quello comunemente associato alla malattia. L'obiettivo di questo progetto è caratterizzare queste nuove mutazioni a livello funzionale. Lo faremo generando un nuovo modello sperimentale di pesce zebra (*Danio rerio*), tramite il quale studieremo il ruolo nello sviluppo della malattia sia di queste nuove mutazioni di TCF non ancora caratterizzate, sia di mutazioni già note. Il progetto contribuirà quindi ad indagare aspetti non ancora conosciuti della patologia e ad approfondire il ruolo del gene TCF4. Inoltre, ci proponiamo di sfruttare questo nuovo modello sperimentale per identificare e testare nuovi possibili approcci terapeutici per la sindrome di Pitt-Hopkins.

GMR23T2152 - Titolo : Sviluppo di una terapia farmacologica neonatale e di una terapia genica fetale in utero per la sindrome di Leigh

La sindrome di Leigh (LS) è una malattia neuro-metabolica che interessa il sistema nervoso centrale e in particolare il tronco cerebrale e il cervelletto. In genere, si manifesta in bambini di età compresa tra tre mesi e due anni, ma può insorgere anche più tardi. I bambini colpiti presentano un progressivo ritardo dello sviluppo psicomotorio e disabilità neuromuscolari. Le mutazioni del gene SURF1 rappresentano una delle principali cause della malattia. SURF1 è coinvolto nel corretto funzionamento dei mitocondri, le centrali energetiche della cellula. Recentemente, il nostro gruppo di ricerca ha sviluppato sofisticati modelli preclinici sia in vitro (organoidi cerebrali ottenuti a partire da cellule di pazienti) che in vivo (modelli suini non esprimenti il gene SURF1) che hanno permesso di capire che le mutazioni di SURF1 causano un blocco metabolico della cellula che ostacola il corretto differenziamento dei neuroni durante il neurosviluppo. Il progetto di ricerca ha lo scopo di sviluppare due diversi approcci terapeutici: una terapia farmacologica neonatale, mirata a ripristinare il metabolismo cellulare durante lo sviluppo neurologico postnatale e prevenire la neurodegenerazione; una terapia genica fetale da somministrare in utero, volta a ripristinare l'espressione del gene SURF1 nella fase prenatale, per prevenire o mitigare i sintomi postnatali della malattia. A tal fine, gli studi saranno condotti sul modello suino messo a punto dal laboratorio di ricerca.

GMR22T1079 - Titolo : Identificazione dei meccanismi alla base dell'efficacia del colesterolo sui difetti cognitivi precoci nella malattia di Huntington

La malattia di Huntington è una rara malattia ereditaria degenerativa del cervello causata da una mutazione in un singolo gene (HTT), che codifica per la proteina huntingtina. La patologia è caratterizzata da disturbi motori, comportamentali e cognitivi, che compaiono nell'età adulta. Dopo un periodo presintomatico variabile, gli individui portatori della mutazione entrano in una fase preclinica denominata "fase prodromica", caratterizzata da disturbi cognitivi e del comportamento che compaiono anche 10 anni prima dell'inizio dei sintomi motori. Sebbene i disturbi cognitivi inizino molti anni prima dell'esordio motorio e siano spesso segnalati come gli aspetti più debilitanti, non ci sono farmaci o trattamenti che mitigano o risolvano efficacemente questi aspetti. Una delle disfunzioni identificate precocemente nella malattia è una ridotta produzione di colesterolo nel cervello. Il colesterolo cerebrale è separato dal resto degli organi e tessuti e la sua produzione locale è fondamentale per la funzione sinaptica, cioè il meccanismo di trasmissione dei segnali fra i neuroni, le cellule del cervello. In altre parole, nel cervello di pazienti con malattia di Huntington la minor produzione di colesterolo contribuisce ad alterare la comunicazione (sinaptica) tra neuroni, che iniziano così a non funzionare più e a morire (neurodegenerazione). Recentemente, è stato dimostrato che strategie volte a fornire colesterolo al cervello di modelli murini Huntington prevengono il declino cognitivo nella fase prodromica, ma i meccanismi di tale efficacia sono ancora in gran parte inesplorati. L'obiettivo del progetto della Dr.ssa Valenza, in collaborazione con la prof.ssa Veronica Ghiglieri (Università telematica San Raffaele, Roma) e con il prof. Giovanni Tosi (Università degli studi di Modena), è di comprendere i cambiamenti a livello delle sinapsi e dei circuiti neuronali associati al

declino cognitivo nella fase prodromica, identificando quali sono modulati dal colesterolo per prevenire tale deficit. L'identificazione di questi meccanismi e del ruolo del colesterolo a livello molecolare aiuterà non solo a convalidare le strategie basate sul colesterolo come futura opzione terapeutica preventiva per i malati Huntington, ma anche a identificare nuovi e precoci bersagli farmacologici per intervenire prima dell'inizio della neurodegenerazione.

GMR23T2011 - Titolo : Una terapia basata sul potenziamento della traduzione di Nav1.1 per il trattamento della sindrome di Dravet

La sindrome di Dravet (SD) è una grave encefalopatia epilettica di origine genetica, causata principalmente da mutazioni che tipicamente colpiscono e inattivano solo una delle due copie del gene SCN1A. Studiando i modelli animali della malattia, si è compreso che la quantità di canale del sodio Nav1.1 funzionale prodotto in questa condizione genetica non è sufficiente per sostenere una corretta attività neuronale. Le mutazioni colpiscono soprattutto un particolare tipo di cellule nervose, gli interneuroni inibitori GABAergici, limitandone la capacità di regolare l'attività di altri neuroni, quelli eccitatori. Questo squilibrio nell'attività neuronale si traduce in convulsioni molto gravi, che non possono essere controllate con successo da alcuna terapia, determinando una scarsa qualità della vita per i pazienti e le loro famiglie. Sono in fase di sviluppo diversi trattamenti di terapia genica che mirano a ripristinare livelli normali della proteina funzionale Nav1.1: questi approcci agiscono principalmente stimolando l'espressione del gene Scn1a a livello trascrizionale, ossia aumentando la quantità di RNA messaggeri (trascritti) che recano le informazioni per costruire una proteina copiando quelle contenute nel DNA. In questo progetto, invece, ci siamo proposti di agire più a valle, aumentando l'efficienza di lettura di questi trascritti (traduzione) per la costruzione della proteina Nav1.1, quindi senza variare l'espressione del gene. Ciò può essere ottenuto ottimizzando delle sequenze che si trovano nei trascritti e controllano l'efficienza di traduzione. Nello specifico, inseriremo mutazioni puntiformi permanenti in queste sequenze nel cervello di modelli animali della SD tramite vettori virali e valuteremo il loro effetto in termini di mortalità e convulsioni.

GJC23034 - Titolo : Ripristinare vasi instabili: caratterizzazione di nuovi bersagli molecolari per combattere la telangiectasia emorragica ereditaria

Questo progetto è stato finanziato grazie al Bando Congiunto Fondazione Cariplo e Fondazione Telethon 2023. La telangiectasia emorragica ereditaria (HHT) è una malattia autosomica dominante rara che colpisce i vasi sanguigni, che si sviluppano in maniera anomala. La corretta interazione e comunicazione tra cellule è fondamentale per lo sviluppo di vasi maturi e sani. Le principali tipologie di cellule che compongono i vasi sono quelle endoteliali (EC) e muscolari vascolari lisce (SMC). In particolare, le SMCs sono cellule incredibilmente elastiche che, quando necessario, possono cambiare aspetto (fenotipo) in maniera reversibile: in questo modo possono rispondere meglio alle domande fisiologiche dell'ambiente circostante. In condizioni normali, le SMCs mostrano un fenotipo contrattile, differenziato e non si duplicano, mentre in condizioni patologiche de-differenziano diventando non-contrattili, capaci di proliferare e migrare. Le mutazioni che causano questa patologia sono prevalentemente a carico della via di segnale mediata dal fattore di crescita TGF- β , direttamente coinvolta nella formazione dei vasi. Le varianti patogenetiche, avendo un effetto diretto sulla via del TGF- β , impattano negativamente su entrambe le tipologie cellulari: da una parte causano una proliferazione anomala delle ECs, dall'altra difetti nella migrazione e reclutamento delle SMCs verso l'endotelio, portando quindi alla formazione di vasi non maturi e fragili. Ad oggi si sa poco del meccanismo molecolare che, quando alterato, compromettere la biologia delle SMCs e l'interazione EC-SMC, causando i difetti vascolari caratteristici della HHT. In questo progetto ci proponiamo quindi di identificare i geni chiave che modulano direttamente il cambio di fenotipo delle SMCs: impiegandoli come bersaglio terapeutico, permetterebbero di ripristinare il fenotipo corretto e migliorare la stabilizzazione dei vasi.

GMR23T2008 - Titolo : Studio di un nuovo target terapeutico per la malattia di Niemann-Pick di tipo C

Il nostro obiettivo è valutare un nuovo bersaglio terapeutico per la malattia di Niemann-Pick di tipo C1 (NP-C1), una malattia rara da accumulo di lipidi per la quale non esistono terapie disponibili. Il nostro gruppo di ricerca ha scoperto che un gruppo di proteine, le cosiddette proteine BET (Bromodomain and Extra-Terminal motif), sono manipolabili farmacologicamente. Ciò è molto rilevante, dal momento che le proteine BET controllano la produzione della proteina NPC1, le cui mutazioni sono la causa di

quela malattia. In particolare, vogliamo agire sulle varianti di NPC1 mutate ma ancora funzionali, che sono riconosciute dalle cellule come elementi estranei e pertanto vengono eliminate dal sistema cellulare di controllo di qualità delle proteine. Queste varianti sono frequentemente presenti in gran parte dei pazienti. Ci proponiamo quindi di verificare se i farmaci che inibiscono le proteine BET possano rappresentare un valido approccio terapeutico a questa malattia. Abbiamo infatti dati preliminari che dimostrano che il nostro approccio è attuabile. Su questa base, ci proponiamo di testare l'inibitore di BET JQ1 come prototipo di farmaco per la NP-C1. In particolare, esanderemo i nostri dati preliminari a più varianti mutate della proteina NPC1, saggeremo gli effetti di JQ1 su neuroni derivati in vitro da cellule staminali (iPSC), e renderemo statisticamente più robusti i nostri dati preliminari in vivo. È interessante sottolineare che i derivati di JQ1 non mostrano tossicità e sono già utilizzati in studi clinici come farmaci antitumorali. I risultati ottenuti da questo progetto di ricerca contribuiranno a convalidare una nuova strategia terapeutica per questa grave malattia, individuando nuovi bersagli farmacologici attualmente molto ricercati.

GUP24011 - Titolo : Transizione all'età adulta nelle persone con distrofia muscolare: meccanismi di cognizione sociale, adattamento psico-sociale, salute mentale e strategie di adattamento

Il nostro studio è rivolto a ragazzi con distrofia muscolare di Duchenne, dall'adolescenza all'età adulta, che vivono in Italia, e ai loro caregiver. Vogliamo studiare la salute mentale, la cognizione sociale e la percezione dell'immagine corporea, nonché la capacità dei pazienti e dei caregiver di adattarsi ai cambiamenti legati alla malattia e ai vari bisogni personali e sociali. Per farlo useremo dei questionari brevi e semplici, test neuropsicologici e valutazione neuro-cognitiva in scenari ecologici grazie alla Realtà Virtuale. Il desiderio di autonomia, che nasce nell'adolescenza e si struttura nell'età adulta, e la consapevolezza delle difficoltà di natura personale e sociale mettono a dura prova i pazienti e le loro famiglie. Alcuni studi sottolineano che il passaggio all'età adulta delle persone con distrofia muscolare è caratterizzato da una buona capacità di adattamento agli stadi più avanzati della malattia, con lo sviluppo però di ansia e depressione (Jacques 2019; Pangalila, 2015;2016; Graham, 2016; Ryder 2017). In questa fase storica, gli studi clinici di terapia genica e di terapie geni-modulanti stanno coinvolgendo un numero crescente di pazienti, prevalentemente bambini nella fase precoce della malattia. Pertanto, adolescenti e giovani adulti potrebbero sviluppare sentimenti di esclusione dalla ricerca, perdendo fiducia e speranza in qualsiasi futuro miglioramento della loro condizione, partecipazione sociale e qualità della vita. Questo studio potrebbe portare a identificare punti di forza e di debolezza nella cognizione sociale e nell'adattamento psico-sociale. Attraverso la definizione di caratteristiche di pazienti e caregiver o di fattori esogeni che influenzano livelli più elevati di adattamento psico-sociale, potremmo definire strategie per migliorare l'assistenza psicologica, cognizione sociale e supporto sociale in tutte le fasi della malattia, in particolare in quelle tardive.

GJC21157 - Titolo : Ricerca di nuovi geni coinvolti nella patogenesi della malattia di Huntington

Questo progetto è stato finanziato grazie al Bando Congiunto Fondazione Cariplo e Fondazione Telethon 2021. Quella di Huntington è una malattia genetica rara che comporta la degenerazione di aree specifiche del cervello, causando così una graduale incapacità di muoversi e parlare, insieme a gravi disturbi mentali. Ad oggi non esiste una cura. La causa di questa patologia è una mutazione nel gene HTT, che porta alla produzione di una proteina malfunzionante chiamata huntingtina mutata (mHtt).

Tuttavia, molti dei geni e dei meccanismi molecolari coinvolti in questa alterazione non sono stati ancora del tutto chiariti. Lo scopo di questo progetto è studiare i geni a funzione sconosciuta che i ricercatori hanno identificato nei precedenti anni di ricerche e confermare se e quali giocano un ruolo nella malattia di Huntington, e in che modo.

Utilizzando strumenti per la manipolazione del genoma, i ricercatori hanno identificato oltre 100 geni potenzialmente coinvolti nella malattia. Gli esperimenti su modelli cellulari e animali hanno successivamente mostrato come più del 90 per cento dei geni identificati non erano mai stati collegati alla malattia di Huntington e che il 15 per cento di essi sono geni con una funzione del tutto sconosciuta. Aspetto interessante è che tali esperimenti hanno suggerito che una frazione di questi geni è di potenziale interesse terapeutico. Grazie a questo progetto si potrà attribuire una funzione a numerosi geni finora sconosciuti, ampliando così le conoscenze scientifiche sulla malattia di Huntington.

GUP24007 - Titolo : La paura di cadere nelle persone con distrofia muscolare: indagine del fenomeno e approccio riabilitativo multidisciplinare per il trattamento
Questo studio clinico è focalizzato su un aspetto ancora poco studiato ma di grande impatto sui pazienti con distrofia muscolare: le cadute e la relativa paura di cadere. La paura di cadere è un fenomeno noto nella popolazione che presenta un maggior rischio di caduta rispetto alla popolazione generale: adottando comportamenti per evitare di cadere, questi pazienti rischiano di andare incontro a una progressiva riduzione delle abilità funzionali e delle attività con inevitabili ripercussioni sulla qualità della vita. Questo mira a quantificare la prevalenza della paura di cadere in questa popolazione di pazienti e a identificare eventuali determinanti motori, psicologici e cognitivi che predispongono a questo comportamento. Inoltre, è stato sviluppato un protocollo di trattamento per intervenire sulla paura di cadere, sia con metodi indiretti come il miglioramento delle abilità funzionali mediante la sola riabilitazione motoria, sia con tecniche psico-terapeutiche dirette al trattamento della paura di cadere, tra cui la terapia cognitivo-comportamentale. Infine, per ottimizzare l'accessibilità del paziente allo studio, le valutazioni e i trattamenti sono stati ideati per poter essere eseguiti anche in ambiente domiciliare, concordemente con le possibilità motorie e logistiche del paziente. Mediante questo approccio innovativo, combinato e multidisciplinare che coinvolge personale medico, psicologi e fisioterapisti si vuole identificare e trattare la paura di cadere riducendo al minimo il suo impatto sulla funzione e la qualità della vita dei pazienti affetti da distrofia muscolare.

GMR24T1176 - Titolo : Implicazioni neurocomportamentali dei disturbi da errori congeniti dell'immunità: un focus sulla sindrome WHIM

Gli errori di immunità innati (IEI) sono disturbi genetici in cui il sistema immunitario non funziona correttamente, portando a frequenti infezioni. Tra le IEI, la sindrome WHIM (verruche, ipogammaglobulinemia, infezioni, e mielocatessi) è caratterizzata da infezioni ricorrenti causate da neutropenia grave, ipercellularità del midollo osseo e linfopenia più lieve, oltre che da osteoporosi e, più recentemente, da difetti cardiaci. La sindrome WHIM è causata da mutazioni autosomiche dominanti nel gene CXCR4 (un recettore coinvolto nella migrazione cellulare). Utilizzando un modello di topo della sindrome WHIM, abbiamo osservato difficoltà motorie e comportamenti ansiosi. Questi sintomi, presenti anche nei pazienti, erano precedentemente ritenuti secondari alle frequenti infezioni, ma la nostra ricerca dimostra che sono direttamente dovuti alle alterazioni cerebrali. Trattando questi topi con un farmaco antagonista di CXCR4, abbiamo corretto sia la struttura del cervelletto sia il comportamento degli animali, dimostrando che questi sintomi sono direttamente causati dalla mutazione nel cervelletto. Il nostro studio ha due obiettivi principali: (1) capire come la mutazione nel gene CXCR4 influenzi lo sviluppo cerebrale prima della nascita, tracciando lo sviluppo di specifici neuroni del cervelletto; (2) valutare come le infezioni ripetute, frequenti nei pazienti WHIM, peggiorino i loro sintomi. Esporremo quindi i topi WHIM a infezioni e studieremo i cambiamenti nel loro cervello e comportamento. Inoltre, analizzeremo dati clinici dei pazienti, risonanze magnetiche e valutazioni della salute mentale per capire come questi fattori si influenzino tra loro. Nel complesso, la nostra ricerca mira a collegare le mutazioni genetiche ai problemi comportamentali nella sindrome WHIM, per sviluppare trattamenti personalizzati per i pazienti.

GMR24T2020 - Titolo : Evoluzione molecolare di una β -galattosidasi iperfunzionale per la terapia genica in cellule staminali ematopoietiche della gangliosidosi GM1

La terapia genica ex vivo si basa sul trasferimento genico in cellule staminali ematopoietiche (CSE) per la cura di una malattia genetica. Le CSE vengono raccolte, geneticamente modificate con l'inserimento del gene terapeutico e re-infuse (trapianto autologo di CSE) nel paziente precedentemente condizionato. In seguito, esse ripopolano i tessuti del paziente rilasciando l'enzima terapeutico. Questo tipo di terapia genica è approvata in Europa e negli USA anche per il trattamento di alcune malattie da accumulo lisosomiale. L'obiettivo di questo progetto è lo sviluppo di una terapia genica per la gangliosidosi GM1, una malattia da accumulo lisosomiale causata dalla carenza dell'enzima β -galattosidasi. Il nostro approccio si basa sulla progettazione ad hoc di una versione iperfunzionale dell'enzima, trasferito alle CSE tramite un vettore lentivirale di ultima generazione. Dopo il trapianto, le CSE geneticamente modificate saranno in grado di produrre e rilasciare l'enzima terapeutico nel sangue e nei tessuti, rendendolo disponibile a tutte le cellule del corpo, che potranno così beneficiare di una correzione indiretta. In questo progetto valuteremo l'efficacia e la sicurezza di questa terapia in cellule di pazienti e organoidi cerebrali. L'utilizzo di un enzima terapeutico potenziato

potrebbe garantire maggior efficacia anche a una dose minore di vettore, con grande vantaggio in termini di sicurezza, costo e fattibilità. In caso di successo, questo progetto potrebbe rappresentare un primo passo verso lo sviluppo di una terapia efficace per la GM1, ed essere un modello per lo sviluppo di terapie efficaci per altre malattie genetiche letali e orfane di cura.

GMR24T2008 - Titolo : Correzione di difetti della PNPasi umana in modelli cellulari batterici e umani (RESPNP)

L'obiettivo principale del progetto RESPNP è trovare piccole molecole che possano aiutare a ripristinare la funzione di forme mutate di un enzima cruciale chiamato poliribonucleotide fosforilasi (hPNPase). Questo enzima è importante per varie funzioni nei mitocondri, le centrali energetiche delle nostre cellule. Quando il gene per la hPNPase (PNPT1) è mutato, può portare a gravi disturbi neurologici. Per sviluppare nuove strategie terapeutiche, i ricercatori propongono di sfruttare il riposizionamento di alcuni farmaci potenzialmente in grado di ripristinare la funzione della hPNPase mutata. In particolare, i ricercatori analizzeranno una collezione di circa 3500 composti che sono già approvati per l'uso umano o che hanno superato le prime fasi della sperimentazione clinica. Le molecole identificate come più promettenti saranno sottoposte a ulteriori test per capire il loro meccanismo di azione e verificare la loro specificità nel bersagliare solo hPNPase mutata. Gli esperimenti e i diversi modelli cellulari ed in vitro sono già stati sviluppati dal gruppo di ricerca nell'ambito del progetto POLYVAR precedentemente finanziato dalla Fondazione Telethon. Risultati positivi del progetto velocizzeranno lo sviluppo di farmaci per il trattamento di rari disturbi mitocondriali.

GMR24T1105 - Titolo : Sovraespressione mediata da AAV del gene DSG2 wild-type come strategia per contrastare la cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro. La cardiomiopatia aritmogena del ventricolo sinistro (ARVC) è una cardiomiopatia degenerativa a eredità autosomica dominante. L'impianto di un defibrillatore cardiaco è la strategia più efficace; tuttavia, dovrebbe essere riservata a pazienti selezionati dopo un'accurata stratificazione del rischio, visto l'elevato tasso di complicanze, i costi e il significativo impatto psicologico di tale terapia. Altre terapie sono palliative e mirano ad alleviare i sintomi e a prevenire la progressione della malattia. Il presente progetto mira a testare l'efficacia di un approccio terapeutico basato su vettori adenovirali (AAV) in modelli preclinici di ARVC in due piattaforme complementari, entrambe portatrici della stessa mutazione riscontrata in un paziente affetto. Microtessuti cardiaci 3D in vitro verranno utilizzati per valutare l'efficacia del trattamento in un contesto in vivo. Nel complesso, i risultati attesi hanno il potenziale per sviluppare un trattamento efficace per l'ARVC e fornire un prezioso beneficio ai pazienti affetti.

GMR24T1104 - Titolo : ARCADIA: Mini-cuori umani per studiare e correggere la cardiomiopatia causata da mutazioni nel gene RRAGD.

Le malattie ereditarie del cuore sono una causa frequente di morte in tutto il mondo e sono dovute a piccoli errori nella sequenza del DNA, l'informazione genetica delle nostre cellule. Recentemente abbiamo scoperto una forma rara di queste malattie che causa sia danni ai reni che al cuore, chiamata cardiomiopatia RRAGD). Al momento non ci sono cure per questa malattia e non ci sono modelli che ci permettano di studiarla in laboratorio. Grazie alla donazione di alcuni pazienti, abbiamo raccolto le loro cellule della pelle e da queste generato cellule pluripotenti. Useremo le cellule pluripotenti di questi pazienti per costruire dei "mini-cuori": piccole sfere che si contraggono e che contengono l'informazione genetica dei pazienti. Useremo questi "mini-cuori" per studiare come si sviluppa la malattia, per comprendere se tutte le cellule del cuore (muscolo, vasi, e cellule di supporto) sono malate e, infine, per testare farmaci che possano prevenire o curare la malattia. Questo ci permetterà di comprendere meglio non solo questa malattia, ma anche altre che hanno un meccanismo di sviluppo simile. I farmaci che testeremo potrebbero risultare utili anche per curare i reni o altre malattie simili del cuore.

GMR23T1221 - Titolo : Inibizione di C1q nella distrofia muscolare

Le cellule staminali muscolari sono cellule cosiddette progenitrici: in condizioni normali, sono in grado di rispondere a un danno tissutale con una risposta rigenerativa, ossia producendo nuove cellule muscolari che ripristinano la funzione del tessuto andando a sostituire le cellule danneggiate e perse. Tuttavia, questa capacità viene progressivamente persa nei pazienti con distrofia muscolare di Duchenne portando alla formazione di tessuto fibrotico che sostituisce progressivamente le fibre muscolari e ne compromette la funzione. La fibrosi stessa contribuisce quindi alla sintomatologia della distrofia muscolare di Duchenne e costituisce anche una barriera per terapie efficaci, in

particolare per gli approcci di terapia cellulare e genica. Tuttavia, il meccanismo cellulare e molecolare che porta alla fibrosi nella distrofia muscolare di Duchenne è ancora in gran parte sconosciuto. In base a osservazioni recenti effettuate presso il nostro laboratorio, siamo giunti all'ipotesi che l'attivazione eccessiva della via di segnalazione del sistema del complemento, ossia quella che è considerata la prima linea di difesa del nostro sistema immunitario contro i patogeni, abbia un ruolo in questo processo patogenetico. Lo scopo generale del nostro studio è esplorare ulteriormente questi aspetti e indagare i potenziali effetti benefici di farmaci capaci di inibire l'attività del sistema del complemento in modelli animali della malattia. Il miglioramento muscolare a livello molecolare, istologico e funzionale sarà quindi valutato in topi distrofici dopo l'inibizione di C1q, uno dei componenti di un complesso proteico del complemento chiamato C1. L'inibizione di C1q avverrà sia tramite approcci genetici che farmacologici. Quindi, il nostro studio potrebbe rappresentare un passo importante verso lo sviluppo di approcci terapeutici efficaci, anche grazie al riutilizzo nella distrofia muscolare di Duchenne di inibitori del complemento attualmente usati in altre condizioni patologiche.

GUP23002 - Titolo : Standardizzazione di procedure operative e ricerca di misure cliniche quantificabili nella distrofia miotonica di tipo 1, in preparazione alle sperimentazioni cliniche farmacologiche

Sono sempre di più le sperimentazioni farmacologiche nell'ambito della ricerca clinica per i pazienti con la distrofia miotonica. Il successo di questi farmaci dipende non solo dalla loro sicurezza ed efficacia, ma anche dalla possibilità di monitorarne al meglio l'effetto sul maggior numero di pazienti possibile. Per valutare l'effetto di un farmaco occorre conoscere il potenziale impatto su un certo organo o sintomo in assenza di intervento: questi dati di storia naturale, pur essendo molto importanti, sono ancora piuttosto carenti per la distrofia miotonica di tipo 1 (DM1), soprattutto riguardo gli effetti della malattia su comparti diversi dal muscolo scheletrico. Grazie a questo progetto si potranno raccogliere informazioni sull'impatto della DM1 nel tempo a carico di diversi organi: in questo modo, si potrà meglio comprendere l'effetto di un farmaco, per esempio sul muscolo o su un altro organo, avendo a disposizione dati di confronto senza trattamento. L'altro fattore limitante per le sperimentazioni farmacologiche future è la carenza di spazi e risorse nelle Unità di Ricerca Clinica ad oggi disponibili: sono quindi pochi i pazienti che riescono ad accedere alle sperimentazioni. Spesso i pazienti devono viaggiare per lunghi tragitti, dormire lontano da casa, aumentando quindi la fatica già presente, il carico di malattia per loro stessi e le loro famiglie. Questo studio permetterà anche di migliorare la rete della ricerca clinica farmacologica, così da offrire accesso alle sperimentazioni cliniche a un numero crescente di persone.

GMR23T1156 - Titolo : Studio dei meccanismi neuronali e comportamentali dell'apprendimento emotivo in un modello murino di disturbo dello spettro autistico. I disturbi dello spettro autistico sono caratterizzati da una compromissione delle capacità di interazione sociale e della comunicazione verbale e non verbale. A questo possono associarsi difficoltà nel riconoscere le emozioni proprie e altrui e nell'attribuire significati emotivi appropriati a esperienze e stimoli socialmente rilevanti, come ad esempio volti e voci. In questo progetto, il gruppo di ricerca propone di analizzare in un modello animale di disturbo dello spettro autistico, con mutazione nel gene SHANK3, i meccanismi cerebrali e comportamentali che sono alla base della difficoltà di assegnare un appropriato significato emotivo e affettivo a stimoli sensoriali ed esperienze sociali. Il progetto prende origine da studi precedenti che hanno dimostrato l'esistenza nel cervello di neuroni coinvolti in questi meccanismi e distribuiti in varie aree del cervello, da quelle deputate all'analisi emotiva (come l'amigdala) a quelle che processano gli stimoli sensoriali (le "corteccie sensoriali"). L'obiettivo è indagare se e in quali di queste strutture cerebrali l'attività di tali neuroni sia compromessa e se questo deficit possa contribuire alla genesi dei deficit emotivi e sociali. Nell'ultima parte dello studio verrà testato un approccio farmacologico in grado di potenziare i processi associativi cerebrali e migliorare l'attività cerebrale.

GMR22T2016 - Titolo : Una terapia mitocondriale per le distrofie muscolari. I mitocondri sono le nostre centrali energetiche, la sede della respirazione cellulare dove viene prodotta la maggior parte dell'ATP, la "moneta" energetica della cellula. I mitocondri possiedono un canale (il poro di transizione della permeabilità, PTP) che, se aperto in modo inappropriato, causa un corto circuito che compromette la contrattilità muscolare e causa la morte precoce delle fibre muscolari. Il PTP viene attivato dallo stress ossidativo e dall'eccesso di calcio, due fattori fondamentali implicati nella

patologia delle fibre muscolari. Il nostro gruppo di ricerca ha sviluppato composti triazoli di grande potenza, efficaci sia nella cura di pesciolini (zebrafish) affetti da miopatia del collagene VI (colVI) e dalla malattia equivalente alla distrofia muscolare di Duchenne (DMD), sia nel recupero della respirazione, altrimenti difettiva, in fibre muscolari ottenute da pazienti. Questo studio intende stabilire la farmacodinamica e l'efficacia dei triazoli in due modelli murini di malattia: un modello della distrofia di Ullrich e della miopatia di Bethlem, a cui manca il colVI; un modello della DMD, privo di distrofina. I potenziali effetti collaterali verranno valutati attraverso saggi validati da numerosi studi. Il programma potrebbe portare a un trattamento delle distrofie muscolari e stimolare lo studio e l'applicazione della "terapia mitocondriale" ad altre malattie in cui i mitocondri sono parte del meccanismo di insorgenza. Questo trattamento può essere usato in combinazione con altri farmaci o strumenti genetici che agiscono su aspetti diversi nell'insorgenza o nella progressione della malattia, un approccio combinatorio che potrebbe essere la chiave del successo terapeutico.

GMR24T1059 - Titolo : Studio dei danni al DNA e dei meccanismi di invecchiamento cellulare per identificare nuovi bersagli terapeutici per la malattia di Kennedy

La malattia di Kennedy, nota anche come atrofia muscolare spinale e bulbare (SBMA), è una malattia neuromuscolare caratterizzata da debolezza muscolare, associata a difficoltà nella deambulazione e nella deglutizione. Oltre che con debolezza muscolare, la malattia si manifesta (in età adulta e in individui di sesso maschile) con contrazioni involontarie dei muscoli, crampi o tremori. La malattia è causata dall'espansione di un piccolo tratto composto da ripetizioni di un componente fondamentale delle proteine, cioè la glutammina (Q), in un fattore, il recettore degli androgeni (AR), che determina la produzione di un AR con un numero di Q troppo lungo. Questa mutazione colpisce quei neuroni che controllano il movimento volontario (motoneuroni) stimolando i muscoli scheletrici. Sia i motoneuroni sia i muscoli degenerano progressivamente con l'età. Questo studio si basa su un'idea emersa negli ultimi anni grazie alle analisi condotte in modelli di malattia, sia cellulari che animali, che mimano la malattia umana. Il gruppo di ricerca ha scoperto che l'AR mutato provoca danni al DNA, la molecola chiave che immagazzina le nostre informazioni genetiche, inducendo così un invecchiamento precoce delle cellule. L'obiettivo di questa ricerca è studiare l'attivazione di questi processi, chiarire come e perché vengono attivati e testare l'efficacia di farmaci già in uso per il cancro alla prostata (causato anch'esso da mutazioni dell'AR) per lo sviluppo di potenziali approcci terapeutici per le persone con malattia di Kennedy.

GMR25T1008 - Titolo : Studio dei meccanismi molecolari alla base del coinvolgimento epatico nell'amiloidosi ereditaria da lisozima

L'amiloidosi ereditaria da lisozima (ALys) è una malattia genetica molto rara causata da un gene difettoso chiamato LYZ che fa sì che una proteina, il lisozima, si deformi e si accumuli nel corpo, soprattutto nel tratto gastrointestinale e nel fegato. Questo può causare complicanze potenzialmente fatali, tra cui rottura epatica.

Il progetto LIALA, una collaborazione tra Università di Milano e Centro Amiloidosi di Pavia, intende studiare i meccanismi alla base di questa malattia, concentrandosi su una specifica alterazione genetica chiamata W82R, e trovare nuovi modi per diagnosticarla e curarla.

Il progetto si divide in tre obiettivi:

1) Studiare la proteina W82R e gli accumuli proteici dannosi ottenuti dai pazienti, usando tecnologie avanzate per analizzarli e ricercando farmaci che possano impedire la formazione di questi accumuli;

2) Esaminare come la proteina W82R danneggi le cellule del fegato, per scoprire i meccanismi di danno e identificare segnali (biomarcatori) utili a rilevare la malattia;

3) Utilizzare i dati del più grande gruppo di pazienti con ALys, tutti con la stessa alterazione genetica e provenienti da una specifica area in Italia, per comprendere meglio la malattia, migliorarne la diagnosi e validare la validità dei biomarcatori identificati.

Esperti di Milano e Torino apportano al Consorzio le loro conoscenze su fegato e analisi dei tessuti. LIALA affronta una malattia grave, poco conosciuta e senza cure, offrendo speranza per nuovi approcci di diagnosi e terapia. Supporta la missione della Fondazione Telethon di trovare cure per le malattie genetiche rare e potrebbe aiutare anche altre malattie simili.

GMR24T1174 - Titolo : Studio delle disfunzioni della proteina Cx32 nel sistema nervoso periferico: un potenziale target terapeutico per la malattia di Charcot-Marie-Tooth legata all'X

La malattia di Charcot-Marie-Tooth legata all'X (CMT1X) è una neuropatia sensitivo-motoria che colpisce i nervi del sistema nervoso periferico. La malattia esordisce durante l'infanzia con debolezza e atrofia (riduzione di volume) dei muscoli, soprattutto nelle gambe e nelle mani, e ridotta sensibilità a livello delle estremità. La connessina 32 (Cx32) è una proteina fondamentale nel sistema nervoso periferico e le sue mutazioni causano la CMT1X. Nonostante il considerevole numero di studi focalizzati sullo studio delle proprietà della proteina Cx32, i meccanismi molecolari alla base della CMT1X non sono ancora stati chiariti. Il gruppo di ricerca ha sviluppato strumenti e metodologie che promettono di fornire informazioni cruciali sulla fisiologia e sulle mutazioni patologiche a carico della proteina Cx32. Questo studio ha l'obiettivo di studiare gli effetti delle mutazioni patologiche della proteina Cx32 nella cellula e di sviluppare un modello cellulare utile a riprodurre e, quindi, studiare la funzione dei canali di Cx32 nel sistema nervoso periferico.

GMR23T1152 - Titolo : Un modello in *Drosophila* di CLN13 (o malattia di Kufs di tipo B) per studiarne la patogenesi e la funzione della catepsina F

Le ceroidolipofuscinosi neuronali (CLN) sono un gruppo di malattie neurodegenerative ereditarie rare. Tra queste, la CLN13 (o malattia di Kufs di tipo B) è dovuta a mutazioni nel gene CTSE, che codifica per la catepsina F, un enzima che agisce nel lisosoma per distruggere proteine da degradare. La malattia di Kufs di tipo B si manifesta in età adulta ed è caratterizzata da uno spettro di sintomi, tra cui convulsioni, demenza e alterazione del movimento e della coordinazione. Attualmente è disponibile un modello murino privo di questo enzima che, pur riproducendo i sintomi della malattia, non permette di studiare funzionalmente le mutazioni specifiche dei pazienti. Modificando il genoma del moscerino della frutta, la *Drosophila melanogaster*, abbiamo recentemente generato un modello di questa malattia che riproduce la neurodegenerazione e altre alterazioni osservate nei pazienti. Abbiamo anche visto che reintroducendo l'enzima della forma di *Drosophila*, si può ripristinare il fenotipo normale. Abbiamo anche generato moscerini che portano sei diverse varianti di CtsF, corrispondenti alle mutazioni trovate nei pazienti. Obiettivo di questo progetto è valutare l'impatto di ogni variante sul deficit neuro-motorio e sulle altre disfunzioni. Inoltre, valuteremo come si sviluppa la malattia nel modello di moscerino. Infine, indagheremo potenziali substrati di CtsF che potrebbero contribuire alla malattia. Il nostro studio intende stabilire i primi modelli della malattia di Kufs di tipo B centrati sul paziente, utili per chiarire le basi genetiche della malattia e prevedere l'effetto delle mutazioni di CtsF, aprendo così la strada a nuove future cure.

GMR24T2005 - Titolo : Batteri lattici del microbiota intestinale: promettenti vettori per la produzione in vivo di proteine ricombinanti a scopo terapeutico per le malattie rare del neurosviluppo

Uno degli approcci terapeutici potenzialmente più efficaci nel caso di patologie monogeniche, che comportano l'assenza della funzione di una proteina specifica, consiste nel ripristinare l'attività della proteina mancante con un approccio di terapia proteica sostitutiva. Tuttavia, questa terapia richiede l'uso di metodi di somministrazione invasivi come iniezione endovenosa, sottocutanea o in situ della proteina di interesse per raggiungere la regione bersaglio. Inoltre, i costi di produzione delle proteine ricombinanti possono essere elevatissimi, anche in considerazione del fatto che la terapia deve essere protratta per tutta la vita del paziente. Idealmente strategie terapeutiche in grado di favorire la produzione della proteina direttamente all'interno dell'organismo del paziente potrebbero permettere di superare questi ostacoli. L'idea innovativa di questa proposta di progetto consiste nell'utilizzare i batteri lattici, ad oggi riconosciuti come organismi sicuri per l'alimentazione umana, come fabbriche per la produzione di proteine terapeutiche direttamente nell'organismo umano. Sfruttando un modello animale di un grave patologia rara del neurosviluppo, il disordine da deficit di CDKL5, il gruppo di ricerca studierà l'efficacia della proteina ricombinante CDKL5, prodotta e rilasciata nel modello animale dai batteri lattici, nel ripristinare l'alterato sviluppo cerebrale. Se il progetto raggiungerà risultati promettenti, i ricercatori forniranno la prima evidenza che i batteri lattici costituiscono un'alternativa valida e sicura di somministrazione di proteine ricombinanti per il trattamento delle malattie neurologiche.

GMR23T2014 - Titolo : Trattamento della malattia renale policistica autosomica dominante attraverso l'inalazione di nanotrasportatori di ormone tiroideo

La malattia renale policistica autosomica dominante (ADPKD) è una malattia genetica rara che causa la crescita incontrollata di cisti nel rene. I reni perdono così la loro

capacità di filtrare le sostanze di scarto dal sangue, portando alla progressiva perdita di funzionalità renale e, infine, all'insufficienza renale. Non esiste una cura per l'ADPKD. I nostri studi hanno dimostrato che il trattamento con L-tiroxina (T4), un ormone prodotto naturalmente dalla ghiandola tiroidea e solitamente ridotto nei pazienti con malattia renale, può prevenire la progressione della malattia. Poiché T4 regola diversi processi biologici nel nostro organismo, la sua somministrazione potrebbe causare alcuni effetti indesiderati. Per rafforzare gli effetti benefici di T4 ed evitare quelli indesiderati, svilupperemo un approccio di nanomedicina (NanoT4) in grado di veicolare in modo specifico T4 nei reni. A tal fine, valuteremo la specificità di diversi sistemi NanoT4 e il loro potenziale nell'inibire la formazione e la crescita delle cisti in modelli tridimensionali umani di ADPKD, utilizzando tecniche di microscopia e biologia molecolare. Per garantire la massima specificità e sicurezza, ottimizzeremo le dosi e i tempi di somministrazione in modelli animali, monitorando i livelli di NanoT4 nel sangue e nelle urine e valutando l'effetto in vari organi. Successivamente, svilupperemo un metodo per somministrare, attraverso i polmoni, i sistemi NanoT4 selezionati e valuteremo la loro efficacia nel prevenire la crescita delle cisti e la progressione della malattia negli animali con ADPKD. Questo progetto aspira a sviluppare un metodo sicuro, efficiente e facile da utilizzare per il trattamento dell'ADPKD e generare importanti conoscenze sui meccanismi di questa malattia.

GJC23048 - Titolo : Identificazione delle funzioni molecolari di CCDC32: un tDARK associato a disabilità intellettiva sindromica non specifica e ad altre anomalie congenite. Questo progetto è stato finanziato grazie al Bando Congiunto Fondazione Cariplo e Fondazione Telethon 2023. Il cervello umano è un organo straordinariamente complesso, la cui funzione si basa su precisi processi molecolari e cellulari. Quando questi processi vengono disturbati, possono portare a un'ampia gamma di disabilità intellettive che richiedono un enorme sforzo di ricerca per essere comprese e trattate. Il nostro progetto si concentra su un gene specifico chiamato CCDC32, classificato come "tDark" e quindi largamente non caratterizzato. Infatti, la perdita di funzione di CCDC32 è la causa diretta di una rara e non specifica disabilità intellettiva sindromica, spesso accompagnata da anomalie fisiche. Ciò che rende questo gene così misterioso è che abbiamo una conoscenza molto limitata delle sue funzioni cellulari e molecolari, il che rappresenta un ostacolo significativo alla comprensione e alla possibilità di trovare una cura o per migliorare la vita di pazienti affetti da questa condizione rara. Se pensassimo al cervello come a un'orchestra complessa, con ogni gene che suona una melodia unica, il gene CCDC32 sarebbe uno strumento nascosto in questa orchestra, che contribuisce alla sinfonia, ma quando smette di suonare, l'intera musica diventa dissonante. Capire come funziona è importante per comprendere la sinfonia del cervello. Il nostro laboratorio usa un ampio raggio di tecnologie avanzate, che ci permetteranno di condurre uno studio completo su CCDC32. Approfondendo la sua funzione, forniremo una base fondamentale per comprendere non solo questo gene specifico, ma anche i meccanismi più generali alla base delle disabilità intellettive rare e possibilmente delle malformazioni fisiche associate. I nostri sforzi prometteranno di aiutare la diagnosi, la prognosi e il trattamento, oltre a sensibilizzare l'opinione pubblica sulla ricerca sulle malattie rare e, in ultima analisi, offrire una speranza a coloro che sono affetti da queste o simili patologie.

GMR23T1153 - Titolo : Studio del ruolo degli interneuroni parvalbumina-positivi nella patogenesi dell'epilessia limitata alle femmine associata a disabilità intellettiva indotta da mutazioni del gene PCDH19

L'epilessia limitata alle femmine associata a disabilità intellettiva (DEE9) è un disturbo dello sviluppo neurologico caratterizzato da epilessia, disturbi cognitivi e difetti comportamentali e psichiatrici. DEE9 è causata da mutazioni nel gene PCDH19, codificante per la protocaderina-19 (PCDH19), una proteina che promuove la corretta adesione neuronale. Il meccanismo che collega le mutazioni del gene PCDH19 alla malattia è ancora sconosciuto. PCDH19 è presente nei neuroni eccitatori e inibitori e nelle loro sinapsi dove svolge un ruolo importante nella modulazione delle neurotrasmissioni. Nei nostri studi abbiamo visto che rimuovendo PCDH19 in un tipo specifico di neuroni inibitori del cervello murino, chiamati neuroni parvalbumina-positivi, si ottiene un aumento dell'attività corticale del topo, cioè l'attività elettrica, che possiamo misurare con l'EEG. Inoltre, il topo mostra difetti nell'interazione sociale e un comportamento di tipo autistico, suggerendo una correlazione tra la mancanza di PCDH19 nei neuroni che esprimono parvalbumina e la comparsa dei segni distintivi della malattia umana nel topo. Pertanto, è importante comprendere quali sono le

conseguenze dell'assenza di PCDH19 nei neuroni che esprimono parvalbumina sulla struttura e sulla funzione dei neuroni e delle sinapsi nella corteccia, in particolare studieremo la corteccia prefrontale. La comprensione dell'impatto dell'assenza di PCDH19 sulle funzioni cerebrali svolte dai neuroni positivi per parvalbumina potrà aprire nuove strade per lo sviluppo di farmaci promettenti per migliorare la qualità della vita delle bambine con questa patologia invalidante.

GUP24002 - Titolo : Caratterizzazione della storia naturale dei pazienti italiani affetti da LAMA2-RD e identificazione di nuovi biomarcatori di malattia

La distrofia muscolare da deficit di laminina (LAMA2-RD) è una malattia genetica causata da mutazioni nel gene LAMA2, che codifica per la componente alfa2 della proteina laminina-211. Le manifestazioni cliniche della LAMA2-RD variano da una grave distrofia muscolare congenita a una forma più lieve di distrofia muscolare tipo cingoli. Nonostante la sua diffusione, mancano studi approfonditi sulla storia naturale della malattia, in particolare in riferimento a pazienti adulti e al coinvolgimento specifico di organi come il cuore o il sistema nervoso periferico. Inoltre, la mancanza di biomarcatori per rilevare la progressione del danno muscolare o la risposta al trattamento rappresenta ancora un ostacolo significativo in previsione di futuri trial clinici. Il nostro studio mira a colmare queste lacune descrivendo la storia naturale della LAMA2-RD in un'ampia coorte di pazienti. Abbiamo diversi obiettivi: comprendere la prevalenza e la gravità del coinvolgimento cardiaco e correlare l'eventuale presenza di cardiomiopatia con età e fenotipo muscolare; esplorare l'importanza dei disturbi respiratori e nutrizionali, della neuropatia periferica e della compromissione cognitiva; perfezionare la classificazione della gravità della malattia per migliorare i criteri di inclusione nei trial clinici; comprendere come la malattia impatti sulla qualità della vita; raccogliere campioni biologici per ricerche future. Si tratterà di uno studio che coinvolgerà 10 centri specializzati e che combinerà la raccolta di dati retrospettivi e prospettici. I pazienti saranno sottoposti a regolari valutazioni. Una risonanza magnetica cardiaca sarà effettuata su una sottopopolazione di pazienti. Attraverso questo studio, miriamo a fornire una panoramica dettagliata della popolazione italiana affetta. Concentrandoci sui pazienti adulti e sul coinvolgimento specifico di organi come il cuore, speriamo di migliorare l'assistenza ai pazienti e la preparazione per i futuri trial clinici.

GMR23T2178 - Titolo : Riposizionamento di farmaci per il trattamento delle mucopolisaccaridosi

Le mucopolisaccaridosi (MPS) sono un gruppo di 12 rare patologie metaboliche pediatriche, ciascuna dovuta alla carenza di uno degli enzimi lisosomiali che degradano i mucopolisaccaridi, molecole importanti per la funzione cellulare e la struttura dei tessuti dell'organismo umano. Nelle mucopolisaccaridosi l'alterazione o assenza di questi enzimi causa l'accumulo patologico di mucopolisaccaridi nelle cellule di quasi tutti i tessuti, causando un fenotipo clinico molto grave, fra cui neurodegenerazione severa. Per 5 tipi di MPS è disponibile la terapia enzimatica sostitutiva (ERT), che consiste nell'infusione settimanale per via endovenosa dell'enzima deficitario. L'ERT, parzialmente efficace in alcuni distretti dell'organismo, rimane tuttavia poco efficace a livello cardiaco e osteo-articolare, e risulta totalmente inefficace rispetto alle alterazioni neurologiche, presenti nella maggioranza dei pazienti. L'accumulo di mucopolisaccaridi non degradati, comune a tutte le MPS, causa anche uno stato infiammatorio generale, considerata la principale causa della neurodegenerazione e della malattia osteoarticolare nelle MPS. Questo progetto ha l'obiettivo di testare una strategia di 'drug repurposing', cioè il riposizionamento di un farmaco noto per un nuovo obiettivo terapeutico; questa strategia è particolarmente interessante per le malattie rare in quanto, se di successo, limita tempi e costi di sviluppo della terapia. Sulla base di promettenti dati preliminari e della letteratura scientifica, i ricercatori valuteremo l'efficacia di un farmaco approvato in clinica per il trattamento della malattia di Parkinson, somministrabile per via orale e in grado di raggiungere diversi distretti del corpo umano, fra cui cuore e cervello. A tale scopo, i ricercatori utilizzeranno modelli animali sperimentali di MPS II e MPS IIIB e cellule di pazienti. Questo progetto potrebbe gettare le basi per lo sviluppo preclinico di un nuovo alternativo approccio terapeutico per il trattamento delle mucopolisaccaridosi.

GMR22T2019 - Titolo : Regolazione farmacologica del poro mitocondriale come terapia per la paraplegia spastica ereditaria di tipo 7 (SPG7)

La paraplegia spastica ereditaria di tipo 7 (SPG7) è una malattia genetica neurologica rara, tipicamente con esordio nell'età adulta, caratterizzata da progressiva debolezza e spasticità delle gambe, oltre ad altri sintomi nelle forme complicate, che risultano in una

cattiva qualità di vita. Sono disponibili solo trattamenti sintomatici con farmaci miorilassanti, riabilitazione funzionale e kinesiterapia. Questo studio propone di cercare farmaci candidati per i pazienti con SPG7, partendo dalla recente scoperta del nostro gruppo di ricerca che le mutazioni della proteina mitocondriale paraplegina, che causa SPG7, sono associate ad un'attività difettosa, chiamata sfarfallio, del poro mitocondriale (mPTP). È stato dimostrato che le cellule dei pazienti SPG7 e i neuroni corticali del modello murino della malattia hanno uno sfarfallio difettoso che viene ripristinato, insieme anche alle disfunzioni motorie nel modello animale, dal trattamento con Bz423, un noto induttore dell'apertura del poro mitocondriale. Questa molecola, però, non è un farmaco approvato ed esercita effetti collaterali indesiderati. Sulla base di queste informazioni originali, il nostro gruppo di ricerca intende effettuare uno screening di farmaci approvati dalle agenzie regolatorie EMA/FDA per identificare composti privi dell'attività indesiderata di Bz423, ma comunque attivi sullo sfarfallio. Inoltre, le conoscenze acquisite sull'interazione tra Bz423 e il suo bersaglio mitocondriale consentono di eseguire anche un secondo approccio di screening basato sulla modellizzazione molecolare, al fine di identificare altre molecole attive su mPTP a partire da un'ampia libreria di composti. Sfruttando il test biologico per lo sfarfallio di mPTP che è stato sviluppato nei nostri laboratori e i nostri modelli cellulari e animali, si intende convalidare l'efficacia del nuovo farmaco identificato e caratterizzare i possibili effetti collaterali nella prospettiva di uno studio clinico pilota per pazienti con SPG7.

GMR24T1065 – Titolo: Una nuova strategia terapeutica per il trattamento della malattia di Huntington

La corea di Huntington è una malattia neurodegenerativa ereditaria e una delle sue principali caratteristiche è la disfunzione della via cortico-striatale, un circuito di cruciale importanza per il cervello. Ripristinare il corretto funzionamento di tale circuito mediante farmaci è uno dei principali obiettivi della ricerca su questa severa malattia. È noto che la proteina huntingtina mutata è in grado di alterare i neuroni corticali modificando di conseguenza la funzionalità del circuito e causare la perdita dei neuroni striatali. Il "danno corticale" prodotto dalla proteina mutata è quindi sufficiente ad indurre la patologia. Questo progetto si focalizza sullo studio di un enzima chiamato ADAM10, cioè una proteina fondamentale per il buon funzionamento dei circuiti cerebrali. I ricercatori hanno dimostrato che l'attività di questo enzima è troppo elevata nel cervello dei pazienti Huntington e ciò contribuisce al malfunzionamento delle sinapsi (i punti di contatto e comunicazione fra neuroni) e quindi dei circuiti neuronali. Risultati recenti suggeriscono che l'aumentata attività di ADAM10 nei neuroni della corteccia cerebrale è dannosa per il cervello. Alla luce di questo, con questo progetto i ricercatori svilupperemo una strategia mirata a contrastare l'enzima ADAM10 "iperattivo". Tali strategie sono specificatamente mirate alla corteccia e basate sull'inibizione di ADAM10. Per lo studio saranno utilizzati modelli animali di malattia di Huntington, con l'obiettivo ultimo di valutare se la strategia sviluppata sia in grado di contrastare l'insorgenza e la progressione della malattia. I risultati di questo progetto potrebbero quindi aprire a potenziali nuovi trattamenti farmacologici per la malattia di Huntington.

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.

Progetto	Erogazioni
GMR24T1065	42.270,00 €
GMR24T1104	40.000,00 €
GUP24007	40.000,00 €
GMR23T2011	37.950,00 €
GUP23002	35.000,00 €
GMR24T1176	33.000,00 €
GJC23048	25.736,25 €
GUP24011	25.000,00 €
GMR23T1221	23.625,00 €
GMR24T1105	22.430,50 €
GJC23034	21.386,00 €
GUP24007A	20.080,00 €
GMR23T1178	19.800,00 €
GJC21157	17.875,00 €
GUP24011U	17.750,00 €
GUP24002	15.180,00 €

RENDICONTO CONTRIBUTO

5 per mille rendiconto contributo, anno 2024

GUP23002A	12.000,00 €
GUP24011H	11.000,00 €
GJC23034A	10.035,00 €
GUP24005	9.300,00 €
GUP24011G	8.550,00 €
GUP24005A	7.000,00 €
GUP24011S	7.000,00 €
GUP24011D	6.800,00 €
GUP24011J	6.720,00 €
GUP24005G	5.000,00 €
GUP24011C	4.970,00 €
GUP24011N	4.950,00 €
GMR22T2016	4.850,00 €
GUP24010J	4.550,00 €
GUP24010C	4.500,00 €
GUP24010G	4.500,00 €
GUP24010M	4.500,00 €
GUP24011B	4.500,00 €
GUP24010A	4.455,00 €
GUP24005D	4.400,00 €
GUP24011M	4.400,00 €
GUP24010H	4.200,00 €
GUP24010L	4.200,00 €
GUP24010N	4.200,00 €
GUP23002B	4.000,00 €
GUP23002D	4.000,00 €
GUP24002E	4.000,00 €
GUP24005J	3.850,00 €
GUP24002G	3.300,00 €
GUP24002A	2.640,00 €
GUP24002D	2.530,00 €
GUP24005E	2.500,00 €
GJC21157A	1.500,00 €
GUP23002E	940,00 €
GMR22T1071	17.400,00 €
GMR22T1076	18.600,00 €
GMR22T1079	16.156,00 €
GMR22T2016	17.315,42 €
GMR22T2019	28.050,00 €
GMR23T1156	26.000,00 €
GMR23T1216	26.625,00 €
GMR23T2008	16.976,26 €
GMR23T2014	26.300,00 €
GMR23T2152	19.600,00 €
GMR23T2178	33.250,00 €
GMR24T1059	18.000,35 €
GMR24T1174	21.625,00 €
GMR24T2005	31.940,00 €
GMR24T2008	34.345,00 €
GMR24T2020	26.990,00 €
GMR25T1008	1.600,00 €
GMR25T1008A	29.650,00 €
GMR23T1152	11.050,00 €
GMR23T1153	3.621,00 €
Totale	1.038.016,78 €

Accantonamento

Niente da Accantonare

Restituzione Spontanea

Niente da Restituire

Allegati

File allegato

FONDAZIONE TELETHON 5 PER MILLE 24 - MPLS.pdf

Dichiarazioni

Il rappresentante legale, con la sottoscrizione del presente rendiconto:

Dichiara che le spese inserite non siano già state imputate ad altri contributi pubblici o privati (c.d. divieto di doppio finanziamento a valere sulla stessa spesa), se non per la parte residua.

Attesta l'autenticità delle informazioni contenute nel presente documento e la loro integrale rispondenza con quanto riportato nelle scritture contabili dell'organizzazione, consapevole che, ai sensi degli articoli 47 e 76 del d.P.R. n. 445/2000, chiunque rilasci dichiarazioni mendaci, formi atti falsi ovvero ne faccia uso è punito ai sensi del codice penale e dalle leggi speciali in materia.

Dichiara di aver letto e compreso l'informativa sulla privacy

Totale

Totale

€1.034.124,2

Dati Invio

Identificativo	RND1839759549550612700		
Data Invio	06-10-2026	Stato	Inviato