

## RENDICONTO DEGLI IMPORTI DEL "5 PER MILLE DELL'IRPEF" PERCEPITI DAGLI AVENTI DIRITTO

### Anagrafica

Denominazione sociale \_\_\_\_\_  
(eventuale acronimo e nome esteso)

Scopi dell'attività sociale \_\_\_\_\_

C.F. dell'Ente \_\_\_\_\_

con sede nel Comune di \_\_\_\_\_ prov \_\_\_\_\_

CAP \_\_\_\_\_ via \_\_\_\_\_

telefono \_\_\_\_\_ fax \_\_\_\_\_ email \_\_\_\_\_

PEC \_\_\_\_\_

Rappresentante legale \_\_\_\_\_ C.F. \_\_\_\_\_

### Rendiconto anno finanziario \_\_\_\_\_

Data di percezione del contributo \_\_\_\_\_

IMPORTO PERCEPITO \_\_\_\_\_ EUR

1. Risorse umane \_\_\_\_\_ EUR

(dettagliare i costi a seconda della causale, per esempio: compensi per personale; rimborsi spesa a favore di volontari e/o del personale). N.B. nel caso in cui i compensi per il personale superano il 50% dell'importo percepito è obbligatorio per le associazioni allegare copia delle buste paga del personale imputato fino alla concorrenza dell'importo rendicontato.

2. Costi di funzionamento \_\_\_\_\_ EUR

(dettagliare i costi a seconda della causale, per esempio: spese di acqua, gas, elettricità, pulizia; materiale di cancelleria; spese per affitto delle sedi; ecc...)

3. Acquisto beni e servizi \_\_\_\_\_ EUR

(dettagliare i costi a seconda della causale, per esempio: acquisto e/o noleggio apparecchiature informatiche; acquisto beni immobili; prestazioni eseguite da soggetti esterni all'ente; affitto locali per eventi; ecc...)

4. Erogazioni ai sensi della propria finalità istituzionale \_\_\_\_\_ EUR

(N.B. In caso di erogazioni liberali in favore di altri enti/soggetti è obbligatorio allegare copia del bonifico effettuato)

5. Altre voci di spesa connesse alla realizzazione di attività direttamente riconducibili alle finalità e agli scopi istituzionali del soggetto beneficiario \_\_\_\_\_ EUR

6. Accantonamento \_\_\_\_\_ EUR

(è possibile accantonare in tutto o in parte l'importo percepito, fermo restando per il soggetto beneficiario l'obbligo di specificare nella relazione allegata al presente documento le finalità dell'accantonamento allegando il verbale dell'organo direttivo che abbia deliberato l'accantonamento. Il soggetto beneficiario è tenuto ad utilizzare le somme accantonate e a rinviare il presente modello entro 24 mesi dalla percezione del contributo)

TOTALE \_\_\_\_\_ EUR

**I soggetti beneficiari sono tenuti a redigere, oltre al presente rendiconto, una relazione che dettagli i costi inseriti e sostenuti ed illustri in maniera analitica ed esaustiva l'utilizzo del contributo percepito.**

\_\_\_\_\_, Li \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Firma del rappresentante legale (per esteso e leggibile)

Il rappresentante legale, con la sottoscrizione del presente rendiconto, 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.

Il presente rendiconto, inoltre, ai sensi dell'articolo 46 del citato d.P.R. n. 445/2000, deve essere corredato da copia semplice di un documento di identità in corso di validità del soggetto che lo abbia sottoscritto.

---

Firma del rappresentante legale (per esteso e leggibile)

## Relazione Descrittiva Anno 2021

La Fondazione Telethon è ente 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. La Fondazione 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 da rappresentanti dei principali stakeholders (scienziati, industria), in grado di fornire pareri competenti sulla ricerca finanziata. Per questo 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 ha fondato in Italia due istituti noti e apprezzati a livello mondiale e un programma carriere che investe nel talento e favorisce lo scambio tra giovani promettenti ricercatori. La fondazione opera in base a un sistema di gestione e amministrazione di qualità, etico e solidale.

Il 5 per mille 2021 è stato recepito dalla Fondazione Telethon nel bilancio in corso al momento dell'emissione delle liste definitive dei beneficiari, avvenuta in data 09/06/2022, quindi attribuito per competenza nel bilancio 2022. L'erogazione dell'importo spettante, pari a 963.159,50 euro, è avvenuta in data 04/10/2022.

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 pagamenti sono avvenuti successivamente alla data di pubblicazione degli elenchi.

Tutte le progettualità finanziate da Fondazione Telethon sono dedicate a malattie rare di origine genetica. Per il 5 per mille 2021 Fondazione Telethon **rendiconta 23 progetti**, per un totale 978.775,84 euro.

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

- **GGP20008.** Le ribosomopatie sono malattie monogeniche ereditarie caratterizzate dalla perdita di funzionalità dei ribosomi, gli organelli della cellula che fungono da fabbriche di proteine; la produzione di proteine ad opera dei ribosomi prende il nome di traduzione. Queste patologie si presentano con sintomatologie a carico di diversi tessuti, ridotta funzionalità del midollo osseo e conseguente neutropenia (carenza di neutrofili, particolari cellule del sistema immunitario) e un rischio elevato di tumori del sangue. In particolare, la sindrome di Schwachman-Diamond è una ribosomopatia ereditaria causata da mutazioni del gene SDS (o SBDS), necessario alla produzione di una proteina fondamentale per la struttura dei ribosomi, che risultano quindi malfunzionanti nelle cellule di questi pazienti. Un numero rilevante di studi genetici e di biologia cellulare ha dimostrato in maniera inequivocabile che la proteina eIF6 (coinvolta nel processo di traduzione delle proteine) può rappresentare un valido bersaglio terapeutico per la SDS. Il gruppo di ricerca del -- ha prodotto negli ultimi anni diverse molecole in grado di bersagliare e modulare la proteina eIF6 e, potenzialmente, ripristinare la funzione del gene SDS. Questo progetto ha l'obiettivo di manipolare la funzione di eIF6 mediante composti sviluppati nel laboratorio -- e di verificare se questa strategia terapeutica sia in grado di ripristinare la funzionalità della proteina SDS. Parallelamente, il progetto studierà anche la capacità di questo e altri approcci terapeutici di ristabilire la normale funzionalità delle cellule staminali del midollo osseo, senza causare effetti collaterali. Nel complesso i risultati di questo progetto potrebbero rappresentare le basi per proporre un intervento terapeutico razionale e personalizzato per la sindrome di Schwachman-Diamond.
- **GGP20016.** Nel panorama dei disordini del neurosviluppo, la sindrome di Rett è fra quelle più gravi: colpisce principalmente le bambine e si manifesta principalmente con grave deficit cognitivo, con un progressivo peggioramento che include improvvisi e intensi attacchi d'ansia e crisi epilettiche che non rispondono alle terapie anticonvulsivanti. Più del 90% dei casi di Rett sono dovuti a mutazioni in un singolo gene, chiamato *Mecp2*, che codifica per una proteina che regola l'espressione di numerosi altri geni cruciali per lo sviluppo e la funzione delle cellule nervose. A livello di meccanismo patologico, il quadro sintomatologico dei pazienti Rett e quanto si riproduce nel modello animale della malattia suggeriscono che vi sia un'alterazione dei segnali – eccitatori e inibitori – che intercorrono fra i neuroni, ovvero le cellule nervose principali. Il progetto ha proprio l'obiettivo di comprendere come contrastare l'eccessiva eccitabilità nei neuroni di un modello animale della sindrome di Rett e se questo possa rappresentare un efficace approccio terapeutico. A tale proposito, i ricercatori testeranno un farmaco di nuova concezione in grado di inibire l'azione di una proteina presente nel cervello coinvolta nei meccanismi di ipereccitabilità sopracitati. Questa proteina prende il nome di neuroLSD1 e risulta effettivamente presente a livelli molto elevati nel modello animale con mutazione di *Mecp2*. Inoltre, il farmaco individuato si è già dimostrato efficace nella cura di altre patologie monogeniche del neurosviluppo. I risultati di questo progetto permetteranno quindi sia di comprendere meglio i meccanismi che risultano alterati nei pazienti Rett, sia di testare una nuova potenziale strategia terapeutica.
- **GGP20021.** L'encefalopatia epilettica infantile precoce (EIEE) è una forma grave di epilessia che colpisce i bambini. Può essere causata da una mutazione di un singolo gene, l'HCN1, che promuovendo un'eccessiva attività neuronale, porta a crisi epilettiche. I pazienti EIEE non rispondono ai farmaci antiepilettici convenzionali che, in alcuni casi, peggiorano il quadro clinico. Riteniamo

pertanto che si possa migliorare il trattamento dei pazienti ripristinando la corretta funzione della proteina HCN1 con farmaci sviluppati ad hoc. A tal fine riprodurremo le mutazioni trovate nei pazienti per studiare come esse alterino la funzione della proteina e valutare il tipo di correzione richiesta. Lo studio sarà condotto a tutti i livelli, dalla struttura atomica della proteina HCN1 al modello in vivo del topo transgenico che riproduce il fenotipo del paziente HCN1-EIEE. Esamineremo sistematicamente l'effetto di nuove molecole in fase di sviluppo nel mondo accademico e nell'industria e di alcuni farmaci peptidici in fase di sviluppo nel nostro laboratorio. I nostri primi risultati sono incoraggianti e meritano di essere sviluppati ulteriormente. Operiamo nell'ambito di un grande consorzio che raggruppa genetisti, neuroscienziati, chimici, clinici e pazienti in uno sforzo collaborativo per studiare l'EIEE dovuta a mutazioni di HCN1.

- **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.
  
- **GGP20046.** La beta-talassemia e l'anemia falciforme, dette anche beta-emoglobinopatie, sono le malattie monogeniche più frequenti al mondo e colpiscono milioni di persone. Si tratta di malattie principalmente a carico del sangue, del tipo delle anemie, in quanto il gene mutato è quello che codifica per l'emoglobina, la molecola fondamentale per il trasporto dell'ossigeno nel sangue attraverso i globuli rossi. Il trapianto di midollo osseo è l'unico trattamento efficace disponibile per queste malattie: tuttavia, questo tipo di intervento può avere delle limitazioni e non è sempre accessibile alla maggior parte dei pazienti. La ricerca di terapie alternative definitive si è così concentrata su approcci che utilizzano principalmente tecniche di terapia genica. Tuttavia, la diffusione geografica di queste patologie è tale per cui esiste ancora un urgente bisogno di terapie alternative più facilmente accessibili ai pazienti, in quelle aree dove i sistemi sanitari non sono pronti per gestire trattamenti complessi. In quest'ottica, il progetto si propone di sviluppare molecole potenzialmente efficaci per trattare le beta-emoglobinopatie. Il gruppo di ricerca ha infatti identificato dei nuovi bersagli terapeutici, fra cui la proteina CCND3, responsabile della moltiplicazione dei globuli rossi e della produzione dell'emoglobina-A2 (HbA2) da parte del gene delta-globinico. Questa forma di emoglobina è infatti poco presente nell'adulto, ma è di per sé perfettamente funzionante: l'ipotesi del gruppo di ricerca è quindi quella di testare nel modello animale molecole in grado di riattivare la produzione di HbA2 attraverso la regolazione della proteina CCND3, ripristinando quindi la funzione dell'emoglobina nei

pazienti affetti. I risultati di questo progetto potrebbero quindi portare allo sviluppo di nuovi approcci terapeutici per le beta-emoglobinopatie basati su molecole.

- **GGP20047.** PKAN e CoPAN possono essere considerati paradigmi di disturbi neurodegenerativi caratterizzati da carenza di CoA, disfunzione mitocondriale, accumulo di ferro e stress ossidativo. Nonostante le ricerche approfondite, mancano ancora le conoscenze sui dettagli dei meccanismi molecolari che portano al processo neurodegenerativo in questi disturbi, essenzialmente per l'assenza di modelli di malattia che ricapitolino il fenotipo umano caratterizzato dall'accumulo di ferro cerebrale. Abbiamo ottenuto un modello cellulare che ricapitola questo fenotipo e quindi abbiamo ora la possibilità di utilizzarlo, non solo per studiare il meccanismo patogenico, ma anche per verificare l'efficacia di composti terapeutici. Abbiamo risultati preliminari molto promettenti sull'efficacia del trattamento su questi modelli cellulari umani con alcuni composti (CoA and 4-PBA). Se questi dati saranno confermati anche in vivo sui modelli murini, rappresenteranno un'opportunità rilevante per l'impostazione di nuovi protocolli da proporre per la sperimentazione preclinica e clinica. Pensiamo che i risultati di questo progetto andranno ben oltre la cura di queste due specifiche malattie. Considerando il ruolo chiave del CoA nel metabolismo cellulare, ci aspettiamo di fare luce su percorsi specifici coinvolti nel processo generale di neurodegenerazione. Questo insieme di conoscenze aprirà la strada alla progettazione di strategie terapeutiche specifiche volte a prevenire o invertire il processo neurodegenerativo impattando così su ampie popolazioni di pazienti.
- **GGP20063.** Le neuropatie di Charcot-Marie-Tooth (CMT) rappresentano un gruppo molto ampio di malattie ereditarie caratterizzate da debolezza e atrofia muscolare progressive, con esordio generalmente tra la prima e la seconda decade di vita. Tra le diverse forme di CMT, la CMT4B1 è una neuropatia molto severa con esordio nell'infanzia e, come altre forme, è caratterizzata da perdita della mielina, una struttura fondamentale per la funzione dei nervi che controllano la muscolatura. Il gruppo di ricerca ha dimostrato che la mancanza di proteina MTMR2 conseguente alla mutazione dell'omonimo gene è causa della neuropatia CMT4B1: MTMR2 è una proteina fondamentale per la produzione delle molecole lipidiche che permettono la formazione di mielina funzionante a livello dei nervi periferici. Grazie a modelli animali di CMT4B1, al cui sviluppo il gruppo di ricerca ha contribuito significativamente, è stato dimostrato che la proteina MTMR2 è responsabile anche della regolazione di altre funzioni cellulari importanti per la formazione della mielina, come ad esempio l'organizzazione del citoscheletro della cellula. L'obiettivo di questo nuovo progetto è quello di testare dei farmaci, già utilizzati sull'uomo, in grado di ripristinare i meccanismi alterati nelle cellule nervose dei pazienti CMT4B1. I farmaci individuati saranno testati mediante esperimenti condotti su modelli animali della neuropatia CMT4B1 e CMT4B2 e costituiranno la base per il successivo sviluppo della terapia.
- **GGP20065.** Le disabilità intellettive legate all'X sono malattie ad alto impatto medico e sociale. I disturbi cognitivi da soli o associati ad altre malattie hanno forti ricadute sulla sfera personale, emozionale, sociale e lavorativa dei pazienti affetti, dei familiari e delle persone che li assistono. La disabilità intellettiva, come altre malattie del neurosviluppo, è principalmente caratterizzata da alterazioni nello sviluppo dei neuroni, le cellule del cervello; in particolare, tali alterazioni sono a carico di strutture del neurone che prendono il nome di "spine dendritiche", le unità alla base della trasmissione sinaptica (segnali chimici ed elettrici) fra cellule nervose. Le anomalie delle spine dendritiche sono un segno distintivo per i disturbi cognitivi e del neurosviluppo e comprendere i



meccanismi molecolari alla base del loro sviluppo, rimodellamento e mantenimento è fondamentale per conoscere la patologia ed elaborare una possibile terapia. RAB39B è uno dei geni che, quando mutato, è responsabile della disabilità intellettiva associata a disturbi dello spettro autistico. Questo gene codifica per una proteina denominata GTPasi che, se carente, causa difetti nella maturazione delle spine neuronali, ripercuotendosi negativamente sulle funzioni cognitive. L'obiettivo del progetto è studiare gli effetti delle mutazioni di RAB39B, al fine di evidenziare il meccanismo molecolare responsabile della maturazione delle spine neuronali e delle sue alterazioni, utilizzando un modello animale della patologia. Parallelamente, i ricercatori testeranno molecole in grado di modulare farmacologicamente il meccanismo molecolare alterato per individuare nuovi bersagli terapeutici. I risultati di questo progetto permetteranno di colmare le conoscenze scientifiche mancanti per lo sviluppo futuro di terapie efficaci per il trattamento delle disabilità intellettive.

- **GGP20070.** La ricerca sulle malattie genetiche rare si è a lungo focalizzata sull'identificazione dei geni causativi, ovvero le mutazioni genetiche alla base di tali patologie. Tuttavia, nonostante i progressi legati alle tecnologie di sequenziamento del DNA di nuova generazione, sono ancora molti i casi in cui non si arriva a una diagnosi genetica o in cui le mutazioni identificate non sono facilmente interpretabili. Ne è un esempio emblematico la sindrome di Joubert (SJ), una patologia genetica rara clinicamente eterogenea, a trasmissione recessiva, associata ad oltre 40 geni, in cui la diagnosi precisa si raggiunge solo nel 60-70% dei casi. Il progetto ha l'obiettivo di colmare i limiti di diagnosi che ancora esistono per la sindrome di Joubert grazie a uno studio basato su un'ampia casistica di pazienti e dati preliminari consolidati, per validare tre ipotesi. La prima è che una quota di casi non diagnosticati sia dovuta a mutazioni "criptiche" non identificabili con le tecniche convenzionali: per identificare questo tipo di mutazioni a carico del cosiddetto DNA non-codificante o alterazioni strutturali del genoma (in altre parole, sequenze di DNA che svolgono altre funzioni, diverse da quelle di essere tradotte in una proteina) è necessario utilizzare analisi bioinformatiche e di laboratorio. La seconda ipotesi è che una parte dei pazienti SJ abbia mutazioni diverse che hanno effetti variabili sulla funzione della proteina affetta, e tali differenze si riflettono direttamente sulle manifestazioni cliniche: grazie a studi bioinformatici e funzionali su modelli cellulari sarà possibile comprendere l'impatto patogenetico di tali mutazioni ed evidenziarne le differenze. La terza ipotesi prende in considerazione quei pazienti in cui mutazioni in uno stesso gene causano il coinvolgimento di organi diversi e in maniera variabile da soggetto a soggetto: il gruppo di ricerca ipotizza che questo possa dipendere da come il gene mutato viene regolato – e quindi espresso in proteina - in maniera differente in tessuti o organi diversi; questo stesso meccanismo potrebbe avere effetti anche su geni diversi ma correlati a quello mutato. Per verificare questa terza ipotesi saranno utilizzate cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC) derivate dai pazienti stessi e successivamente convertite in cellule di diversi tessuti. I risultati globali di questo progetto contribuiranno a migliorare la diagnosi e le indicazioni prognostiche dei pazienti con SJ, e rappresentare un modello applicabile anche ad altre malattie genetiche rare.
- **GGP20071.** La sindrome di Marinesco-Sjögren (MSS) è una rara malattia genetica dell'infanzia, causata da una mutazione del gene SIL1, responsabile della produzione di una proteina (SIL1) che ha un ruolo fondamentale per la funzione cellulare. L'assenza di questa proteina nei pazienti MSS causa grave disabilità, tra cui perdita della coordinazione motoria dovuta a degenerazione del cervelletto, l'area del cervello che regola il movimento, e debolezza muscolare, causata principalmente dalla degenerazione dei muscoli scheletrici. Dopo una fase iniziale progressiva, i sintomi della sindrome si stabilizzano e i pazienti hanno una normale aspettativa di vita, seppure di qualità compromessa.

Pertanto, qualsiasi trattamento farmacologico che ritardi o attenui la degenerazione cerebellare o la patologia muscolare potrebbe migliorare significativamente la qualità di vita di questi pazienti. Da studi precedenti, il gruppo di ricerca ha dimostrato che l'inibizione della proteina PERK, un enzima che regola la produzione cellulare di altre proteine, ritarda la degenerazione cerebellare e migliora la funzione motoria e la patologia muscolare in un modello animale di MSS. Tuttavia, la molecola utilizzata in questo studio preclinico (il GSK2606414) è molto tossica per il pancreas e non è in grado di prevenire completamente la malattia. In questo progetto i ricercatori vogliono valutare l'efficacia di due farmaci, il trazodone e del dibenzoilmetano (DBM), che non causano tossicità pancreatica. Questi farmaci saranno testati anche in combinazione con un'altra molecola, chiamata TUDCA, ossia un farmaco con un diverso meccanismo d'azione. Poiché questi farmaci sono già utilizzati nella pratica clinica per altri scopi, una dimostrazione di efficacia nel modello animale di MSS potrebbe portare rapidamente alla loro sperimentazione nei pazienti MSS.

- **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 potranno le basi per ulteriori studi di sviluppo di questa nuova strategia terapeutica per la TTP e per patologie simili.
- **GGP20079.** La fibrosi cistica (FC), la più comune tra le malattie genetiche rare, è causata da mutazioni nel gene CFTR, che codifica per una proteina della superficie delle cellule di diversi epitelii, come quello polmonare, che opera da canale di trasporto dello ione cloro. La FC colpisce principalmente le vie aeree, dove la ridotta attività del canale CFTR porta alla formazione di un muco denso e appiccicoso che favorisce l'innescarsi di infezioni batteriche e infiammazione persistenti, il declino graduale della funzione polmonare e, infine, l'insufficienza respiratoria. Oggi sono disponibili farmaci – noti come correttori del CFTR - efficaci e approvati per il trattamento dei pazienti portatori della mutazione più diffusa (F508del) causa di fibrosi cistica. Tuttavia, non solo il recupero dell'attività



della proteina CFTR e della funzione polmonare in questi pazienti è incompleto (fino al 60-70% del normale), ma soggetti con mutazioni diverse e più rare non beneficiano di questi trattamenti. Il progetto vuole affrontare queste criticità sviluppando un peptide (cioè una piccola proteina) derivato dall'enzima PI3K $\gamma$  come nuovo farmaco per il trattamento della malattia polmonare utilizzabile nella maggioranza dei pazienti FC. L'obiettivo del progetto è dimostrare che il meccanismo d'azione del peptide può essere sfruttato sia per potenziare l'efficacia dei farmaci approvati per i pazienti F508del, sia per ripristinare direttamente la funzione del CFTR nei pazienti con mutazioni rare (nello specifico, quelle di classe III-IV), garantendo al contempo un effetto antinfiammatorio e broncodilatatore. Studi precedenti del gruppo di ricerca hanno mostrato che questo peptide è idoneo all'inalazione, una via di somministrazione non invasiva, e in grado di permanere nei polmoni senza causare particolari effetti collaterali. I risultati del progetto favoriranno quindi lo sviluppo di un nuovo farmaco orfano, oltre che contribuire alla comprensione della patogenesi della FC.

- **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.
- **GGP20115.** Le malattie determinate da mutazioni del DNA mitocondriale (mtDNA), note in generale come malattie mitocondriali, comprendono diversi sottotipi di patologie che pur rare se considerate individualmente, complessivamente risultano le più frequenti malattie genetiche nell'uomo. Possono colpire sia nell'infanzia che in età adulta: si va da forme lievi caratterizzate da un sintomo principale (cecità o sordità) a forme complesse, che interessano organi diversi con gravità crescente, che in certi casi possono compromettere significativamente l'aspettativa di vita. In 30 anni di studi ad oggi sono disponibili molte terapie potenziali; tuttavia, l'incapacità di generare modelli animali che riproducano fedelmente la malattia rappresenta un importante ostacolo per la sperimentazione di tali terapie nell'uomo. Questo è dovuto alla peculiarità del DNA mitocondriale (mtDNA), che a differenza di quello nucleare si trova all'interno dei mitocondri, le centrali energetiche della cellula. Il progetto ha l'ambizione di generare e validare un nuovo modello per la malattia mitocondriale, che non richiede l'utilizzo di animali in quanto sfrutta la tecnologia delle cellule staminali pluripotenti (hiPSCs): queste possono essere ottenute da cellule prelevate dai pazienti e, una volta poste in colture in vitro, possono essere indotte a sviluppare organi miniaturizzati (detti organoidi) che ritengono le medesime caratteristiche dei pazienti dai quali sono state isolate le cellule originarie. Questi mini-organismi riproducono le manifestazioni della malattia, permettendo quindi sia di studiare e comprendere i meccanismi patologici alla base delle manifestazioni cliniche della malattia, sia di fungere da modello per la sperimentazione di terapie. Questo nuovo modello di malattia permette di superare le limitazioni legate ai modelli animali di mutazioni del mtDNA e apre alla possibilità di disegnare terapie

personalizzate. Il progetto sarà focalizzato sulla sindrome MERRF (Mioclono, Epilessia, Fibre-Stracciate-Rosse), quale paradigma delle encefalomiopatie mitocondriali e il modello di malattia ottenuto sarà utilizzato per testare diverse strategie terapeutiche, sia basate su farmaci già esistenti che su nuove molecole e approcci di terapia genica.

- **GGP20128.** La malattia di Fabry è un disordine metabolico legato al cromosoma X, causato da mutazioni genetiche a carico del gene GLA, che è responsabile della produzione dell'enzima galattosidasi A (GLA). Quando l'enzima GLA è carente o malfunzionante, molecole chiamate glicosfingolipidi si accumulano all'interno delle cellule, in particolare nei lisosomi, quindi negli organi e tessuti, danneggiandoli. I primi sintomi insorgono precocemente durante l'infanzia (2 anni di vita) e l'adolescenza, con una progressiva insufficienza a carico di diversi organi dall'esito in molti casi fatale. Ad oggi l'unico trattamento disponibile è la terapia enzimatica sostitutiva (ERT), un approccio terapeutico in uso anche per altre patologie da accumulo lisosomiale che consiste nella somministrazione periodica dell'enzima carente prodotto artificialmente. Questa terapia ha però diverse limitazioni, come il costo molto elevato e lo sviluppo di anticorpi diretti contro l'enzima GLA artificiale che ne riducono significativamente l'efficacia terapeutica. Scopo di questo progetto è elaborare una nuova strategia terapeutica per la malattia di Fabry basata sulla correzione del gene GLA delle cellule del fegato, o epatociti, grazie alla tecnica dell'editing genetico: in questo modo il fegato verrebbe trasformato in una sorta di "bioreattore" in grado di produrre enzima funzionante che, rilasciato nella circolazione sanguigna, potrà raggiungere tutti gli organi ed esercitare la sua azione terapeutica. Per dimostrare l'efficacia del trattamento il gruppo di ricerca utilizzerà un modello murino della malattia di Fabry che ricapitola molto bene i segni e sintomi dei pazienti. Successivamente, la strategia sarà testata in cellule epatiche umane e infine in topi cosiddetti "chimerici", che hanno epatociti umani modificati nel loro fegato. Questi risultati saranno fondamentali per dimostrare la fattibilità di questa strategia terapeutica nell'uomo. Il progetto si basa su dati preliminari incoraggianti e i risultati potrebbero essere cruciali per supportare la sperimentazione di questo approccio nell'uomo e portare allo sviluppo di una potenziale terapia per la malattia di Fabry, riducendo notevolmente i costi e le limitazioni delle terapie ad oggi disponibili.
- **GGP20134.** Le malattie mitocondriali sono un gruppo vasto di malattie, la maggior parte delle quali è dovuta ad alterazioni del genoma dei mitocondri, noto come DNA mitocondriale (mtDNA). I mitocondri sono organelli deputati alla produzione di energia per la cellula e, per svolgere la loro funzione, sono dotati di un proprio patrimonio genetico (mtDNA) che codifica per diverse proteine mitocondriali. Il mantenimento della salute dei mitocondri è quindi essenziale per la sopravvivenza delle cellule del nostro corpo e le mutazioni del mtDNA portano alla compromissione della funzione mitocondriale e cellulare. È stato inoltre dimostrato che il danno mitocondriale attiva processi immunitari innati, cioè simili a quelli innescati per difendersi dalle infezioni virali, i quali implicano una risposta regolata dall'interferone. Il coinvolgimento delle risposte immunitarie e infiammatorie è un segno comune a molte malattie neurodegenerative: tuttavia, il ruolo dell'infiammazione nel sopprimere o aggravare l'evoluzione della patologia non è ancora chiaro. L'obiettivo del progetto è proprio quello di chiarire il legame tra mitocondri e infiammazione, utilizzando campioni biologici (sangue e fibroblasti) di un'ampia coorte di pazienti con malattie mitocondriali come modello di studio. Inoltre, i ricercatori propongono di sviluppare sia nuovi biomarcatori per seguire la storia naturale

della malattia, sia nuovi potenziali trattamenti basati sulla modulazione delle risposte infiammatorie associate alla neurodegenerazione, effettuando I test direttamente sulle cellule isolate dai pazienti.

- **GGP20135.** La sindrome di Nijmegen (NBS) è una rara malattia genetica caratterizzata da microcefalia, ritardo nella crescita, difetti dell'immunità e predisposizione allo sviluppo di tumori. È dovuta a mutazioni del gene NBS1, codificante per una proteina detta nibrina che è parte di un macchinario molecolare utilizzato dalla cellula per individuare i danni al DNA – per esempio rotture della doppia elica - e segnalarli per la riparazione. L'alterazione di questo meccanismo protettivo è tossica per le cellule, in particolare per quelle cerebrali (neuroni), anche se non è ancora stato chiarito perché proprio il sistema nervoso sia particolarmente colpito da questo difetto. Dai dati presenti in letteratura e dai risultati preliminari ottenuti, il gruppo di ricerca ha formulato un'ipotesi del tutto innovativa e cioè che NBS1 possa avere altre funzioni oltre a quelle finora conosciute: la proteina potrebbe essere importante nel regolare vie biochimiche essenziali per lo sviluppo del sistema nervoso. Questo progetto ha l'obiettivo di dimostrare questa ipotesi e di definire nuove funzioni del gene (e quindi della proteina) NBS1 nello sviluppo del sistema nervoso. Gli studi saranno condotti con modelli cellulari e animali della patologia. I risultati del progetto porteranno a un significativo avanzamento delle conoscenze sulle cause molecolari di questa patologia e delle sue manifestazioni, primo passo per poter disegnare, nel prossimo futuro, una valida e razionale strategia terapeutica per la sindrome di Nijmegen.
- **GGP20137.** La sindrome dell'X fragile è la forma più comune di disabilità intellettiva ereditaria e di autismo. È dovuta a mutazioni del gene FMR1 che determinano l'assenza della proteina “Fragile X Mental Retardation Protein” o più semplicemente FMRP. Ad oggi non esiste una cura per questa malattia, nonostante i numerosi studi clinici effettuati. Recentemente sono state individuate nuove strategie terapeutiche per diverse patologie basate sull'utilizzo di acidi nucleici, come ad esempio l'RNA messaggero. Nello specifico, l'RNA messaggero (mRNA) è normalmente presente nelle cellule dove svolge un ruolo fondamentale: è la molecola che permette di tradurre l'informazione genetica contenuta nel DNA (il genoma) in proteine funzionanti, le molecole che svolgono le diverse funzioni cellulari. La terapia a base di mRNA ha proprio lo scopo di sfruttare la funzione di questa molecola di portare alla produzione di una determinata proteina da parte della cellula, ad esempio quella assente a causa di una malattia genetica. Il progetto ha l'obiettivo di sfruttare questa tecnologia, sviluppata da un'azienda farmaceutica statunitense, per elaborare una nuova terapia per la sindrome dell'X fragile. La stessa azienda disegnerà e produrrà l'RNA messaggero idoneo alla produzione di proteina FMRP funzionante; successivamente, il gruppo di ricerca verificherà il funzionamento della molecola sia in cellule derivate da pazienti, sia nel modello animale di sindrome dell'X fragile. In particolare, l'mRNA sarà somministrato direttamente nel cervello del modello animale al fine di valutarne la sicurezza e i potenziali effetti benefici. Infine, in previsione di una sperimentazione sull'uomo, testerà nel modello animale la somministrazione intra-nasale dell'mRNA, un metodo di somministrazione generalmente più sicuro e scarsamente invasivo. Il progetto si basa su promettenti dati preliminari ottenuti dal gruppo di ricerca, che avvalorano l'ipotesi di una terapia basata sull'mRNA come trattamento innovativo della sindrome dell'X fragile.
- **GJC21015.** Il deficit di CDKL5 è una patologia genetica rara caratterizzata da encefalopatia epilettica farmacoresistente a esordio precoce, disturbi motori, cognitivi, visivi e autonomici. È causata da mutazioni nel gene CDKL5, localizzato sul cromosoma X, che si verificano con un'incidenza di 1 su

40.000 nuovi nati. Sebbene negli ultimi anni la ricerca abbia fatto grandi passi avanti, rimane ancora tanto da chiarire sul ruolo di CDKL5 nei neuroni, le cellule del sistema nervoso. Le crisi epilettiche di cui soffrono questi pazienti pongono l'accento sull'importanza di una corretta regolazione dei meccanismi di eccitazione e inibizione dell'attività neuronale. Tuttavia, mentre i meccanismi che regolano i processi di eccitazione dei neuroni sono piuttosto studiati, la funzione di CDKL5 nel regolare l'inibizione dell'attività neuronale è ancora poco indagata. Alcuni dati preliminari dimostrano che esiste un'interazione tra CDKL5 e InSyn1, una proteina coinvolta nella formazione delle sinapsi (punti di contatto tra due neuroni, tramite cui vengono trasmessi gli impulsi nervosi) inibitorie. In particolare, InSyn1 è in grado di regolare la funzione di un complesso proteico, chiamato DGC, che serve per la formazione di alcuni neuroni inibitori, fondamentali per "spegnere" e regolare l'eccitazione neuronale. Lo scopo del progetto di ricerca è studiare il ruolo del gene CDKL5 nei neuroni, inattivandone l'espressione in maniera artificiale in modelli murini, al fine di comprendere come questo influenzi la funzione di InSyn1 e DGC e, di conseguenza, l'inibizione dell'attività neuronale.

- **GJC21035.** Il deficit di AP4 è una sindrome rara, caratterizzata da grave disabilità intellettiva e paraplegia spastica progressiva. È dovuta a mutazioni di geni che codificano per proteine che nelle cellule formano un complesso denominato AP-4, la cui funzione non è stata ancora del tutto chiarita. Infatti, il meccanismo con cui le mutazioni in questi geni causano manifestazioni cliniche neurologiche così gravi è sconosciuto. Sulla base di esperimenti preliminari, questo progetto vuole verificare l'ipotesi per cui la mancanza di AP4 funzionante porti a difetti funzionali di una classe di proteine chiamate recettori sinaptici del glutammato, noti anche come recettori AMPA (AMPA). Questi sono fondamentali per la comunicazione fra neuroni, le cellule del cervello, nello specifico per il corretto funzionamento dei "circuiti elettrici" che sono alla base dell'attività cerebrale. Nei pazienti con deficit di AP-4 i recettori AMPA potrebbero non funzionare correttamente o non essere presenti in quantità adeguate: questo, a sua volta, causerebbe i difetti nelle funzioni neurologiche cognitive, di controllo dei muscoli, ecc. Nello specifico il progetto si focalizzerà sullo studio delle alterazioni degli AMPAR in neuroni modello privi di AP-4 funzionante, in particolare di un suo componente, AP-4E1; mutazioni di questa proteina causano nello specifico Paraplegia Spastica 51, autosomica recessiva. La ricerca sarà condotta utilizzando sia modelli cellulari in vitro, sia animali modello in cui il gene AP-4E1 è mutato, così da ricapitolare la patologia umana. I risultati di questo studio faranno luce sulle basi molecolari della sindrome da deficit di AP-4 e permetteranno di identificare nuovi potenziali bersagli terapeutici per lo sviluppo futuro di terapie.
- **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.

- **GJC21115.** L'ataxia spinocerebellare autosomica recessiva di tipo 4 (SCAR4) è una grave patologia del movimento, caratterizzata da perdita dell'equilibrio e della coordinazione, contrazioni muscolari ripetitive e spasmi. Tali sintomi derivano dalla morte delle cellule nervose del cervello che controllano i muscoli e, quindi, i movimenti. È causata da mutazioni nel gene VPS13D, la cui funzione è ancora poco nota. Questo progetto ha l'obiettivo di indagare le caratteristiche di VPS13D e di svelarne la funzione, utilizzando come modelli di studio cellule nervose coltivate in laboratorio che presentano la mutazione. L'ipotesi, sulla base di dati preliminari, è che come diversi membri della famiglia di geni VPS13, anche VPS13D abbia un ruolo fondamentale nel trasporto dei lipidi all'interno dei diversi compartimenti cellulari. Inoltre, recenti studi specifici sul gene VPS13D indicano che le sue mutazioni sono associate ad alterazioni dei mitocondri, le centrali energetiche delle cellule che, se danneggiati, portano a conseguenze gravi soprattutto per le cellule del cervello. Obiettivo di questo progetto è capire come VPS13D contribuisca all'integrità dei mitocondri e al loro funzionamento, e a come essi si modifichino quando VPS13D viene mutato o rimosso. Nello specifico, verrà valutato il ruolo di VPS13D nei processi di scambio dei lipidi per identificare le strutture e gli organelli cellulari coinvolti in questo processo. Le informazioni generate da questi studi faranno luce sulla funzione di VPS13D e su come le mutazioni a carico di questo gene innescano i meccanismi patologici che danneggiano le cellule nervose, generando la malattia SCAR4.
- **GJC21152.** Ereditiamo ognuno dei nostri geni in due copie, una materna e l'altra paterna. Di solito le nostre cellule utilizzano equamente entrambe le copie, ma ci sono alcune eccezioni chiamate geni "imprinted". Sebbene tali geni siano presenti in duplice copia, solo una di esse è funzionale, mentre l'altra viene stabilmente spenta. La scelta di quale delle due copie venga disattivata dipende dalla sua origine. Ma come fanno le nostre cellule a sapere quale genitore ci ha trasmesso un dato gene? Le cellule possono capirlo grazie a una marcatura chimica - una sorta di etichetta - che viene aggiunta sui geni dai nostri genitori prima che vengano tramandati a noi. Questa marcatura genica è detta "epigenetica", in quanto porta con sé un'informazione sui geni. I geni "imprinted" sono critici per il corretto sviluppo fetale. Esistono infatti alcune malattie rare causate da un'anomala marcatura dei geni "imprinted". Per esempio, bambini nati con la sindrome di Beckwith-Wiedemann (WBS) o di Silver-Russel (SRS) non presentano la corretta marcatura di un loro gene chiave e, di conseguenza, sviluppano organi rispettivamente troppo grandi o troppo piccoli. Tali sindromi sono molto difficili da diagnosticare e curare, perché non sappiamo come funzionino i geni "imprinted". Gli scienziati devono quindi scoprire le molecole che si attaccano e marcano i geni. In questo progetto, verranno testati più di 3000 geni ancora inesplorati e la cui funzione è ignota. È ipotizzabile che alcuni di questi geni siano coinvolti in entrambe le malattie poiché diversi gruppi di ricerca ne hanno identificato uno di recente. A tale scopo, verrà utilizzata la tecnologia CRISPR che consente di testare tutti i geni in parallelo e determinare quali giochino un ruolo importante nello sviluppo delle sindromi di WBS e SRS. L'obiettivo è quello di scoprire nuove molecole in grado di assicurare che la marcatura materna o paterna si attacchi ai geni e venga correttamente interpretata.

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.

<b>Anno</b>	<b>Mese</b>	<b>Commessa</b>	<b>_Erogazione</b>
2022	set	GGP20070	35.002,00
2022	set	GGP20105	42.000,00
2022	giu	GGP20134	39.640,00
2022	giu	GJC21015	51.905,00
2022	giu	GJC21044	45.454,50
2022	set	GGP20008	42.200,00
2022	set	GGP20021	67.002,70
2022	set	GGP20024	32.316,00
2022	set	GGP20046	35.300,00
2022	set	GGP20063	37.400,00
2022	set	GGP20065	33.000,00
2022	set	GGP20073	34.000,00
2022	set	GGP20115	30.800,00
2022	set	GGP20128	30.085,00
2022	set	GGP20135	32.250,00
2022	set	GJC21035	38.460,00
2022	set	GJC21115	62.563,64
2022	set	GJC21152	124.137,00
2022	lug	GGP20016	33.250,00
2022	lug	GGP20047	38.610,00
2022	lug	GGP20071	26.180,00
2022	lug	GGP20079	32.250,00
2022	ott	GGP20137	34.970,00
		<b>Totale</b>	978.775,84

**Roma, 01/12/2023**

Firma del legale rappresentante o suo delegato

(Dott.ssa Francesca Pasinelli)