

Malattie genetiche, a chi vanno i 5,27 mln Telethon

Di Lorenzo Sorrentino

Fondazione Telethon assegna 5,27 milioni di euro alla ricerca di eccellenza sulle malattie genetiche rare. Una cifra considerevole, raccolta grazie alla generosità dei donatori italiani, che finanzierà 35 diversi progetti in tutta Italia.

L'annuncio dei vincitori del primo round del bando, aperto a ricercatori attivi sull'intero territorio nazionale, è avvenuto a ridosso di una ricorrenza importante: il 28 febbraio è infatti la Giornata mondiale delle malattie rare.

“Il finanziamento della ricerca rappresenta il cuore delle nostre attività – ha commentato Francesca Pasinelli, direttore generale di Fondazione Telethon – per questo cerchiamo continuamente di migliorare i processi di valutazione della ricerca. È il solo modo di assicurare che i fondi raccolti siano investiti correttamente, finanziando scienziati che rappresentano l'eccellenza nel proprio ambito. L'obiettivo – prosegue Pasinelli – è garantire l'avanzamento della ricerca sulle malattie genetiche rare. Abbiamo potuto finanziare tutti i progetti considerati meritevoli dalla commissione di valutazione, il che conferma la validità della formula multi-round che abbiamo scelto di utilizzare”.

La valutazione dei progetti

La valutazione si è conclusa alla fine del 2022 ed è stata affidata a una commissione scientifica formata da 28 scienziati, in gran parte stranieri, attivi in prestigiosi istituti internazionali. Una quota significativa delle risorse finanzierà progetti che indagheranno i meccanismi ancora ignoti, o chiariti solo in parte, di malattie genetiche tuttora prive di un trattamento specifico. Fra quelli finanziati, figurano però anche progetti già focalizzati su potenziali approcci terapeutici. Tra le malattie oggetto di studio, sindromi molto rare come quella di Pitt-Hopkins o di Catel-Mankze, accanto a patologie più note e studiate, come quella di Huntington o la distrofia muscolare di Duchenne, ma anche forme rare ed ereditarie di malattie ad alta diffusione come l'Alzheimer.

L'obiettivo della Fondazione è garantire un sostegno costante alla ricerca. Nei prossimi giorni si avvierà il secondo round del bando, con l'assegnazione di una nuova tranches di fondi per la prossima estate. La nuova modalità multi-round di finanziamento offre ai ricercatori ben quattro occasioni nell'arco di tre anni per presentare i propri progetti, eventualmente rivisti alla luce dei commenti della commissione in caso di valutazione negativa. Sono dieci le regioni coinvolte.

Emilia-Romagna

Per l'Emilia-Romagna, il team di Serena Carra dell'Università di Modena e Reggio-Emilia indagherà i meccanismi patogenici causati da mutazioni da HSPB3, la proteina coinvolta durante lo sviluppo nel

processo di differenziamento delle cellule muscolari e dei neuroni motori. La proteina rappresenta per questo un potenziale bersaglio terapeutico per patologie neuromuscolari come la malattia di Charcot-Marie-Tooth.

Friuli-Venezia Giulia

Alessandra Corazza e il suo team dell'Università degli Studi di Udine studieranno la malattia ereditaria rara amiloidosi ATTR, nonché il meccanismo molecolare alla base del suo sviluppo. Una nuova tecnica, chiamata Rheo-NMR, aiuterà a comprendere il ruolo combinato delle forze meccaniche, presenti anche nel cuore, e del taglio enzimatico delle proteine. Il Friuli-Venezia Giulia vedrà in campo anche il Sissa – la Scuola Internazionale Superiore di Studi Avanzati di Trieste, con Antonello Mallamaci, che guiderà il suo gruppo nello studio della sindrome di FOXP1. Si tratta di una patologia genetica rara che porta a complessi quadri neuropatologici. L'intenzione del gruppo è quella di sviluppare dei farmaci che assicurino una persistente correzione dei livelli di attività di FOXP1 nel sistema nervoso centrale, verificando il loro effetto sull'attività delle cellule nervose.

Lazio

Per il Lazio, è stata premiata la proposta di Gianluca Canettieri della Sapienza Università di Roma, che studierà la DM2, distrofia miotonica 2, una malattia genetica che colpisce principalmente il muscolo scheletrico. Gli studi cercheranno di chiarire se la riduzione di poliammine causi una compromissione della funzione muscolare.

Liguria

Sono ben 4 i progetti liguri che saranno sovvenzionati. Il gruppo di Fabio Benfenati dell'IIT di Genova (Istituto Italiano di Tecnologia) studierà la retinite pigmentosa, malattia genetica finora priva di valide soluzioni terapeutiche. La molecola Ziapina – dopo i primi promettenti risultati – sarà valutata in un modello sperimentale della patologia. Michael Pusch del Cnr di Genova si concentrerà insieme al suo team sullo studio di nuove varianti dei geni CLC, ai quali sono correlati diversi meccanismi patologici implicati in forme di disabilità intellettive. La sindrome di Catel-Manzke sarà invece oggetto degli studi di Michela Tonetti dell'Università degli Studi di Genova. È una malattia genetica molto rara, caratterizzata da malformazioni alla bocca e alla mascella. Il gruppo di ricerca si focalizzerà sul ruolo del gene TGDS per capire quali sono le alterazioni che portano alla sindrome. Valter Tucci – ancora dall'IIT di Genova – studierà la sindrome di Prader-Willi (PWS), una malattia genetica del neurosviluppo che causa sintomi gravi, quali iperfagia, obesità e disturbi del ritmo sonno-veglia. L'obiettivo, in questo caso, sarà quello di verificare l'efficacia di una terapia genica per questa patologia.

Lombardia

Ben rappresentata la Lombardia. Il gruppo di Massimo Alessio dell'Università Vita-Salute San Raffaele si dedicherà all'aceruloplasminemia, malattia genetica ultra rara che causa accumulo di ferro nel cervello portando a neurodegenerazione. La ricerca è tesa a definire il meccanismo patologico precoce che potrebbe indicare nuove strategie terapeutiche. Dell'Università Vita-Salute San Raffaele è anche Giorgio Nevio Casari, che si occuperà della SPG7, la paraplegia spastica ereditaria di tipo 7, una malattia genetica neurologica rara, con lo finalità di cercare candidati farmaci capaci di ripristinare l'attività corretta. Il team di Maurizio D'Antonio, sempre del San Raffaele, studierà la malattia di Charcot-Marie-Tooth tipo 1B, una neuropatia ereditaria i cui meccanismi molecolari sono ancora poco conosciuti e per cui non esiste un trattamento efficace. La ricerca si propone di verificare come nuove molecole farmacologiche possano migliorare l'esito della malattia con l'obiettivo finale di trattare le neuropatie ereditarie.

Anna Maria Cariboni dell'Università degli Studi di Milano valuterà invece il ruolo biologico delle mutazioni del gene Natural Killer Triggering Receptor (NKTR), che sono state identificate in pazienti con una sindrome caratterizzata principalmente da malformazioni craniofacciali. Il gruppo di Diego Maria Fornasari dell'Università degli Studi di Milano approfondirà gli studi sulla sindrome da ipoventilazione centrale congenita (CCHS), una malattia neurologica neonatale rara caratterizzata da un difetto del controllo della respirazione da parte del Sistema Nervoso durante il sonno. La ricerca consentirà di valutare se PHOX2B-AS1 possa essere identificato come nuovo bersaglio terapeutico per il trattamento di questa patologia.

Thomas Vaccari dell'Università degli Studi di Milano e il suo gruppo utilizzeranno il moscerino della frutta *Drosophila Melanogaster* per studiare lo sviluppo di un tipo di miopatia viscerale, una malattia congenita rara caratterizzata dalla mancanza di contrazione dei muscoli viscerali, per individuare possibili trattamenti per questa patologia. Marta Valenza dell'Università degli Studi di Milano si dedicherà alla malattia di Huntington, una rara malattia ereditaria degenerativa del cervello causata da una mutazione in un singolo gene e caratterizzata da disturbi motori, comportamentali e cognitivi, che compaiono nell'età adulta. L'obiettivo di questo progetto sarà convalidare le strategie basate sul colesterolo come opzione terapeutica preventiva, ma anche identificare nuovi e precoci bersagli di intervento prima dell'inizio della neurodegenerazione.

Roberta Besio dell'Università degli Studi di Pavia si concentrerà sull'Osteogenesi Imperfetta (OI), una rara malattia scheletrica senza cura, caratterizzata da fragilità ossea e fratture e causata da difetti in oltre 20 proteine necessarie alla sintesi del collagene. Il gruppo di lavoro cercherà di identificare un bersaglio farmacologico per la forma di OI causata da mutazioni nel canale cationico intracellulare trimerico B (TRIC-B), un canale del potassio presente nella membrana sul reticolo endoplasmatico che modula il flusso di calcio.

Andrea Mazzanti e il suo team dell'Università degli Studi di Pavia studieranno la sindrome di Timothy, una malattia genetica cardiaca rara causata da una mutazione a livello del DNA che aumenta la concentrazione di ioni calcio nel cuore, che sono essenziali per un corretto funzionamento elettrico e meccanico del muscolo cardiaco. L'obiettivo è dimostrare l'efficacia di due nuovi approcci terapeutici innovativi, aprendo la strada per portare tali terapie alla clinica.

Carlo Sala del CNR di Neuroscienze e di Ricerca Genetica e Biomedica si concentrerà nel comprendere appieno la funzione del TCF20 nelle formazioni delle sinapsi e del circuito neuronale, le cui alterazioni sono la principale causa di disabilità intellettiva e autismo. Il progetto del team mira a rivelare nuovi

potenziali bersagli terapeutici per lo sviluppo di terapie in pazienti portatori di delezioni/mutazioni del TCF20 associate a grave disabilità intellettiva e ASD.

Focus principale del progetto guidato di Elisa Di Pasquale del CNR di Neuroscienze e di Ricerca Genetica e Biomedica è la cardiomiopatia LMNA-dipendente (LMNA-CMP), una forma ereditaria di cardiomiopatia – malattia del muscolo cardiaco – causata da mutazioni nel gene della Lamina A/C (LMNA). L'obiettivo principale di questa ricerca è determinare se la Lamina A/C possa avere ruoli distinti nei diversi sottotipi di cardiomiociti che compongono il miocardio e verificare se queste funzioni distinte possano essere alla base della manifestazione eterogenea della malattia.

Piemonte

Fra i progetti piemontesi, tre sono stati ritenuti meritevoli di finanziamento. Enrica Boda dell'Istituto di Neuroscienze Cavalieri Ottolenghi (NICO – Università di Torino) studierà la microcefalia primaria autosomica recessiva 17 (MCPH17), una microcefalia congenita causata da mutazioni nel gene CIT. I pazienti che raggiungono le età più avanzate mostrano epilessia e disabilità intellettiva. Il team di ricerca si propone indagare il contributo delle alterazioni della sostanza bianca nella patologia e proporre una nuova opzione terapeutica per i pazienti con MCPH17.

Deborah Chiabrando dell'Università degli Studi di Torino cercherà di identificare il meccanismo responsabile della degenerazione dei neuroni sensoriali nell'atassia del cordone posteriore e retinite pigmentosa (PCARP), una malattia genetica rara caratterizzata da atassia, mancata percezione del dolore e perdita della visione, per identificare un bersaglio terapeutico per questa grave patologia.

Armando Genazzani dell'Università del Piemonte Orientale si concentrerà sulla miopatia con aggregati tubulari, una malattia ereditaria ultra-rara che si manifesta principalmente con debolezza muscolare accompagnata da crampi dolorosi a cui possono essere associati disturbi della coagulazione che possono portare a importanti sanguinamenti. Fine ultimo di questo studio è colmare le lacune nella conoscenza della storia naturale della malattia e comprendere i meccanismi alla base dei sintomi per poter affinare gli strumenti terapeutici ipotizzati sino ad ora e portare in sperimentazione clinica un farmaco che possa andare a ristabilire il corretto funzionamento muscolare e piastrinico.

Toscana

Per la Toscana, Francesco De Logu dell'Università degli Studi di Firenze si dedicherà alla sindrome del dolore episodico familiare (FEPS), un disturbo genetico raro che riguarda il sistema nervoso periferico (i nervi), caratterizzato da dolore intenso, diffuso ed episodico. È stato evidenziato che una mutazione del gene TRPA1 sia la causa della FEPS. Il team si propone di studiare i meccanismi cellulari e molecolari che producono gli attacchi dolorosi e di identificare i bersagli farmacologici per curare gli eccessi di dolore caratteristici della FEPS.

Michela Ori dell'Università degli Studi di Pisa si propone di riprodurre nel pesciolino zebrafish mutazioni specifiche identificate nel gene TCF4 in pazienti affetti da sindrome di Pitt-Hopkins. Il progetto contribuirà a studiare aspetti ancora non conosciuti della patologia e del ruolo del gene TCF4,

accelerando l'identificazione di nuovi interventi terapeutici per i pazienti nell'ottica della medicina personalizzata.

Umbria

Per l'Umbria, Loredana Bury dell'Università degli Studi di Perugia studierà la tromboastenia di Glanzmann, una rara ma grave malattia emorragica in cui le piastrine non sono in grado di esercitare la loro funzione emostatica. Il team proverà a svelare i meccanismi molecolari coinvolti in questo processo al fine di identificare potenziali bersagli terapeutici di questa complicanza potenzialmente letale.

Paolo Gresele e il suo team dell'Università degli Studi di Perugia studieranno i disordini emorragici ereditari, malattie genetiche che si manifestano clinicamente con emorragie talvolta gravi e che peggiorano la qualità di vita dei pazienti, per ampliare le conoscenze attuali sul difetto del recettore del trombositano migliorandone la diagnosi e valutando il potenziale impatto delle mutazioni sulle cellule endoteliali.

Francesca Fallarino dell'Università degli Studi di Perugia si dedicherà all'emofilia A (HA), una malattia emorragica causata da mutazioni del gene F8, per svelare nuovi modi per regolare la tolleranza immunitaria nelle terapie del fattore VIII di nuova generazione, sfruttando strumenti innovativi e modelli preclinici in vivo sviluppati in precedenza dal team.

Veneto

Per il Veneto, Letizia Mariotti del CNR, Istituto di Neuroscienze di Padova, lavorerà sulla forma familiare rara del morbo di Alzheimer e, in particolare, sulla ricerca di potenziali strategie terapeutiche per il trattamento della perdita della capacità di riconoscere la propria posizione nello spazio, data dalla degenerazione dei circuiti ippocampali.

Bert Blaauw dell'Istituto Veneto di Medicina Molecolare (VIMM) e il suo team lavoreranno sulla distrofia muscolare di Duchenne (DMD), causata dall'assenza della proteina distrofina, espressa principalmente nei muscoli scheletrici, malattia che ad oggi rimane incurabile. Lo studio sarà diretto all'individuazione di nuovi biomarcatori che aiuteranno la valutazione delle sperimentazioni cliniche, offrendo nuovi criteri di valutazione, oltre che una migliore individuazione dei pazienti da reclutare per le sperimentazioni cliniche.

Vanina Romanello dell'Istituto Veneto di Medicina Molecolare (VIMM) studierà la sindrome di Zellweger (ZSD), una malattia ereditaria rara che comporta la perdita di funzioni essenziali del metabolismo, causando degenerazione in diversi organi del corpo, come dismorfismi craniofacciali, anomalie neurologiche, epatiche e renali. Il gruppo indagherà la disfunzione dei perossisomi nel muscolo scheletrico come possibile causa di alterazioni metaboliche sistemiche che contribuiscono allo sviluppo della malattia.

Paolo Bernardi dell'Università degli Studi di Verona intende stabilire la farmacodinamica e l'efficacia di alcune molecole, chiamate triazoli, precedentemente sviluppati dallo stesso team, che potrebbe portare

a un trattamento delle distrofie muscolari e stimolare studio e applicazione della “terapia mitocondriale” ad altre malattie in cui i mitocondri sono parte del meccanismo di insorgenza.

Daniele Guardavaccaro dell’Università degli Studi di Verona studierà la sindrome di Joubert (JS), una rara malattia genetica che colpisce neonati e bambini, e caratterizzata da difetti del cervelletto, sintomi neurologici e anomalie dello scheletro, dei reni e della retina. L’obiettivo generale di questo progetto è studiare i meccanismi molecolari alla base della sindrome di Joubert-22 (JBTS22). Questi risultati saranno importanti per identificare nuovi potenziali farmaci per questa malattia.

Campania

In Campania, Il team guidato da Antonio Baldini dell’Università Federico II di Napoli si concentrerà sulla sindrome di DiGeorge, caratterizzata da diverse malformazioni congenite: in particolare studierà il ruolo di uno dei geni causativi noti, Tbx1, che normalmente regola lo sviluppo dell’apparato faringeo, una struttura embrionale dalla quale si sviluppano molti organi come gran parte del cuore, timo, paratiroidi, muscoli e altri tessuti craniofacciali,.

Sempre all’Università Federico II di Napoli lavora Monica Dentice, che studierà la distrofia muscolare di Duchenne (DMD), per la quale ad oggi non esiste ancora una cura definitiva. L’ipotesi è che un aumento dell’attività di un particolare gene, SIRT6, porti a una riduzione dei livelli di ormone tiroideo nel muscolo, peggiorando la progressione della malattia. L’obiettivo del progetto è valutare il potenziale farmacologico degli se inibitori del gene SIRT6 I nel trattamento della DMD.

Alessandro Fraldi del CEINGE Biotecnologie Avanzate Franco Salvatore di Napoli si concentrerà sulla malattia di Sanfilippo, una malattia ereditaria caratterizzata da un grave coinvolgimento cerebrale e attualmente incurabile. In particolare, studiando in particolare il ruolo dell’accumulo di proteine malfunzionanti in questa patologia. I risultati di questo progetto potrebbero portare all’identificazione di nuovi meccanismi della malattia, aprendo così nuove strade per il suo trattamento.

[Malattie genetiche, a chi vanno i 5,27 mln Telethon \(fortuneita.com\)](https://fortuneita.com)



The image shows a screenshot of a news article from Fortune Health. The article is titled "Malattie genetiche, a chi vanno i 5,27 mln Telethon" and is written by Lorenzo Sorrentino, dated February 24, 2023. The main image features a person in a white lab coat and blue gloves holding a sign that says "RARE DISEASES". Below the image, the text states: "Fondazione Telethon assegna 5,27 milioni di euro alla ricerca di eccellenza sulle malattie genetiche rare. Una cifra considerevole, raccolta grazie alla generosità dei donatori italiani, che finanzia 35 diversi progetti in tutta Italia." It also mentions that the announcement of the winners of the first round of the band, open to researchers active on the entire national territory, took place on February 28, 2023, during the "Giornata mondiale delle malattie rare".