

Bando Telethon - Cariplo 2022: progetti finanziati in Lombardia

Antonella Forlino dell'Università degli Studi di Pavia si occuperà di **Osteogenesi Imperfetta (OI)**, una malattia rara che causa una riduzione della massa ossea, indagando il ruolo di una proteina chiamata SUCO (SUN Domain-Containing Ossification factor) durante l'osteoblastogenesi, un evento cruciale per lo sviluppo delle ossa. La formazione dello scheletro, necessario sia per il movimento che per proteggere gli organi interni, richiede infatti l'attività accoppiata di due tipi di cellule: gli osteoblasti, che formano l'osso, e gli osteoclasti, che lo riassorbono. Il gruppo di studio indagherà il ruolo della proteina SUCO nella formazione dell'osso, con modelli sia *in vitro*, sia *in vivo*, contribuendo alla comprensione dei meccanismi patologici di una nuova forma di OI. Dallo studio si vorrebbe identificare un nuovo potenziale bersaglio per trattamenti innovativi e fornire un modello animale unico per future terapie.

Patrizia D'Adamo dell'Università Vita-Salute San Raffaele e **Fabrizia Claudia Guarneri del Consiglio Nazionale delle Ricerche – CNR** studieranno la **Disabilità Intellettiva**, una malattia pediatrica ad alto impatto medico e sociale. La disabilità intellettiva, come altri disturbi del neurosviluppo, è caratterizzata da alterazioni dello sviluppo delle sinapsi, i punti di contatto funzionale tra due cellule nervose, suggerendo che queste anomalie siano un segno distintivo comune per i disturbi che includono deficit nella cognizione e nell'elaborazione delle informazioni. L'obiettivo principale del progetto è la definizione del ruolo del gene WASHC4, uno dei geni responsabili della disabilità intellettiva. L'obiettivo è di identificare, all'interno della cascata proteica interessata dalla mancanza del gene WASHC4, nuovi attori molecolari che potrebbero essere sfruttati per future terapie.

Emanuele Azzoni dell'Università di Milano Bicocca si occuperà di **Leucemia Mielomonocitica Giovanile**, un tumore infantile particolarmente raro, per il quale attualmente l'unico trattamento disponibile è il trapianto di cellule staminali ematopoietiche, che tuttavia riesce a curare solo la metà dei pazienti. Lo studio si concentrerà sull'analisi di due geni che si pensa siano coinvolti in meccanismi di risposta allo stress cellulare, che si traduce in una eccessiva infiammazione, condizione che quando persiste può alimentare il tumore. Gli studi verranno condotti dapprima in modelli cellulari *in vitro* e poi *in vivo*, con l'obiettivo di favorire lo sviluppo di nuove possibilità terapeutiche per il trattamento di questa patologia.

Chiara Verpelli del Consiglio Nazionale delle Ricerche – CNR e **Luca Colnaghi dell'Università Vita-Salute San Raffaele** studieranno un **disturbo dello sviluppo neurologico regressivo raro chiamato NEDAMSS**, caratterizzato da compromissione motoria, perdita del linguaggio e convulsioni. Questa patologia è causata dalla mutazione di un gene che produce la proteina IRF2BPL, la cui struttura, funzione e regolazione non sono però ancora ben caratterizzate. Questa ricerca, attraverso una combinazione di molteplici approcci molecolari e cellulari, farà luce sui meccanismi molecolari alla base del NEDAMSS correlato a IRF2BPL, portando potenzialmente a identificare nuovi bersagli terapeutici e composti farmacologici utili per questa malattia che attualmente non ha alcun trattamento efficace.

Jens Geginat dell'Università degli Studi di Milano e **Chiara Vasco della Fondazione Istituto Nazionale di Genetica Molecolare (INGM)** studieranno il **Lupus Eritematoso Cutaneo**, una malattia autoimmune in cui la pelle viene attaccata dal sistema immunitario. Nei pazienti affetti da questa patologia i linfociti B, anticorpi che possono proteggerci dalle infezioni di agenti patogeni, reagiscono contro le strutture del nostro stesso corpo, inducendo danni tissutali e malattie autoimmuni. Lo studio si concentrerà su un recettore presente sulla superficie dei linfociti B, chiamato LILRA1, valutandone il ruolo nell'attivazione dei linfociti B nella produzione di autoanticorpi e nel Lupus Eritematoso Cutaneo, per capire se questo recettore potrà rappresentare un futuro bersaglio molecolare per il suo trattamento.

Ivan De Curtis dell' Università Vita-Salute San Raffaele si dedicherà allo studio dell'**Autismo e dei disturbi dello spettro autistico**, per indagare il ruolo della proteina TANC2, che risulta mutata in pazienti con disturbi quali autismo, schizofrenia e altre forme di disabilità intellettiva. La mutazione dei geni che codificano le proteine che, se alterate, causano una compromissione della trasmissione dei segnali elettrici tra neuroni, che si traduce nel disturbo neuropsichiatrico. L'obiettivo dello studio è analizzare sperimentalmente le proteine mutate nei neuroni di questi pazienti, studiandone gli effetti sull'organizzazione sinaptica, per chiarire importanti aspetti della struttura di TANC2 rilevanti per la sua funzione e identificare alcuni dei difetti sinaptici che contribuiscono allo sviluppo dei disturbi neuropsichiatrici.

Elisa Di Pasquale del Consiglio Nazionale per le Ricerche - CNR di IRCCS Istituto Clinico Humanitas, e **Marco Rasponi del Politecnico di Milano** si dedicheranno alla **cardiomiopatia lamina-dipendente**, una malattia genetica rara causata da mutazioni delle proteine Lamina A e C (Lamina A/C). I soggetti affetti presentano diverse disfunzioni cardiache, che si manifestano senza una chiara correlazione tra il genotipo (l'alterazione specifica a livello del DNA) e il fenotipo (la manifestazione clinica), con severità e progressione della malattia che mostrano una marcata variabilità tra individui. Lo studio si propone di indagare il ruolo della proteina MLIP in questa patologia, che potrebbe contribuire alla variabilità clinica tipicamente osservata nei pazienti. Attraverso tecnologie all'avanguardia, precisamente cellule staminali pluripotenti indotte, sistemi di gene-editing e organi-su-chip, per sviluppare modelli cardiaci avanzati in vitro, verranno indagati i meccanismi che controllano la manifestazione dei sintomi con l'obiettivo, a lungo termine, di migliorare la gestione e la cura dei pazienti.

Valentina Massa e Alessandro Fantin dell'Università degli Studi di Milano si occuperanno della **sindrome di Cornelia de Lange (CdLS)**, una malattia genetica rara che colpisce quasi tutti gli organi e, in particolare, causa deficit cognitivo e i disturbi comportamentali. In questo progetto, verrà realizzato un modello semplificato di cervelletto in 3D, con il quale studiare un gene chiamato MAU2, consentendo un'analisi approfondita degli effetti delle mutazioni che causano la sindrome di Cornelia de Lange durante lo sviluppo di quest'organo. Inoltre, verrà valutata l'importanza di MAU2 per lo sviluppo del sistema nervoso centrale dei vertebrati in un modello *in vivo*.

Luca Ferrari dell'Università degli Studi di Milano e Chiara Bellocchi della Fondazione IRCCS Ca' Granda - Ospedale Maggiore Policlinico studieranno la **Sclerosi Sistemica (SSc)**, una rara malattia autoimmune che colpisce i vasi sanguigni, la pelle e molteplici organi interni con lo sviluppo di fibrosi, ossia l'anomala formazione di tessuto connettivo-fibroso. La SSc è una malattia multifattoriale, in cui i fattori ambientali, come l'esposizione a inquinanti atmosferici, agiscono insieme alla predisposizione genetica, che da sola non porterebbe all'insorgenza della malattia. Verrà proposto come nuovo biomarcatore lo stato di metilazione dei retrovirus endogeni umani (HERV), che sono direttamente influenzati dall'ambiente e fortemente implicati nella modulazione delle risposte infiammatorie e immunitarie, entrambi meccanismi alla base della patogenesi della SSc. Lo studio permetterà di comprendere la causa della patologia, con conseguenti ricadute in ambito di medicina preventiva, e fornirà l'esempio di un approccio metodologico per lo studio e la comprensione dei meccanismi alla base delle malattie multifattoriali.

Matteo Fossati e Michela Matteoli, di IRCCS Istituto Clinico Humanitas e Humanitas University studieranno la **sindrome di West**, una forma di epilessia infantile che si può manifestare subito dopo la nascita e per la quale i trattamenti con farmaci antiepilettici sono spesso inefficaci. La ricerca si concentrerà sullo studio di un gene con funzione ignota, chiamato KLHL17, la cui perdita è stata associata ad una corte di pazienti con sindrome di West, attraverso tecnologie avanzate di proteomica e genetica per investigarne la funzione a livello molecolare nel cervello. I risultati contribuiranno a rivelare nuovi meccanismi patogenetici alla base della patologia, per offrire nuove prospettive terapeutiche per questa terribile malattia dell'infanzia.

Raffaele Badolato dell'Università degli Studi di Brescia e **Eleonora Gambineri** dell'Università degli Studi di Firenze si occuperanno di immunodeficienze primitive, quale la **sindrome da iper-IgE (HIES)**, un ampio gruppo di malattie congenite che causano un malfunzionamento del sistema immunitario. Uno dei sintomi principali delle immunodeficienze è la suscettibilità alle infezioni, che rappresenta un importante criterio diagnostico, insieme all'indagine genetica e ad altri test specifici. Ci sono diversi geni la cui mutazione può causare HIES, tra cui STAT1, STAT3 e ZNF341, fattori di trascrizione che regolano molti aspetti dell'immunità cellulare, della proliferazione, dell'apoptosi e del differenziamento. Grazie al coinvolgimento di pazienti con HIES o patologie correlate, si potrebbero identificare ulteriori geni causa di IP. Complessivamente, i risultati di questo studio forniranno nuove informazioni sulla comprensione generale di HIES e disturbi correlati, portando all'identificazione di fattori di rischio e biomarcatori utili per progettare nuove misure terapeutiche.

Pietro Roversi del Consiglio Nazionale delle Ricerche – CNR e **Ferdinando Fiumara** dell'Università degli Studi di Torino studieranno **dieci proteine difettose**, facenti parte di un gruppo di cui ad oggi si sa poco o addirittura nulla, chiamate "Proteine T-dark". In particolare, negli esseri viventi esiste in ogni cellula una macchina molto efficiente che trattiene qualsiasi proteina che non abbia completato la maturazione, rilasciandola soltanto quando ha raggiunto la forma e funzione corretta. In alcuni individui, nati con delle mutazioni nel DNA che provocano un difetto in una proteina senza tuttavia abolirne totalmente la funzionalità, questo controllo di qualità può bloccare le proteine difettose all'interno della cellula, causando conseguenze gravi per l'organismo. Lo studio vuole analizzare la possibilità di rendere il controllo di qualità meno severo, fornendo il razionale per un approccio farmacologico in grado di renderlo più tollerante ai difetti di proteine mutate, gettando le basi per una possibile terapia di una vasta gamma di malattie rare.