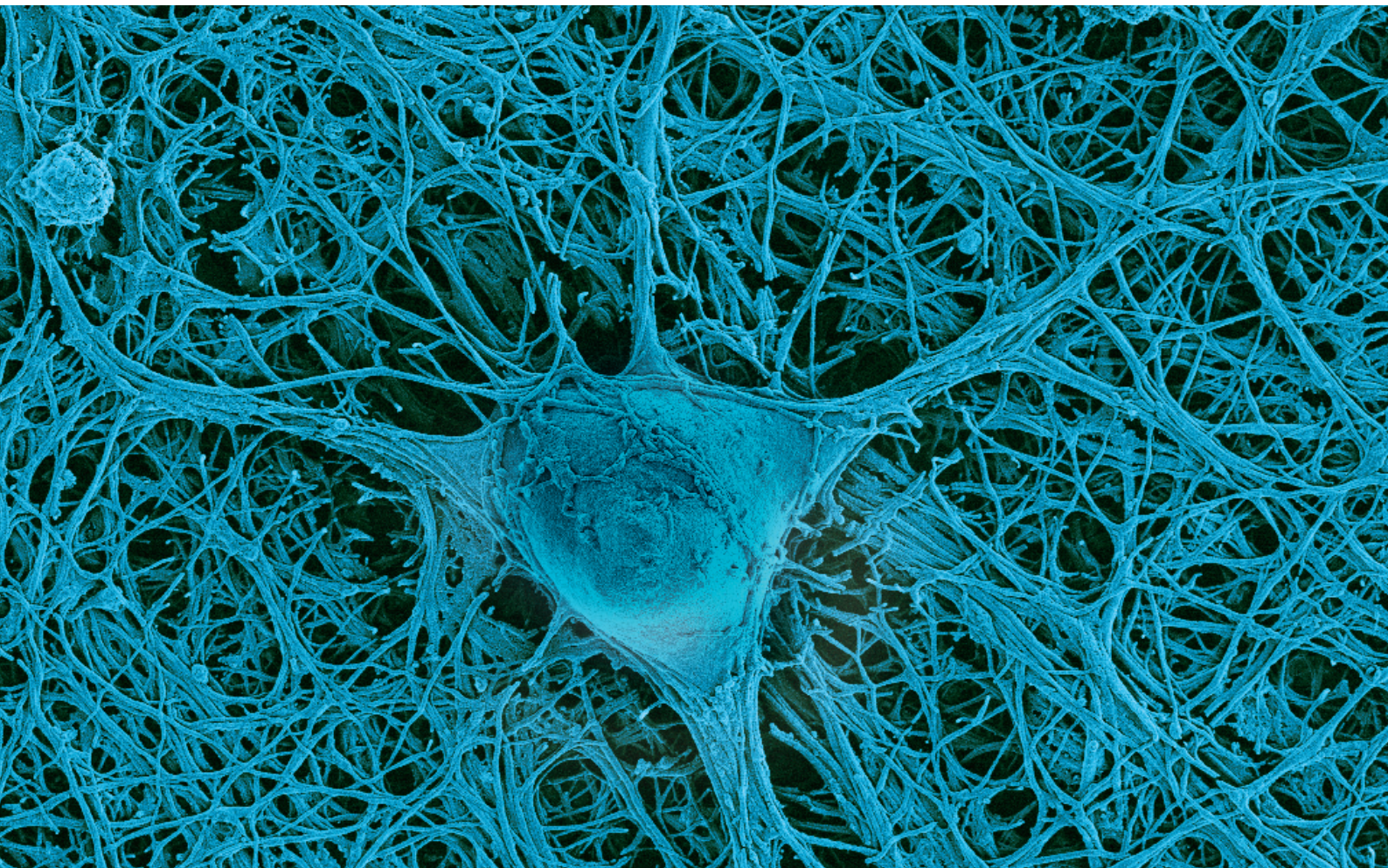
AriSLA

FONDAZIONE ITALIANA DI RICERCA
PER LA SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA

2013

AriSLA Book

Fondazione AriSLA racconta l'anno 2013 per costruire un futuro senza SLA



FONDAZIONE ITALIANA DI RICERCA
PER LA SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA

2013

AriSLA Book

Fondazione AriSLA racconta l'anno 2013 per costruire un futuro senza SLA

Tutti i diritti riservati
© Fondazione Italiana di ricerca per la SLA - Sclerosi Laterale Amiotrofica, Giugno 2014
Viale Ortles, 22/4 - 20139 Milano - Italia
Tel. 02.58012354 - Fax 02.58020442
info@arisla.org
www.arisla.org - www.eventiarisla.org - www.alscience.it

Immagine scattata da Mario Melazzini, contenuta nel book fotografico “In assenza di gravità”, di Silvia Pastore, Add Editore, Torino, 2013 - pag 88

Consiglio di Amministrazione:

Mario Giovanni Melazzini - Presidente (in carica da giugno 2013)
Alberto Fontana - Vice Presidente (in carica da giugno 2013)
Gabriella Manera - (Vice Presidente in carica fino a giugno 2013)
Carlo Lucchina
Carlo Mango
Massimo Mauro
Lucia Monaco
Francesca Pasinelli
Francesco Pierotti
Silvia Codispoti (in carica da giugno 2013)

Advisory Board

Stanley Appel
Lucie Bruijn
Brian Dickie
Piera Pasinelli
Wim Robberecht

Collegio dei Revisori

Aldo Occhetta
Walter Bonardi
Paolo Masciocchi

Nota Metodologica

Il Bilancio è stato predisposto applicando i principi contabili richiamati nel paragrafo "Contenuto e forma del bilancio" e, ove necessario e per quanto applicabile, integrato dai principi contabili emanati dal Financial Accounting Standard Board (SFAS n. 116 e n. 117), specificamente previsti per le organizzazioni senza scopo di lucro. Il Bilancio è stato predisposto in conformità alle disposizioni riguardanti gli enti non commerciali, disciplinati dal D.Lgs. n. 460/97, ed ai principi contabili PC per gli enti Non Profit emanati dal Consiglio Nazionale dei Dottori Commercialisti ed Esperti Contabili. La valutazione delle voci del Bilancio è fatto secondo il principio della prudenza e, per i casi previsti dalla legge, con il consenso del Collegio dei Revisori.

Sul sito istituzionale **www.arisla.org** sono consultabili i bilanci degli esercizi precedenti.

"Col credere che si debba far ricerca delle cose che non si sanno, diventiamo migliori, più forti e meno inetti, che non se credessimo che sia impossibile trovare ciò che non sappiamo"

Platone, "Menone"

aisla ONLUS
ASSOCIAZIONE ITALIANA SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA

fondazione cariplo

telethon

FONDAZIONE VIALLI E MAURO PER LA RICERCA E LO SPORT ONLUS

Introduzione

LA RICERCA:
FATTI E SPERANZA

pag 10

1

INSIEME PER UN FUTURO
SENZA SLA

pag 19

2

FINANZIARE E
COORDINARE LA RICERCA

pag 31

3

PROMUOVERE LA RICERCA:
LA COMUNICAZIONE
DEI RISULTATI

pag 53

4

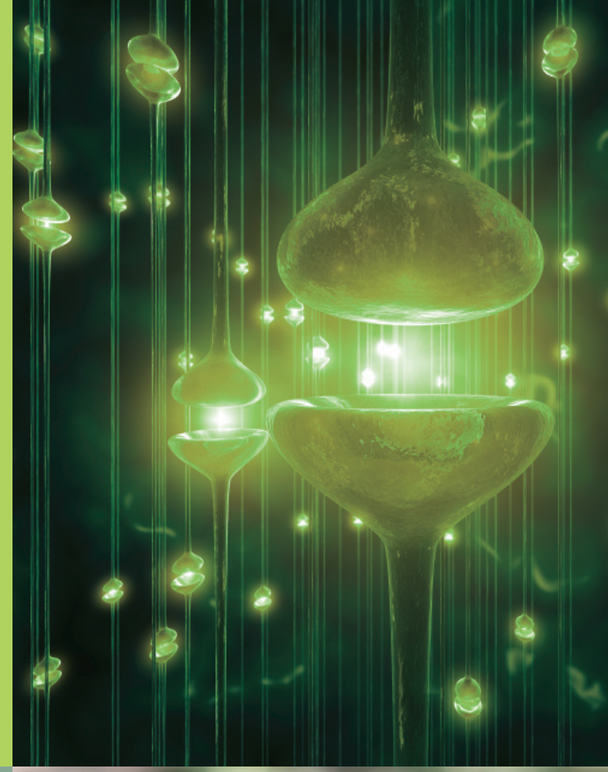
SOSTENERE LA RICERCA:
L'AZIONE DI RACCOLTA FONDI

pag 65

6

I PROGETTI FINANZIATI

pag 97



5

GESTIRE I FINANZIAMENTI
DELLA RICERCA:
IL BILANCIO D'ESERCIZIO

pag 81

Conclusioni

LA RICERCA CHE SCOPRE:
I PRIMI RISULTATI DELL'ATTIVITÀ
DEL QUINQUENNIO

pag 183

Mario Melazzini - Presidente

LA RICERCA: FATTI E SPERANZA

Anche per il 2013 AriSLA, grazie all'impegno, alla professionalità e all'investimento di tutti coloro che credono nella ricerca, si conferma nel panorama scientifico internazionale una realtà sempre più rilevante ed incisiva per il sostegno della ricerca scientifica sulla Sclerosi Laterale Amiotrofica. Come si avrà modo di cogliere tra le pagine di questo Book, la vita e l'attività della Fondazione si compongono di tante persone, unite dall'unico ambizioso obiettivo di continuare a fare passi concreti verso la direzione della conoscenza e della cura della malattia: come in un'unica cordata, uniti nel percorrere una strada difficile e tutta in salita, ma spinti dalla speranza di raggiungere la vetta!

Per noi "persone di AriSLA" credere nella ricerca significa, oggi più che mai, mettere al primo posto il merito scientifico e sostenere gli studi fondati su criteri metodologicamente validati: solo questo tipo di ricerca può generare risposte vere ai bisogni e alle richieste di chi sta aspettando una terapia. Una strada, questa, che la Fondazione ha intrapreso nel 2009 e che vuole continuare a percorrere, anche alla luce dei risultati conseguiti: 36 progetti di ricerca finanziati, con 74 gruppi di ricerca sostenuti e 154 ricercatori coinvolti - di cui 85 donne - per un investimento di 6.474.071 euro. Si tratta di numeri significativi, rapportati anche al contesto attuale nel quale oggi operiamo.

In questi anni AriSLA ha cercato di rilevare il fermento e l'interesse della comunità scientifica nazionale che lavora sul tema "SLA e malattie del motoneurone", attraverso l'adozione di strategie mirate a dare valore all'impegno quotidiano dei ricercatori.

I numeri raccolti rappresentano, in tal senso, degli indicatori quantitativi che confermano la professionalità e la vivacità dei gruppi di ricerca italiani: ne sono un esempio le 427 proposte presentate nei cinque Bandi pubblicati dalla Fondazione, delle quali circa il 46,4% è dato dai *Pilot Grant* - ossia proposte ad alto potenziale innovativo - previsti dalla *Call* solo negli ultimi tre anni; l'assidua partecipazione al Convegno scientifico annuale di AriSLA, che vede ogni anno la presenza di circa 600 persone, distribuite tra coloro che seguono i lavori in sala e chi si collega in diretta *streaming*; i quasi 4.500 accessi, solo nel 2013, al sito di informazione scientifica di AriSLA; i 40 interventi ai Congressi per presentare la "ricerca di AriSLA" e le 70 pubblicazioni scientifiche degli ultimi cinque anni, prodotte dagli studi finanziati dalla Fondazione, che rappresentano nel 2013 il 27% della produzione scientifica italiana sulla SLA.

Ma l'eccellenza e l'impegno della comunità scientifica italiana è rilevata anche da indicatori di tipo qualitativo: cito come esempio l'importanza per la Fondazione dei contributi dei ricercatori invitati alla Tavola Rotonda annuale di AriSLA, al fine di migliorare l'efficacia delle azioni di sostegno alla ricerca; la capacità di fare network dei ricercatori, quale condizione indispensabile per la circolazione delle idee e delle buone pratiche e il progressivo incremento del *citation index* medio annuo per articolo - al 2013 equivalente a 16,2 - il quale esprime la qualità scientifica delle pubblicazioni prodotte dai lavori finanziati da AriSLA, ed il conseguente interesse che essi riscuotono nella comunità dei ricercatori a livello internazionale.

Questi indicatori ci confermano che la strada intrapresa è quella corretta, anche se la sfida rimane sempre ardua: è vero infatti che negli ultimi quindici anni le ipotesi sui fattori che identificano la SLA sono aumentate esponenzialmente, ma spesso gli studi in laboratorio non si traducono in trasferimenti alla pratica clinica, come può succedere in altre patologie. E' fondamentale, in tal senso, costruire un percorso virtuoso che coinvolga ricercatori, mondo accademico, imprese, istituzioni e agenzie di finanziamento per raggiungere concretamente tale obiettivo e, nel contempo, rendere più efficaci gli investimenti in ricerca.

AriSLA intende cogliere questa sfida, mantenendo fede alla sua *mission* di Ente promotore di una ricerca orientata al risultato, attenta alla gestione delle risorse e dei processi, catalizzatrice di sinergie e impegnata nella valorizzazione del talento della persona.

Ed è proprio quando la persona viene posta al centro che la ricerca gode di maggiore spinta: sono convinto infatti che i progressi compiuti in questi anni siano legati

anche alla capacità dei ricercatori di mantenere uno sguardo attento sulla storia del paziente nella loro pratica quotidiana. Quando la ricerca parte dall'ascolto di chi vive la malattia allora si traduce nella speranza di poter dare risposte concrete.

Speranza che si potrà cogliere nelle pagine di questo Book: tra le righe che raccontano quanto è stato realizzato, nelle immagini che accompagnano gli eventi ed i momenti più importanti dell'anno trascorso, nei volti dei ricercatori beneficiari di un finanziamento.

Infatti la ricerca è linfa vitale che alimenta la speranza di una vita migliore per chi, oggi, è costretto a vivere con la malattia, ma non dobbiamo dimenticarci che un corpo malato, non può diventare in nessun caso un fattore di isolamento, esclusione ed emarginazione dal mondo. La domanda di senso di un'esistenza è strettamente correlata alla possibilità di esprimersi e, soprattutto, al fatto che ci sia o meno qualcuno a raccogliere i messaggi inviati. E questo è ciò che chiediamo anche ai nostri ricercatori.

Dobbiamo essere fiduciosi, è solo grazie alla ricerca che la sconfitta della malattia è vicina. Con tenacia e determinazione andiamo avanti tutti insieme, perché la ricerca è speranza e la speranza è vita.

Mario Melazzini

Presidente di Fondazione AriSLA

Renato Pocaterra - Segretario Generale

La ricerca efficiente: riflessioni sul modello sperimentato da AriSLA

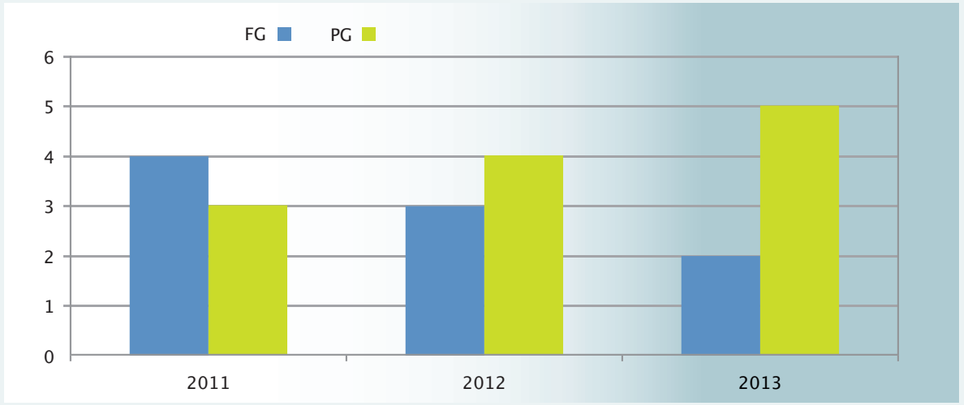
Il 2013 ha visto AriSLA impegnata nella messa a punto di un modello di sostegno della ricerca, pensato fin dalla sua costituzione dai Soci Fondatori per "aggredire" in modo efficace la malattia. Un modello strutturato sulle tre linee strategiche di azione - *sostegno, coordinamento e promozione* - che dà origine ad una modalità nuova di dare spinta alla ricerca: finanziare una ricerca d'eccellenza per arrivare il prima possibile a produrre risultati concreti che contribuiscano alla conoscenza e alla cura della SLA, attraverso lo sviluppo di una cultura d'eccellenza all'interno della comunità scientifica, la diffusione di una conoscenza sulla malattia fondata su dati scientifici validati, senza dimenticare la gestione efficiente ed efficace delle risorse economiche. Tutto ciò mantenendo uno sguardo attento sulla comunità dei pazienti e dei loro familiari.

Da un'analisi di quanto è stato fatto in questi cinque anni di attività dalla Fondazione, posso affermare che questo approccio si sta rivelando vincente nel dare vita agli obiettivi che ci si è posti.

In primo luogo i dati scientifici, riportati nel dettaglio tra le pagine del Book, ci confermano la bontà della scelta di stare al fianco dei ricercatori, attraverso un lavoro continuo di relazione, accompagnamento e confronto. La sfida di metterci al servizio delle loro necessità, ci permette di agire a partire dalla valorizzazione del know how scientifico che c'è nel nostro Paese e di cogliere la spinta innovativa dei giovani ricercatori - di età e di esperienza scientifica in ambito SLA - che in questi anni si stanno proponendo

Distribuzione geografica dei gruppi di ricerca sostenuti dalla Fondazione nell'ambito dei cinque Bandi di Concorso AriSLA (2009-2013)

con nuove ipotesi di ricerca: dall'introduzione della formula del *Pilot Grant* con la *Call* 2011 abbiamo investito 702.467,50 euro, finanziando 17 *Pilot* su 34 progetti, pari al 13,4% del finanziamento erogato da AriSLA attraverso il Bando annuale.



Numero dei Full Grant e dei Pilot Grant finanziati da AriSLA negli ultimi tre anni

Questi dati si inseriscono in un percorso di finanziamento che ha visto in questi anni AriSLA erogare 5.235.803 di euro attraverso la pubblicazione dei cinque Bandi di Concorso. Per la Fondazione, la *Call* rappresenta il cuore del processo di sostegno della ricerca, attorno al quale vengono organizzati i tempi di lavoro di AriSLA: dalla definizione delle strategie di finanziamento, alla pubblicazione del Bando, alla strutturazione del processo di valutazione in *peer-review*, fino alla gestione amministrativa e scientifica dei progetti finanziati.

Anche i dati di bilancio confermano come AriSLA si ponga tra le realtà no profit più virtuose, che investono direttamente nel raggiungimento degli obiettivi istituzionali la maggior parte delle risorse derivanti dai finanziamenti e dalla raccolta fondi: nello specifico, alla ricerca scientifica Fondazione AriSLA ha dedicato nel 2013 il 74% delle sue risorse; ciò significa che per ogni euro che Fondazione AriSLA ha ricevuto, ben 0,74 sono stati destinati, direttamente o indirettamente, alla copertura dei costi dell'attività di ricerca. Uno degli aspetti più virtuosi, inoltre, è rappresentato dalla capacità che Fondazione AriSLA ha avuto fin dalla sua costituzione di investire in modo efficiente la quota dei Soci Fondatori: a fronte di 6.000.000 di euro investiti dagli Enti Fondatori, il 92% del contributo è stato destinato al sostegno dei progetti di ricerca.

Infine, con l'intento di garantire l'eccellenza anche nella gestione dei progetti attivi, dal 2012 AriSLA applica il regime di gestione diretta del finanziamento, grazie al quale i ricercatori possono delegare agli uffici della Fondazione tutti gli aspetti amministrativi

richiesti dal progetto, potendosi concentrare in questo modo unicamente sugli obiettivi scientifici. Tale tipo di gestione permette di velocizzare i tempi dei processi amministrativi, ottimizzando il lavoro dei ricercatori, consente una razionalizzazione delle risorse con un accreditamento verso le aziende fornitrici, che genera importanti risparmi e infine assicura liquidità al team dei ricercatori che lavora sul progetto finanziato.

Quando parliamo di sostegno della ricerca, inoltre, è importante sottolineare che, accanto all'indispensabile contributo dei Soci Fondatori, AriSLA fin dalla sua costituzione ha attivato diverse strategie di raccolta fondi che affiancano e che colgono le differenti sensibilità dei donatori terzi: insieme alla raccolta fondi declinata con le campagne nazionali e dei "grandi eventi", abbiamo un'attività sul territorio fatta di piccoli eventi locali, promossi da gruppi spontanei che decidono di investire tempo e creatività per il sostegno della ricerca scientifica.

Da ultimo, ma non meno importante, contiamo sul contributo di soggetti privati che ci accompagnano nel tempo, sposando insieme ad AriSLA la sfida della lotta alla SLA. Dal 2013 AriSLA si è aperta alla nuova frontiera della raccolta fondi *on line*, iniziando a sperimentare a piccoli passi questa nuova strategia, per raggiungere nuove fasce di potenziali donatori.

Le donazioni si traducono in adozioni di progetti di ricerca: ad oggi il 47% dei progetti finanziati è stato adottato - tutto o in parte - da soggetti terzi, con un contributo totale pari a 1.262.756,51 euro. Le adozioni provengono fondamentalmente dalle tre aree di investimento della raccolta fondi: le campagne nazionali e i grandi eventi hanno un valore economico equivalente al 57,22%; aziende e altri soggetti privati rappresentano il 30,08%; le adozioni degli enti pubblici, in particolare in riferimento alle donazioni legate al 5x1000, costituiscono il 14,70% del valore totale del contributo.

I numeri relativi "alle adozioni" dei progetti di ricerca

Le difficoltà economiche del nostro tempo si ripercuotono inevitabilmente anche sull'attività di raccolta fondi, ma anche per il 2013 AriSLA ha confermato la partecipazione attiva delle molte persone che continuano a credere nella ricerca.

Tornando alle linee strategiche del modello di sostegno della ricerca di AriSLA, da sempre l'attenzione alla comunicazione dei risultati rappresenta una delle priorità strategiche della Fondazione, al fine di contribuire a creare una cultura dell'eccellenza, fondata su informazioni scientificamente corrette e orientata a far conoscere i progressi della ricerca. Per tale motivo, le azioni di comunicazione non si rivolgono solo alla comunità dei ricercatori, ma mirano anche a far conoscere al grande pubblico gli sviluppi che la ricerca sta compiendo in questi anni. Cerchiamo, in tal senso, di adottare strumenti e strategie differenti per raggiungere gli *stakeholders* di AriSLA - ricercatori, pazienti, donatori e grande pubblico - con una comunicazione scientifica e istituzionale trasparente e il più possibile puntuale.

Oltre alle attività ordinarie, ogni anno cerchiamo di investire in azioni mirate di sensibilizzazione verso la malattia e la ricerca: per il 2013 mi piace ricordare le due esperienze artistiche che vedono come protagonisti, da un lato, i giovani studenti delle accademie e degli istituti di comunicazione su tutto il territorio italiano, impegnati nel rappresentare il tema della ricerca scientifica sulla SLA al concorso internazionale di pubblicità *Spot School Award*, di cui AriSLA è stata beneficiaria; dall'altro il libro fotografico "In assenza di gravità", una raccolta di fotografie scattate da cinquanta personaggi famosi che, per l'occasione, hanno accettato di porsi dietro la macchina fotografica per dare una propria interpretazione al tema della gravità e dei suoi molteplici significati. Alcune di esse accompagnano le pagine di questo Book: chi si occupa di ricerca in ambito SLA conosce bene il concetto di gravità, sinonimo di limite, complessità, di peso, ma sa anche che nel suo viaggio verso la conoscenza deve avere il coraggio di porsi sfide ambiziose, che mettano in discussione, che facciano leggere la realtà con occhi diversi e da prospettive nuove.

Dopo quasi sei anni di intensa di attività in AriSLA, è giunto per me il tempo dei saluti. Con il 2013, infatti, termina anche il mio mandato di Segretario Generale della Fondazione. L'aver partecipato all'avvio di questo progetto ha rappresentato un'esperienza ricca di soddisfazioni, che mi ha permesso di crescere molto sia sotto l'aspetto umano che professionale. Spero di aver restituito ad AriSLA anche solo una parte di questa "ricchezza" e sarò sempre grato al Presidente e al Consiglio di Amministrazione per l'opportunità che mi è stata offerta. Sono conscio che la strada da fare è ancora lunga e tortuosa, ma sono orgoglioso di aver contribuito in minima parte ad aver costruito le basi per poterla percorre. Ai ricercatori, ai collaboratori e ai donatori che in questi anni hanno accompagnato il nostro percorso va il mio più sentito ringraziamento.

1

INSIEME PER UN FUTURO SENZA SLA

Prima campagna di sensibilizzazione alla ricerca scientifica
Public Healthcare
Comunication Group Italy, 2010

INSIEME PER UN FUTURO SENZA SLA

Nell'ambito dell'impegno e degli investimenti nella lotta contro la Sclerosi Laterale Amiotrofica, **AriSLA - Fondazione Italiana di ricerca per la SLA** rappresenta oggi una risposta concreta, attraverso la sua azione di *sostegno, coordinamento e promozione* della ricerca scientifica, per la conoscenza e la cura di questa malattia.

Nata nel 2008 dall'intuizione e dalla lungimiranza di quattro Soci Fondatori, che nell'ambito del non profit rappresentano una garanzia di serietà ed eccellenza - **A.I.S.L.A. Onlus - Associazione Italiana Sclerosi Laterale Amiotrofica, Fondazione Cariplo, Fondazione Telethon e Fondazione Vialli e Mauro per la Ricerca e lo Sport Onlus** - in pochi anni Fondazione AriSLA è diventata uno dei principali organismi in Italia e in Europa ad occuparsi esclusivamente di finanziare la ricerca scientifica sulla SLA.

Le finalità istituzionali della Fondazione identificano il sostegno alla ricerca scientifica d'eccellenza come unica modalità per "aggredire" in modo efficace la malattia, della quale oggi non si conoscono ancora le cause e per la quale non vi è cura.

Tale obiettivo ha visto la Fondazione impegnata in questi anni nell'implementazione di un modello di finanziamento della ricerca, fondato sui principi di trasparenza, merito scientifico ed efficienza, con l'unico scopo di rendere incisiva ed efficace l'opera dei ricercatori, per trasferire nel più breve tempo possibile i risultati scientifici alla pratica clinica.

I PRINCIPALI PROGRESSI DELLA RICERCA SULLA SLA NEL 2013

La Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA), conosciuta anche come malattia di Lou Gehrig, è una malattia neurodegenerativa progressiva dell'età adulta, determinata dalla perdita dei motoneuroni spinali, bulbari e corticali, che conduce alla paralisi dei muscoli volontari fino a coinvolgere anche quelli respiratori. I motoneuroni sono le cellule responsabili della contrazione della muscolatura volontaria, preposta in primo luogo al movimento, ma che presiede anche le funzioni vitali, come deglutizione, fonazione e respirazione: la loro degenerazione comporta la paralisi progressiva dei muscoli da loro innervati. Nei pazienti SLA le capacità cognitive e sensoriali rimangono nella maggior parte dei casi intatte.

Solo in Italia si contano circa 5000 malati di SLA. L'aspettativa di vita dopo la diagnosi è mediamente di 3-5 anni, anche se il suo decorso presenta diverse manifestazioni in ogni paziente che ne è affetto. Data la grande eterogeneità di questa patologia, la diagnosi risulta ancora complessa e non esistono al momento terapie farmacologiche efficaci in grado di fermare o rallentare significativamente la progressione della malattia. Ad oggi l'unico farmaco indicato per la SLA è il Riluzolo (Riluteck, Sanofi-Aventis), in grado di rallentare il decorso della malattia di alcuni mesi.

Tuttavia, grazie al supporto di ausili tecnologici, alla maggiore consapevolezza dei bisogni dei pazienti e al sorgere di centri clinici specializzati nel corso degli anni la qualità di vita dei malati è decisamente migliorata. Anche la ricerca sta facendo enormi passi avanti sulla conoscenza della malattia e sulla comprensione delle sue basi biologiche in vista di una terapia efficace: l'obiettivo è individuare strategie terapeutiche e identificare nuovi e affidabili marcatori, fondamentali sia per la diagnosi che per la definizione della progressione della malattia. Inoltre, data l'eterogeneità della malattia, i marcatori potrebbero essere utilizzati anche a supporto di un reclutamento omogeneo dei pazienti per gli studi clinici. Nel corso del 2013, oltre alla ricerca di nuove molecole e nuovi meccanismi patogenetici, sono in corso studi per identificare nuovi marcatori - sia di diagnosi che di progressione di malattia - che possano affiancare i dati clinici.

Di seguito si segnalano alcune ricerche di particolare interesse del 2013:

1. Gli studi genetici hanno portato all'identificazione di nuove mutazioni in alcune proteine necessarie per il processamento dell'RNA (hnRNPA2B1 e hnRNPA1) (Kim HJ et al., Nature, 2013) e mutazioni «de novo» sui geni regolatori della cromatina (CREST) (Chesi A, et al. Nat Neurosci., 2013).

2. Nuovi lavori hanno fatto emergere l'importanza dell'immunità innata e della neuroinfiammazione nella progressione della SLA (Zhao W, Beers DR, Appel SH, J Neuroimmune Pharmacol., 2013) ed è stato riportato il coinvolgimento degli oligodendrociti nella degenerazione neuronale (Kang SH, Nature Neuroscience, 2013).

3. In studi traslazionali la sotto-regolazione dell'espressione di EphA4, una proteina chinasi coinvolta in numerosi processi di sviluppo del sistema nervoso, si è rivelata protettiva nella SLA (Van Hoecke A. Nature Medicine, 2012; Han X. et al. PlosOne, 2013 e oligonucleotidi antisenso (ASO) sono stati

utilizzati per degradare le sequenze tossiche in C9ORF72 (Donnelly, C.J. et al. Neuron, 2013; Lagier-Tourenne, C. et al. PNAS, 2013).

4. E' stato proposto l'utilizzo delle cellule staminali pluripotenti indotte derivate da fibroblasti di pazienti SLA come possibile modello cellulare per lo studio della malattia (Nizzardo M, *et al. Hum Mol Genet*. 2014 - progetto iPSALS/Prof. Giacomo Comi finanziato da AriSLA, Call 2010).

5. E' stato proposto il sistema MIDAS (Metabolite Imaging and Data Analysis System), che ha aperto la strada all'utilizzo della MRSI (Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging) nel monitoraggio con tecniche non invasive dei pazienti con SLA (J. Stagg et al., Neurology, 2013), favorendo l'utilizzo degli ultrasuoni ad alta risoluzione nella pratica clinica e riducendo il ricorso alla elettromiografia per diagnosticare la patologia.

Per quanto riguarda la ricerca clinica, sono in corso diversi trial, alcuni di essi iniziati nel corso del 2013 (per tutti i dettagli relativi agli studi è possibile consultare la fonte di riferimento *www.clinicaltrials.gov*):

1. Corticotropina (Acthar), Fasudil e Fingolimoid (Gilenya): i due composti, in fase II, agiscono modulando la risposta infiammatoria e autoimmunitaria nella SLA.

2. Rasagiline, GM604 e Mexiletine: attualmente in fase II, svolgono un'azione neuroprotettiva sul sistema nervoso.

3. Nuedexta: in fase clinica II, il farmaco, una combinazione di chinidina e destrometorfano, agisce rallentando la progressione della malattia a livello delle funzioni bulbari, nella fonazione e nella deglutizione.

4. L-serina: il razionale del trial di fase I/II si basa su una potenziale azione di contrasto dell'attività di neurotossine come le BMAA.

Tra i trial in corso si segnalano inoltre le sperimentazioni cliniche iniziate in precedenza, per le quali si è in attesa dei risultati: arimoclomolo (CytRx Corporation, aumenta la produzione di proteine chaperones), edaravone e mecobalamina (molecole con funzione antiossidante) NP001 (immunomodulatore), ozanezumab (GlaxoSmithKline, anticorpo monoclonale diretto contro Nogo A), pyrimethamine (inibitore della proteina SOD1), tirasemtiv (CK-2017357, Citokinetics Inc, attivatore della troponina muscolare), cannabis sativa (molecola con funzione anti-spastica - progetto CANALS/Prof. Giancarlo Comi finanziato da AriSLA, Call 2009), ISIS 333611 (oligonucleotide antisenso contro la proteina SOD1), Masitinib (ABScience, inibitore delle tirosin kinasi), trattamento con ciclofosfamide seguita da trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche.

Si aggiungono infine numerosi trial iniziati in diverse parti del mondo che vedono coinvolte le cellule staminali, con l'obiettivo a lungo termine di rigenerare o più verosimilmente proteggere le funzioni dei motoneuroni. Maggiori dettagli sulle sperimentazioni cliniche e sulle sostanze potenzialmente *"disease modifying"* testate in passato o in corso di valutazione sono disponibili nella sinossi dei trial clinici sulla SLA presenti in *www.clinicaltrials.gov,* pubblicata sul sito di divulgazione scientifica di Fondazione AriSLA *www.alscience.it.*

1.1. I Soci Fondatori: un bilancio del primo quinquennio

Per l'**Associazione Italiana Sclerosi Laterale Amiotrofica**, **AISLA**, il contributo di AriSLA alla ricerca scientifica sulla SLA è costantemente cresciuto e si è concretizzato nel 2013 con il sostegno a progetti che hanno fatto passi importanti verso una conoscenza più approfondita della malattia e hanno portato alla messa a punto di dispositivi tecnologici pensati per migliorare le condizioni di vita dei pazienti. I risultati ottenuti spingono a proseguire su questa strada con l'obiettivo di coniugare sempre il lavoro dei ricercatori e l'attenzione alle persone.

Massimo Mauro

aisla ONLUS
ASSOCIAZIONE ITALIANA
SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA

Per **Fondazione Cariplo**, AriSLA rappresenta un'importante occasione di collaborazione e confronto con altre istituzioni nazionali attive nel sostegno alla ricerca scientifica, che condividono l'obiettivo di facilitare il trasferimento delle conoscenze prodotte in laboratorio alla pratica clinica. L'effetto leva risultante dalla condivisione delle risorse è evidente dai risultati prodotti e presentati in questo ultimo bilancio, da cui emerge come questa iniziativa congiunta abbia permesso di incrementare l'impatto nel contesto scientifico internazionale delle attività di ricerca, stimolare sinergie tra gruppi di ricerca, avviare nuovi strumenti filantropici in linea con le più innovative esperienze a livello internazionale.

Giuseppe Guzzetti

fondazione cariplo

Per **Fondazione Telethon** il contributo alle fasi di costituzione, crescita e consolidamento di AriSLA risponde appieno alla missione che vede il bisogno del paziente al centro di ogni attività. A venticinque anni dalla nascita di Telethon, è motivo di grande soddisfazione raccogliere i frutti di un progetto collettivo che è andato progressivamente crescendo. Gli ultimi cinque anni hanno visto nella ricerca di qualità sostenuta da AriSLA un risultato importante di questo percorso che vede il coinvolgimento di alleati spinti dal comune impegno nel fare avanzare la ricerca verso la cura.

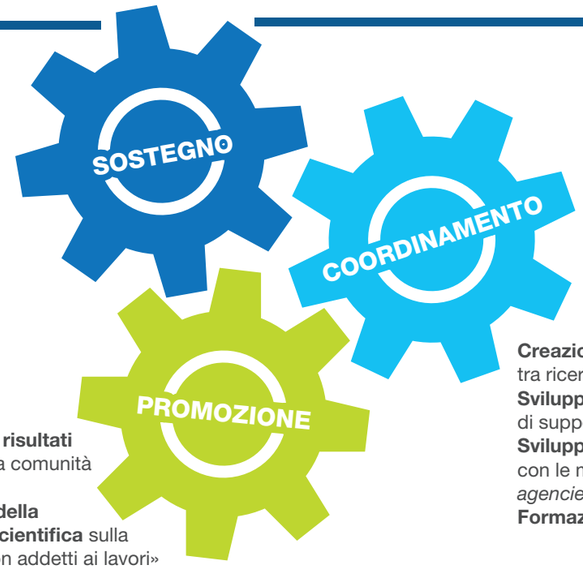
Luca Cordero di Montezemolo

Secondo la **Fondazione Vialli e Mauro per la Ricerca e lo Sport Onlus** l'obiettivo di dare vita, attraverso AriSLA, al "motore" della Ricerca scientifica sulla SLA, da semplice intento è divenuto realtà. AriSLA, a soli cinque anni dalla sua nascita, rappresenta un punto di riferimento fondamentale per tutti i centri scientifici impegnati nella lotta a questa malattia, pur non omettendo mai l'importanza di riconoscere la centralità del paziente. Questo duplice aspetto rende l'approccio alla malattia estremamente innovativo e i Soci Fondatori fieri del suo operato e fiduciosi del suo divenire.

Gianluca Vialli e Massimo Mauro

1.2. La mission di AriSLA: il modello di sostegno, coordinamento e promozione della ricerca

Aree di ricerca:
base, traslazionale, clinica
Modello di finanziamento:
«*top-down*» e «*bottom-up*»
Tipologia di sostegno:
Pilot Grant e *Full Grant*



Creazione di network
tra ricercatori
Sviluppo di servizi
di supporto alla ricerca
Sviluppo di sinergie
con le maggiori *funding agencies* mondiali
Formazione dei ricercatori

Diffusione dei risultati scientifici nella comunità dei ricercatori
Divulgazione della conoscenza scientifica sulla malattia ai «non addetti ai lavori»

L'azione di AriSLA si fonda su un modello ormai consolidato di ***sostegno, coordinamento e promozione*** della ricerca, che prevede l'attenzione all'intero processo di sviluppo del progetto di ricerca scientifica - dall'analisi della proposta progettuale fino alla diffusione dei risultati finali - con l'obiettivo di favorire la valorizzazione della ricerca d'eccellenza, come unica possibilità per arrivare a risultati concreti per la conoscenza e la cura della SLA e, nel contempo, per promuovere una corretta cultura scientifica in questo ambito. In concreto, il **sostegno alla ricerca scientifica** avviene attraverso la pubblicazione del Bando di Concorso annuale, attraverso il quale vengono selezionati i progetti in relazione esclusivamente al merito scientifico, garantito da un processo di valutazione in *peer-review*; ma anche attraverso l'investimento diretto, da parte della Fondazione, nei progetti cosiddetti *"top-down"*, grazie ai quali AriSLA individua linee di finanziamento orientate all'attivazione di servizi alla ricerca, in risposta al bisogno della comunità scientifica.

Il sostegno alla ricerca si rinnova ogni anno grazie alla dotazione economica messa a disposizione dai Soci Fondatori e al

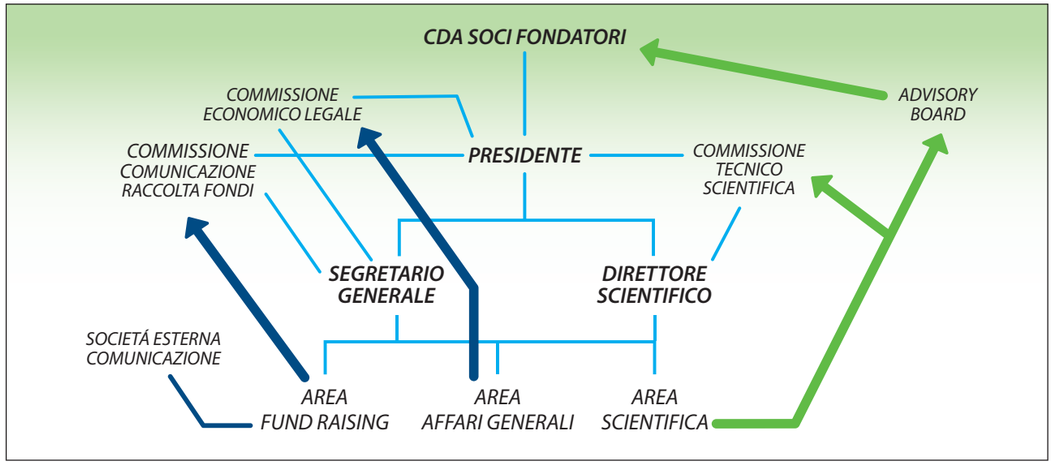
contributo delle donazioni, esito delle campagne di raccolta fondi, dell'investimento di privati e aziende, nonché frutto dell'impegno di volontari che a livello locale si fanno promotori di iniziative di sensibilizzazione verso la ricerca scientifica.
Queste risorse economiche rendono possibile a Fondazione AriSLA il finanziamento dei progetti di ricerca - circa 1 milione di euro ogni anno - investendo in progetti di ricerca di base, traslazionale e clinica - che abbiano la capacità di trasferire i risultati ottenuti in laboratorio al letto del paziente - e progetti di ricerca tecnologica - che pongano attenzione alla qualità della vita delle persone affette da SLA e dei loro familiari.

La formula di finanziamento del Bando annuale è quella legata a progetti ad ampio respiro *(Full Grant)* - ricerche che sviluppano ambiti di studio promettenti e fondati su un solido *background* - e a progetti cosiddetti pilota *(Pilot Grant)*, ossia ad "alto potenziale innovativo", anche se non ancora supportati da dati preliminari consolidati, che hanno l'obiettivo di sperimentare nuove strade. In ogni caso, per entrambe le tipologie di progetti presentati, i requisiti privilegiati sono l'innovazione e la priorità rispetto alla scienza corrente, il rilevante interesse scientifico e il forte impatto sulla comprensione ed il trattamento della malattia. L'investimento che la Fondazione compie in aree e filoni di ricerca innovativi, infatti, è orientato ad un approccio il più possibile sistemico e traslazionale, finalizzato alla scoperta di nuove terapie. **L'azione di promozione** della ricerca è da sempre una delle priorità strategiche della Fondazione: la diffusione dei risultati scientifici non solo avviene all'interno della comunità scientifica nazionale ed internazionale che si occupa di SLA, ma l'attenzione è posta anche al trasferimento della conoscenza ai ricercatori che si dedicano ad altre malattie e alla divulgazione verso il pubblico dei "non addetti" ai lavori. Infine, l'azione di **coordinamento della ricerca** rappresenta oggi uno dei maggiori obiettivi a cui AriSLA pone attenzione, alla luce dell'aumento del numero dei progetti scientifici attivi e dei gruppi di ricerca impegnati nella loro realizzazione. Per AriSLA, ciò significa contribuire in modo attivo a sviluppare le pratiche d'eccellenza, a favorire l'accesso ai migliori standard qualitativi e a creare le condizioni per trasferire la conoscenza scientifica, attraverso:

- la *creazione di network tra i ricercatori e le altre Funding Agencies*, per favorire il confronto sulle buone pratiche, contribuire alla valorizzazione delle risorse economiche e incoraggiare la fruizione delle intuizioni e delle nuove idee all'interno della comunità scientifica;
- lo *sviluppo di servizi di supporto alla ricerca*, per dare risposte concrete al bisogno espresso dai ricercatori, con l'intento di sostenere il loro lavoro e migliorare i livelli di efficienza nella ricerca;
- la *formazione dei ricercatori*, per contribuire a sviluppare cultura scientifica, creando occasioni di aggiornamento professionale nell'ambito della ricerca sulla SLA e sulle malattie del motoneurone.

1.3. AriSLA: il modello organizzativo

Nel 2013 Fondazione AriSLA ha razionalizzato il proprio modello organizzativo, con il duplice intento di contenere la spesa e investire in modo più puntuale in alcune aree di intervento.



La struttura dirigenziale di Fondazione AriSLA è composta dal Presidente, dal Consiglio di Amministrazione, dal Segretario Generale e dal Direttore Scientifico. Il *Consiglio di Amministrazione* è composto da 8 membri e da un Presidente, direttamente indicati dai Soci Fondatori: a questo organo competono tutti i poteri di ordinaria e straordinaria amministrazione dell'Ente.
Il 2013 ha visto alcuni cambiamenti nel Consiglio di Amministrazione, con la nomina nuovamente di Mario Melazzini nel ruolo di Presidente, che si è avvicendato ad Alberto Fontana, diventato Vice Presidente di AriSLA e con l'ingresso in Consiglio di Silvia Codispoti, in sostituzione di Gabriella Manera.

In concreto, oltre alla supervisione delle attività e delle strategie di sviluppo di AriSLA, ogni membro del Consiglio di Amministrazione presta la propria collaborazione, a titolo gratuito, nelle Commissioni di lavoro: - *Tecnico-Scientifica, Comunicazione e Raccolta Fondi, Economico-Legale* - interagendo periodicamente con le aree operative di Fondazione AriSLA. Tale modalità organizzativa consente, in modo effettivo, di trasferire l'esperienza di chi opera da tempo in tali ambiti, coniugandola con le esigenze specifiche della comunità scientifica che si occupa di SLA.

Nelle Commissioni vengono discusse le materie delegate, attraverso un costante confronto tra lo staff operativo, i membri

del CdA, il Presidente e il Segretario Generale. Tali decisioni vengono poi ratificate dal Consiglio di Amministrazione. La struttura operativa di Fondazione AriSLA è organizzata in tre differenti Aree: Scientifica, Affari generali, *Fund Raising*.

Area Scientifica

L'area Scientifica (o istituzionale) rappresenta la *core activity* della Fondazione. Coordinata dal Direttore Scientifico Giulio Pompilio, vede l'impegno come *Grant Manager* di Antonella Bertolotti e di Stefania Guareschi. L'ufficio viene supportato anche dall'attività volontaria di Rosa Fazio che si occupa prevalentemente dell'aggiornamento del sito ALScience.it. Novità del 2013 è l'inserimento in organico di Camilla Andreazza, figura dedicata al Trasferimento Tecnologico, area tematica di importanza strategica per la Fondazione. L'area Scientifica si occupa principalmente di dare assistenza al CdA e all'*Advisory Board* nell'attribuzione di un indirizzo scientifico, con la definizione dei piani operativi delle linee di ricerca individuate e la predisposizione dei documenti di programmazione. Attua un costante monitoraggio scientifico dei progetti finanziati, redige e pubblica il Bando di Concorso AriSLA, elabora e gestisce il processo di *peer-review*, aggiorna la presentazione scientifica istituzionale, gestisce le *Facilities*, censisce i progetti di ricerca attivi nell'area nazionale e internazionale. Inoltre, organizza i momenti di confronto con la comunità scientifica ed è la segreteria scientifica del Convegno annuale.

Area Affari generali

L'area Affari generali (o di supporto) è coordinata direttamente dal Segretario Generale - Renato Pocaterra - e vede l'attività di Stefania Pozzi e di Alessandro Franceschi.

A fianco di questi professionisti operano quotidianamente anche collaboratori afferenti ai Soci Fondatori come Corrado Maselli, Irene Mearelli, Marco Andreucci, Maria Crescimbeni, Cristina Di Donato, Vincenzo Piazza, Costanza Lami, Aldo Borrè, Francesca Pampinella e Daniele Eleodori di FondazioneTelethon; Lucia Brambilla di Fondazione Cariplo; Filippo Bezio di AISLA Onlus.

Fondazione AriSLA si avvale anche della consulenza legale tributaria dello Studio Cuonzo Montecchiani di Roma. La novità dell'anno 2013 è il termine, al 31 dicembre, del mandato di Renato Pocaterra, Segretario Generale di AriSLA dal momento della sua costituzione.

Le attività principali dell'aera riguardano la gestione dei progetti di ricerca finanziati, lo sviluppo operativo dei progetti *top-down*, la supervisione organizzativa del Convegno scientifico, del *Consensus Meeting* e della *Round Table*, la redazione e la cura della documentazione istituzionale, la gestione della cassa, la contrattualistica del personale, la gestione dei rapporti amministrativi con il Comitato Scientifico Internazionale, la gestione della contabilità, la reportistica dei costi, la gestione amministrativa dei progetti in rendicontazione e la gestione diretta dei progetti finanziati.

Area comunicazione e raccolta fondi

L'area è composta da due team: il primo è strettamente legato alla raccolta fondi, ha sede a Torino presso la Fondazione Vialli e Mauro ed è composto da Silvia Anceschi, Caterina Melito e Marisa Santos. Nel corso del 2013 è terminata la collaborazione con Luisa Ierardi e Oriana Tavano. Il gruppo di lavoro, coordinato dal consigliere Massimo Mauro, ha la finalità di incrementare il budget da destinare al finanziamento della ricerca; si occupa dell'organizzazione degli eventi, delle campagne e di ogni iniziativa per la raccolta fondi, coniugando la necessità di aumentare gli investimenti per la ricerca e la volontà di sensibilizzare l'opinione pubblica alla malattia. Il secondo team è dedicato alla comunicazione istituzionale, è coordinato da Stefania Pozzi e ha visto, per il primo semestre, la consulenza di SEC Relazioni Pubbliche, nelle figure di Laura Arghittu e Carla Castelli, nonché l'attività di Sofonisba, nella persona di Antonella Colombo, per la consulenza grafica.

Ufficio di Segreteria

A supporto delle tre aree, fino al 2013 è stata presente un'attività di segreteria, dedicata nello specifico ai contatti con i fornitori, alla gestione del centralino, del sito istituzionale e della newsletter, al supporto operativo dell'ufficio scientifico nella gestione dei bandi, al supporto della segreteria organizzativa per eventi scientifici, alla gestione dei rapporti amministrativi con il Comitato Scientifico Internazionale. Nel 2013 queste attività sono state assimilate nell'area Affari Generali, concludendosi la collaborazione con Monica Agnesi. Inoltre, a supporto delle attività di Presidenza e del CdA, opera come volontaria Monica Cattani. Infine, l'*Advisory Board* di AriSLA contribuisce a definire le priorità strategiche del programma di ricerca ed è composto da personalità rappresentative del mondo della ricerca e delle *Funding Agencies* internazionali nell'area delle malattie del motoneurone:

Stanley H. Appel
Co-Direttore al *Methodist Neurological Institute*
Houston, TX, USA

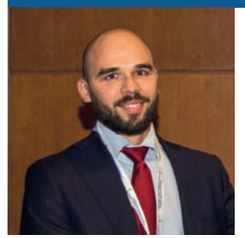
Lucie Bruijn
Direttore Scientifico
e Vice Presidente
di ALS Association
Washington, DC, USA

Brian G. M. Dickie
Direttore Scientifico
di *MND Association*
Northampton, UK

Piera Pasinelli
Direttore Scientifico di *Packard Center for ALS Research at Johns Hopkins Baltimore*, MD, USA

Wim Robberecht
Responsabile
del Laboratorio
di Neurobiologia
del *Vesalius Research Center, Flanders Institute of Biotechnology* (VIB),
Università di Leuven,
Belgio

L'equilibrio tra il voler dare continuità a quanto è stato consolidato e la necessità di razionalizzare la spesa per dedicare maggiori risorse alla ricerca rappresenta per AriSLA la sfida attuale e futura. Con questo obiettivo le aree operative della Fondazione - *Scientifica, Affari generali, Comunicazione e Raccolta fondi* - operano in sinergia, dando concretezza ai principi di *sostegno, promozione e coordinamento* della ricerca, cui AriSLA si ispira. Tutto questo è reso possibile grazie alla dedizione e alla disponibilità dei collaboratori che credono fortemente in questo progetto. L'occasione è favorevole per ringraziare ognuno di loro per l'impegno profuso e salutare con un grande ringraziamento i collaboratori che hanno terminato nel corso dell'anno la loro attività per la Fondazione.



Alessandro Franceschi

Stefania Pozzi

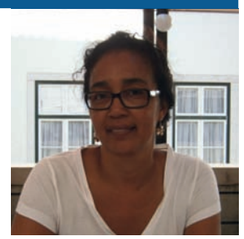
Stefania Guareschi

Antonella Bertolotti

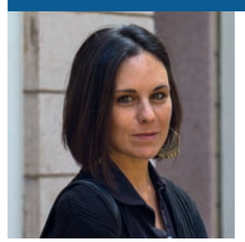
Rosa Fazio

Camilla Andreazza

Monica Cattani



Carla Marisa de Conceicao Santos



Silvia Anceschi

Caterina Melito

Oriana Tavano

Luisa Ierardi

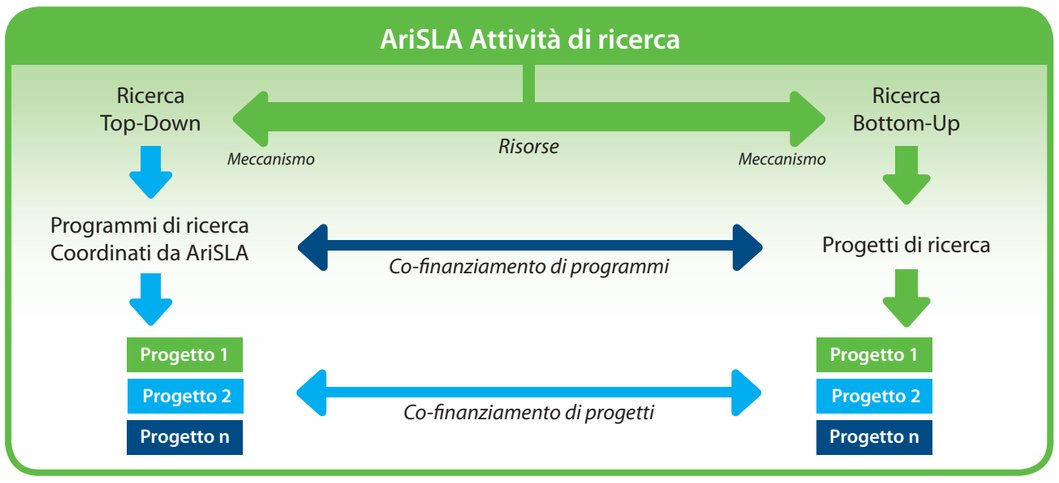
2

FINANZIARE E COORDINARE LA RICERCA

FINANZIARE E COORDINARE LA RICERCA

2.1 Le strategie di finanziamento dei primi cinque anni della Fondazione

Fondazione AriSLA ha come principale obiettivo il finanziamento della ricerca scientifica di eccellenza volta a comprendere i meccanismi d'insorgenza e sviluppo della SLA e ad identificare nuove soluzioni terapeutiche. Dal 2009 ad oggi la Fondazione ha adottato strategie di finanziamento e di supporto alla ricerca che hanno contribuito all'avanzamento delle conoscenze sulla SLA, grazie al coinvolgimento dell'intera comunità scientifica nazionale del settore. Due sono le principali strategie di finanziamento adottate da AriSLA: la prima, definita *"bottom-up"*, prevede un processo di selezione in *peer-review* delle proposte progettuali sottomesse dai ricercatori, in risposta ad una *Call for Ideas* annuale; con la seconda, cosiddetta *"top-down"*, è la Fondazione stessa - in sinergia con il proprio *Advisory Board* - che definisce i progetti da finanziare, sulla base delle priorità individuate come strategiche per le finalità della Fondazione.



Schema di finanziamento della ricerca di Fondazione AriSLA

Il *"bottom-up"* è il modello di finanziamento che permette ad AriSLA di sostenere progetti di ricerca scientifica selezionati sulla base del merito scientifico. Il modello si fonda su un processo di valutazione definito *peer-review*, o revisione paritaria, e ritenuto il miglior metodo presso la comunità scientifica internazionale, grazie al quale la valutazione e la selezione delle proposte d'eccellenza sono eseguite da esperti nel settore di riferimento. In particolare, il processo di valutazione della Fondazione coinvolge esclusivamente esperti stranieri, che sottoscrivono un accordo di confidenzialità delle informazioni ricevute per minimizzare i possibili conflitti di interesse.

La valutazione tra pari non è sicuramente priva di limiti ed è soggetta a costanti migliorie ma, nei fatti, questo sistema è quello che ha raggiunto il maggior consenso internazionale e ha principalmente contribuito allo sviluppo della conoscenza, verificata attraverso metodo scientifico e sulla base del confronto paritario tra ricercatori.

Il modello di valutazione in *peer-review* adottato da AriSLA ha subito evoluzioni durante i cinque anni di attività, con l'obiettivo di facilitare l'accesso ai finanziamenti da parte dei ricercatori e migliorare la qualità delle valutazioni da parte degli esperti. Lo scopo ultimo, infatti, è quello di evitare il più possibile conflitti di interesse e diminuire il grado di soggettività intrinseco al metodo stesso.

Per i primi due "Bandi AriSLA" sono stati previsti due *step* di valutazione delle proposte: il primo "in remoto", con l'analisi di una *Full Proposal*, ossia di una proposta progettuale dettagliata in tutte le sue parti, effettuata da tre revisori indipendenti e identificati sulla base dell'area di attinenza della proposta; il secondo "in presenza", il *Consensus Meeting*, in cui sono stati previsti due giorni di intenso lavoro, durante i quali è stata effettuata una valutazione comparativa dei progetti da parte di nove revisori selezionati. Dal 2011 è stato introdotto un ulteriore *step* nel processo di valutazione, che prevede la sottomissione iniziale di una Lettera di Intenti (LOI), sottoposta ad una prima verifica in remoto da parte di tre revisori indipendenti. In seguito a questa prima fase, le migliori proposte vengono invitate a presentare una *Full Proposal*: quest'ultima viene quindi sottoposta ad una ulteriore valutazione in remoto ed infine ad una analisi comparativa in presenza durante un *Consensus Meeting*. L'introduzione della LOI ha permesso, in primo luogo, la semplificazione dell'accesso al Bando AriSLA, da parte dei ricercatori, riservando loro il tempo necessario alla stesura di un progetto completo e dettagliato solo nel caso in cui la proposta iniziale venga effettivamente selezionata per la valutazione finale; in secondo luogo, l'inserimento di un ulteriore *step* di valutazione garantisce che ciascuna proposta sia valutata da un minimo di quattro ad un massimo di sei revisori differenti, limitando dunque la variabile della percezione soggettiva. Attraverso il modello di finanziamento *"bottom-up"* Fondazione AriSLA ha finanziato ad oggi 34 progetti di ricerca, per un investimento complessivo di 5.235.803 euro. Nel Cap. 6 è possibile consultare in dettaglio tutti i progetti finanziati.

Attraverso la strategia di finanziamento cosiddetta *"top-down"*, AriSLA ha individuato negli anni alcune aree di investimento. Lo scopo di tale strategia infatti è quello di offrire servizi e strumenti concreti che sostengano e rendano più efficace l'impegno dei ricercatori, identificando ambiti di ricerca che richiedono particolare attenzione.

Il finanziamento *"top-down"* di AriSLA si è focalizzato sulle necessità della comunità scientifica e dei pazienti di usufruire di strutture e tecnologie dotate di alti standard qualitativi. Ad oggi la Fondazione ha attivato due progetti: una *Animal Facility*, al fine di consentire l'accesso ai modelli animali più utilizzati per lo studio della SLA a gruppi di ricerca che necessitano di svolgere studi pre-clinici e traslazionali; un Laboratorio Tecnologico, grazie al quale si è realizzato un software per la comunicazione alternativa, fruibile su Tablet, finalizzato ai pazienti affetti da SLA e da malattie con gravi disabilità motorie e fonoarticolatorie.

Dal 2009 ad oggi la Fondazione ha perfezionato anche la tipologia dei progetti finanziati, per facilitare il lavoro dei ricercatori durante la sottomissione delle proposte di ricerca al Bando annuale di AriSLA e favorire l'avvicinamento di giovani ricercatori, o di ricercatori provenienti da aree di studio diverse da quella delle malattie del motoneurone. A partire dal Bando 2010 sono state introdotte due tipologie di proposte progettuali.

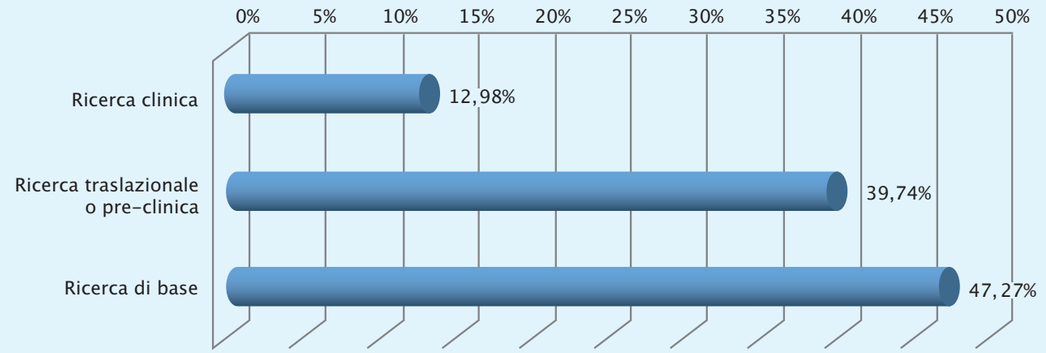
Da un lato si sostengono progetti *Full Grant*, caratterizzati da linee di ricerca verificate da dati preliminari e con un solido razionale scientifico, proposti da team di ricerca con percorsi di carriera consolidati. Accanto a questi, la Fondazione si è aperta ad idee fortemente innovative con i *Pilot Grant*, ossia progetti esplorativi, con ipotesi di ricerca originali e dati preliminari ancora da consolidare o non disponibili, presentate preferenzialmente da giovani ricercatori.

Nei suoi primi cinque anni di attività la Fondazione ha posto molta attenzione alla traslazionalità degli ambiti tematici e di ricerca, grazie al confronto periodico con il proprio *Advisory Board*. Di fronte ad una malattia estremamente complessa come la Sclerosi Laterale Amiotrofica, della quale non si conoscono ancora le cause patogenetiche e per la quale non vi sono oggi biomarcatori che permettono una diagnosi precoce o una valutazione puntuale della sua progressione, è necessario pensare al processo di ricerca e cura come ad una scala, che inizia con l'attività in laboratorio e si inerpica all'applicazione in clinica.

La **ricerca di base** si trova nei primi gradini della scala e si occupa dello studio delle cause della malattia e dei meccanismi sottesi all'esordio della stessa.

La raccolta di queste prime informazioni permette di salire la scala fino alla **ricerca pre-clinica/traslazionale**: è in questa fase che vengono sviluppate le strategie terapeutiche in grado di compensare il meccanismo individuato, testandone dapprima l'efficacia su modelli cellulari, per poi passare a modelli animali.

Solo quando la terapia si dimostra efficace su questi ultimi è possibile accedere al gradino della **ricerca clinica**, attraverso la quale la soluzione individuata viene validata con i pazienti, per verificarne la sicurezza e l'efficacia.

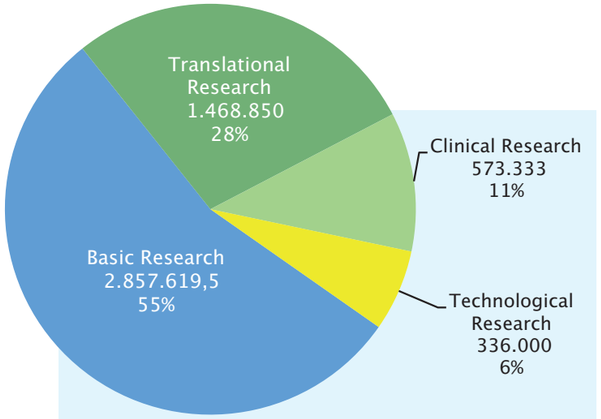


Distribuzione dei finanziamenti AriSLA sui gradini della "scala della ricerca" dal 2009 al 2013 (immagine modificata da: bilancio sociale Fondazione Telethon 2013, pag. 23)

Date queste premesse è stato fondamentale per Fondazione AriSLA mettere a disposizione i propri finanziamenti a tutte le maggiori aree tematiche di ricerca:

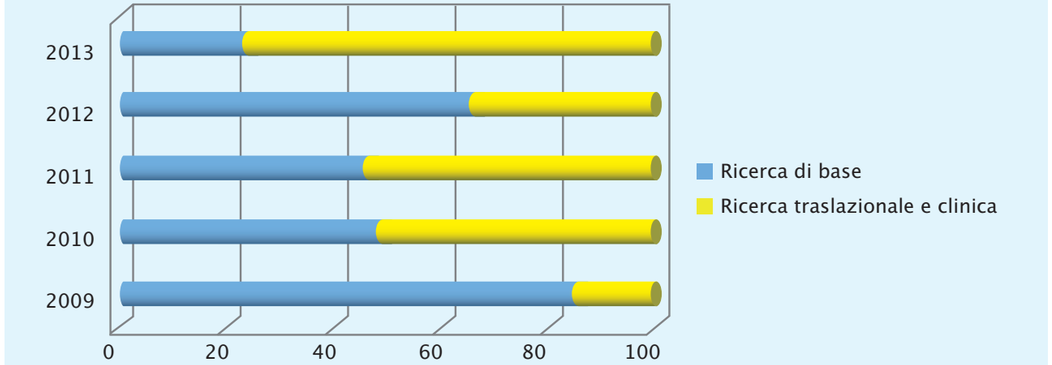
- *Ricerca di Base*, che ha come obiettivo primario l'avanzamento della conoscenza e la comprensione dei meccanismi cellulari e molecolari alla base delle alterazioni che conducono alla degenerazione dei motoneuroni.
- *Ricerca Traslazionale*, che rappresenta l'integrazione tra la ricerca di base e quella clinica, favorendo il trasferimento dei risultati scientifici ottenuti in laboratorio al letto del paziente.
- *Ricerca Clinica*, che comprende sia gli studi epidemiologici della malattia, incidenza, eziologia, diagnosi e terapia, sia gli studi clinici condotti con la collaborazione dei pazienti, per raccogliere dati sulla sicurezza e sull'efficacia di nuovi farmaci o di nuove terapie di supporto.
- *Ricerca Tecnologica*, che fornisce dispositivi e attrezzature finalizzati a mantenere una buona qualità di vita dei pazienti e dei loro familiari preservando, aumentando o supportando le capacità funzionali e di autonomia di chi è colpito dalla malattia.

Grazie ai primi 5 Bandi Annuali, Fondazione AriSLA ha finanziato 23 progetti di ricerca di base, per un valore complessivo di 2.857.620 euro, 7 progetti di ricerca traslazionale dal valore di euro 1.468.850, 3 progetti di ricerca clinica con un investimento di euro 573.333 e 1 progetto di ricerca tecnologica per un valore economico di euro 336.000.



Distribuzione del finanziamento di Fondazione AriSLA nelle cinque "Call for Research Projects" (2009-2013)

Pur considerando l'importanza della Ricerca di Base per una malattia come la SLA, AriSLA sta cercando di valorizzare sempre di più le aree di ricerca orientate al paziente, spingendo i ricercatori a presentare proposte progettuali di carattere traslazionale e clinico, che considerino l'obiettivo di giungere ad un miglioramento delle conoscenze applicabili al paziente nel più breve tempo possibile.



Evoluzione del finanziamento erogato da Fondazione AriSLA attraverso i Bandi annuali di ricerca (2009 – 2013)

2.2 Il Bando 2013

La strategia di finanziamento "*bottom -up*" di AriSLA si concretizza con la pubblicazione annuale di un Bando di Concorso per Progetti di Ricerca. Come per i due anni precedenti, il Bando 2013 ha previsto la partecipazione di due diverse tipologie di proposte progettuali:

• *Full Grant*, ovvero "*progetti di ricerca con un solido background, dati preliminari già disponibili e linee di ricerca già in corso nel settore della ricerca di base, ricerca traslazionale o ricerca clinica*". Le proposte per progetti *Full Grant* hanno previsto una durata massima di 36 mesi, per un valore economico sostenuto da AriSLA fino a 300.000 euro e la possibilità di condurre la ricerca in collaborazione scientifica con altri Partner.

• *Pilot Grant*, ovvero "*progetti con originali ipotesi di ricerca, seppur con dati preliminari da consolidare o non disponibili nei settori di ricerca di base e ricerca traslazionale*". Il bando ha previsto una durata massima di 12 mesi e fino a 60.000 euro di finanziamento erogabile da parte di Fondazione AriSLA. Il contributo economico ha previsto anche l'eventuale copertura parziale o totale del compenso del *Principal Investigator* (PI) del progetto se, alla stipula del contratto con AriSLA, questi non abbia in essere alcun rapporto di lavoro strutturato e non abbia compiuto i 36 anni di età.

Ai fini della selezione delle proposte progettuali, sono stati individuati differenti criteri di valutazione per queste due tipologie di *grant*. In particolare, per i progetti *Full Grant* è richiesta al PI e agli eventuali partner di progetto un'elevata competenza scientifica ed un curriculum di comprovato profilo internazionale nell'area tematica di applicazione, oltre ad una posizione garantita per tutta la durata del progetto presso l'Ente di appartenenza. Al contrario, è incoraggiata la sottomissione di progetti *Pilot Grant* da parte di ricercatori giovani, che presentino idee fortemente innovative o abbiano necessità di raccogliere dati preliminari per poter accedere ad ulteriori finanziamenti. In ogni caso, per entrambe le tipologie di progetti presentati i requisiti privilegiati sono "*innovazione e priorità rispetto alla scienza corrente, rilevante interesse scientifico e forte impatto sulla comprensione ed il trattamento della malattia*".

Sono stati considerati soggetti ammissibili a partecipare al Concorso per Progetti di Ricerca AriSLA 2013 ricercatori afferenti a Università ed Enti di ricerca italiani, pubblici e privati, senza finalità di lucro ed in linea con le finalità statutarie di AriSLA. Partner di progetto con sede al di fuori del territorio italiano ed aziende profit sono stati ammessi a partecipare al Bando mediante co-finanziamento delle attività di ricerca, in qualità di investitori, oltre che portatori di competenze scientifiche.

Al Bando AriSLA 2013 sono state presentate 97 proposte progettuali, sotto forma di Lettere di Intenti (LOI), di cui 55 *Pilot Grant* e 42 *Full Grant*, per una richiesta di finanziamento complessiva di 13.140.375 euro.

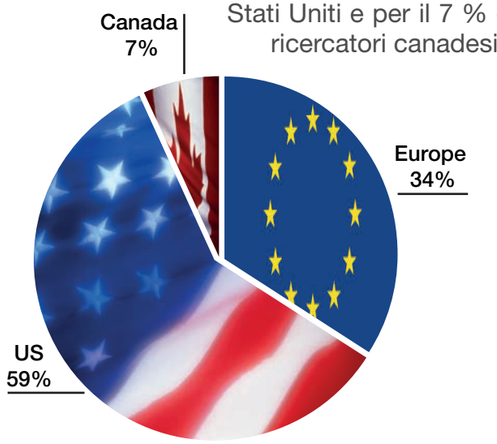
La ricerca di base ha rappresentato il 59% delle LOI sottomesse, il 40% delle stesse ha fatto riferimento alla ricerca traslazionale, mentre l'1% delle proposte è stato espressione della ricerca clinica. Sono stati coinvolti più di 160 diversi gruppi di ricerca. In seguito alla stesura di una prima graduatoria di merito, 39 LOI sono state invitate a presentare una *Full Proposal*, successivamente valutata dal Comitato Scientifico Internazionale sia in remoto che in presenza durante il *Consensus Meeting*. Il Bando 2013 si è concluso con il finanziamento dei migliori 7 progetti, 4 dei quali di ricerca di base, 2 di ricerca traslazionale e 1 di ricerca clinica, per un valore complessivo di 766.616,50 euro.

I progetti vincitori del Bando AriSLA 2013

Acronimo	Titolo	PI	Host Institution	Tipo progetto	Area di ricerca	Durata (mesi)
RepeatALS	Genome-wide analysis of DNA tandem repeats in ALS	Sandra D'Alfonso	Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale A. Avogadro, Novara	FG	Basic	24
PROMISE	Protein misfolding and ALS: a phase II RCT with futility design	Giuseppe Lauria	Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta", Milano	FG	Clinical	36
MesALS	Can mesenchymal stem cells modulate neuroinflammation in ALS?	Debora Giunti	Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno Infantili (DINOGMI), Università di Genova	PG	Basic	12
LoCaLS	Local perturbations of Ca2+ homeostasis as possible early mechanisms of fALS pathogenesis	Alessandro Bertoli	Dipartimento di Scienze Biomediche, Università di Padova	PG	Basic	12
ALSINTERACTORS	Analysis of SOD1-VDAC1 relationships in vitro and in vivo: new paradigms for molecular interactions	Angela Anna Messina	Dipartimento di Scienze Biologiche, Geologiche e Ambientali, Università di Catania	PG	Basic	12
macLearnALS	The utility of MRI in the identification of ALS and other motor neuron diseases	Federica Agosta	Fondazione Centro San Raffaele, Milano	PG	Translational	12
EXOSLA	Exosomes in ALS	Francesca Properzi	Istituto Superiore della Sanità, Roma	PG	Translational	12

2.3 Il processo di valutazione del Bando AriSLA 2013

Il modello di valutazione in *peer-review* consente a Fondazione AriSLA di finanziare la ricerca d'eccellenza sulla base dei principi di *oggettività, terzietà e merito scientifico*. Per raggiungere tale obiettivo AriSLA si avvale di un proprio Comitato Scientifico Internazionale (ISC), composto nel 2013 da oltre 40 esperti stranieri. Per evitare eventuali conflitti di interesse da parte dei componenti dell'ISC ed eludere la variabile di soggettività nella valutazione, AriSLA prevede un *turnover* annuale di almeno il 30% degli esperti. Per il 2013 il Comitato Scientifico Internazionale di AriSLA si è avvalso per il 34% di ricercatori europei, per il 59% di scienziati provenienti dagli Stati Uniti e per il 7 % di ricercatori canadesi.



La provenienza dei revisori che hanno costituito il Comitato Scientifico Internazionale di Fondazione AriSLA nel 2013

Con l'obiettivo di perfezionare il processo valutativo e definire le priorità strategiche del programma di ricerca e di revisione, anche nel 2013 la Fondazione ha organizzato un meeting con il proprio *Advisory Board*, per condividere i criteri di valutazione delle proposte progettuali. Innovazione, rilevanza e priorità del progetto in riferimento allo stato dell'arte della ricerca in ambito SLA, metodologie proposte, disponibilità di solidi dati preliminari e trasferibilità dei risultati alla ricerca clinica e/o allo sviluppo industriale (in particolare per i *Full Grant*) rappresentano i riferimenti fondamentali sulla base dei quali i revisori hanno valutato i progetti. Sono stati poi considerati la capacità del PI (e dei partner) di finalizzare il programma di ricerca proposto; il CV del Principal Investigator/Partner, nonché la composizione del partenariato e la reciproca integrazione delle unità operative, con il ruolo assunto da ciascun partner.

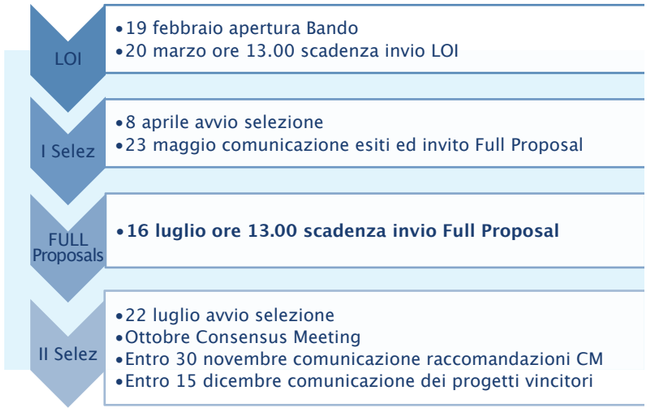
Il processo di valutazione dei progetti di ricerca è avvenuto in tre fasi. Nella prima fase le Lettere di Intenti presentate al Bando sono state valutate in remoto da tre esperti con comprovate competenze nell'area del progetto di ricerca. La valutazione ha dato origine ad una graduatoria di merito, che ha permesso di definire le proposte da invitare alla presentazione di una *Full Proposal*. Nel secondo *step* di valutazione le *Full Proposal* sono state assegnate ad altri tre revisori dell'ISC di AriSLA, i cui giudizi in remoto hanno portato alla redazione di una classifica provvisoria delle proposte. Durante i due giorni di *Consensus Meeting* è stata poi effettuata una valutazione complessiva e comparativa dei progetti, da parte di un *Panel* composto da nove revisori, già coinvolti nella seconda fase del processo. La discussione ha dato

esito ad una graduatoria finale di merito. La classifica finale è stata infine sottoposta all'attenzione del Consiglio di Amministrazione di AriSLA che, sulla base del budget a disposizione, ha stabilito il numero di progetti finanziabili a partire dalle proposte che hanno ottenuto una valutazione di eccellenza. Al termine del processo di valutazione, AriSLA provvede a mettere a disposizione dei ricercatori le indicazioni che i revisori forniscono in merito alle proposte progettuali presentate, per permettere loro di approfondire le eventuali criticità rilevate.

2.4 Il monitoraggio scientifico dei progetti

Fondazione AriSLA considera inoltre di fondamentale importanza il monitoraggio scientifico dei progetti finanziati, per valutare l'andamento delle attività e la coerenza delle stesse con quanto proposto in sede di sottomissione della proposta. Le azioni messe in atto in questi anni dall'ufficio scientifico di AriSLA, inoltre, hanno anche l'obiettivo di supportare il ricercatore nella gestione e implementazione del progetto, con l'intento di velocizzare il superamento di eventuali problemi che potrebbero insorgere durante lo sviluppo del lavoro scientifico. Dal 2009 ad oggi il monitoraggio dei progetti si svolge attraverso:

- *relazioni periodiche*: in base al Piano di lavoro presentato dal Principal Investigator del progetto viene richiesta periodicamente - a cadenza semestrale per i "*Pilot Grant*" e annuale per i "*Full Grant*"- la compilazione di schede tecniche



Timetable del Bando AriSLA 2013

di monitoraggio scientifico, per osservare lo stato di avanzamento del progetto. Nel 2013 sono stati raccolti 20 monitoraggi, o relazioni scientifiche intermedie;

- *visite on site*: al fine di verificare "in loco" lo svolgimento delle attività di progetto, i Grant Manager della Fondazione, o esperti esterni incaricati ad hoc, effettuano visite periodiche presso i laboratori dove viene condotta la ricerca finanziata da AriSLA;

- *report scientifico finale*: alla conclusione del progetto di ricerca è richiesta al *Principal Investigator* la compilazione di una relazione finale, con una sintesi del lavoro svolto e dei risultati raggiunti ed il dettaglio dei metodi e degli strumenti utilizzati. Nel 2013 si sono conclusi 5 progetti, con i relativi report scientifici finali;

- *audit*: è facoltà di Fondazione AriSLA richiedere ai ricercatori finanziati audizioni in sede, con lo scopo di garantire il corretto svolgimento delle attività amministrative e scientifiche ed analizzare le problematiche emergenti. L'*audit* può dare origine a piani di riorganizzazione del progetto. Nel 2013 non vi è stata la necessità di attivare *audit*;

- *interviste e questionari*: con la finalità di raccogliere dati, informazioni, documenti e materiali relativi alle modalità seguite per l'attuazione del progetto, AriSLA sottopone un questionario di indagine ai ricercatori che hanno concluso le attività scientifiche e amministrative di progetto. In particolare, nel 2013 è stato somministrato un questionario di *customer satisfaction* ai progetti fino ad oggi conclusi, di cui si riportano in sintesi i dati nel box "*L'opinione dei ricercatori*".

2.5 Il coordinamento della ricerca: i servizi alla ricerca di AriSLA

Il Laboratorio Tecnologico

Dalla riflessione in merito alle modalità più efficaci per sostenere la ricerca tecnologica, nasce l'esperienza del Laboratorio Tecnologico di AriSLA, che prende avvio grazie ad una convenzione con la Fondazione Salvatore Maugeri e la collaborazione operativa con il Laboratorio Tecnologico dell'Istituto Scientifico della Fondazione, con sede a Veruno (NO). Il Laboratorio si è posto l'obiettivo di sperimentare ausili e soluzioni tecnologiche di facile fruizione, per il controllo domotico e la comunicazione alternativa aumentativa, al fine di aiutare la comunicazione dei pazienti affetti da SLA e da malattie con un quadro di gravi disabilità motorie e fonoarticolatorie. Nell'ambito di questa esperienza è stato realizzato il progetto di ricerca "Comuni*Care* Comunicazione aumentativa alternativa per le disabilità motorie": un software implementato su sistemi operativi nel rispetto dei principi di semplicità di utilizzo, velocità di accensione e spegnimento, leggerezza per l'uso in mobilità e costi molto contenuti. In concreto, "Comuni*Care*" è rappresentato da una *suite* di APP realizzata su piattaforme Windows e ANDROID, la quale permette agli utenti una serie di operazioni: dalla comunicazione con chi sta accanto al paziente, all'utilizzo del web, fino alla possibilità di controllare i dispositivi elettronici del proprio ambiente domestico come, per esempio, la TV, le luci o il climatizzatore. Le diverse APP di "Comuni*Care*" accompagnano il paziente nelle fasi di progressione della malattia e gli consentono di relazionarsi con il mondo esterno, valorizzando le sue capacità residue. Le APP di "Comuni*Care*" sono state messe a punto grazie all'aiuto di oltre 500 pazienti, che hanno sperimentato e verificato concretamente la rispondenza degli strumenti alle loro esigenze, per renderle quanto più funzionali possibili. Il risultato di questo lavoro è la realizzazione di un prototipo di ricerca, semplice da utilizzare, che non richiede costosi hardware per il suo funzionamento.
Responsabile scientifico del progetto è Marco Caligari, Responsabile del Laboratorio di Comunicazione e Domotica dell'Istituto Scientifico di Veruno, di Fondazione Salvatore Maugeri.

Immagine tratta dalla presentazione del PI di progetto al Convegno Scientifico di AriSLA

L'Ufficio di Trasferimento Tecnologico

Perché un risultato scientifico possa essere tradotto in una terapia disponibile ai pazienti è necessario che alla ricerca si affianchi il supporto dell'industria, che renda disponibile sul mercato quanto sperimentato in laboratorio. Riuscire a realizzare questo obiettivo è la sfida principale per chi si occupa di ricerca nell'ambito delle malattie rare. In particolare, nel caso della SLA l'unico farmaco - il riluzolo - identificato nel 1995, ad oggi approvato e disponibile in commercio per il suo trattamento, ha mostrato scarsi effetti benefici nei pazienti e un debole incremento nella sopravvivenza. In questo quadro ancora poco chiaro, l'esigenza di individuare nuovi approcci terapeutici rappresenta una priorità fondamentale per la comunità scientifica.

Per rispondere a questa necessità, nel Marzo 2013 AriSLA ha istituito l'Ufficio di Trasferimento Tecnologico (TTO) che agisce da interfaccia tra la Fondazione, la comunità scientifica operante sulla SLA e partner industriali. In linea con la mission della Fondazione, il TTO ha come obiettivo quello di consentire la traduzione dei risultati della ricerca finanziata in terapie e dispositivi diagnostici da rendere disponibili ai pazienti. AriSLA si propone quindi di supportare i ricercatori finanziati e i loro Enti di appartenenza nella protezione della proprietà intellettuale di eventuali scoperte fatte nell'ambito di progetti di ricerca finanziati e di identificare Enti profit che garantiscano lo sviluppo delle invenzioni verso la pratica clinica.

Dall'analisi di tutti i progetti finanziati dalla Fondazione in questi anni, circa 10 sono stati identificati come potenzialmente interessanti per una successiva valorizzazione. In questo processo è fondamentale l'attività di monitoraggio che AriSLA intraprende in merito ai risultati emergenti da ogni ricerca, perché insieme al ricercatore si riescano a mettere in campo delle azioni, già in una fase precoce del progetto, per proteggere una nuova invenzione.

Anche la generazione di strumenti (linee cellulari, modelli animali,…) derivati dalla ricerca finanziata sono risorse di grande valore per la comunità di ricercatori che si occupa di malattie neurodegenerative: in tal senso, la Fondazione si mette a disposizione per aiutare il ricercatore a "riconoscere" il contributo che il suo progetto può dare alla comunità, attraverso accordi di confidenzialità e di trasferimento di materiale. In generale, la conoscenza del processo di trasferimento tecnologico, per il ricercatore, comporta la possibilità di sfruttare le opportunità che scaturiscono dalla ricerca, dando valore alle proprie conoscenze e ai risultati prodotti dal suo lavoro. La proprietà intellettuale costituisce infatti uno strumento contrattuale che, da un lato, consente e disciplina la divulgazione, dall'altro, offre all'inventore un riconoscimento per i rischi e i costi sostenuti durante l'attività di ricerca.

La formazione dei ricercatori

Dal 2013 la Fondazione ha attivato un programma di formazione aperto a tutti i ricercatori, grazie alla presenza di esperti che mettono a disposizione della comunità scientifica le loro competenze, offrendo conoscenze tecniche ed opportunità di aggiornamento.
I seminari sono appuntamenti mensili che AriSLA organizza gratuitamente e che affrontano temi di natura trasversale, focalizzandoargomenti generali quali per esempio l'analisi statistica dei dati, la scrittura di bandi europei, la comunicazione delle scoperte scientifiche, ma anche temi più tecnici, specifici della ricerca nell'ambito delle malattie del motoneurone. Di seguito è possibile prendere visione del programma formativo del 2013.

Nel 2013 AriSLA ha promosso 6 seminari formativi:

22 marzo 2013 - *La sfida della complessità nelle malattie croniche degenerative: ruolo attuale dei sistemi artificiali adattativi,* prof. Enzo Grossi, Istituto Villa Santa Maria e Advisor scientifico Fondazione Bracco.

12 aprile 2013 - *Scrivere un progetto. Strumenti, Metodologie e Prodotti*, dott. Giuseppe Di Giovanbattista e dott. Marcello D'Amico, Archidata srl.

17 maggio 2013 - *I mass media e la comunicazione con i giornalisti*, dott.ssa Laura Arghittu e dott. Gabriele Bertipaglia, Sec Relazioni Pubbliche e Istituzionali.

4 giugno 2013 - *Seminario Presentazione Full Proposal Bando 2013*, Ufficio Scientifico di Fondazione AriSLA.

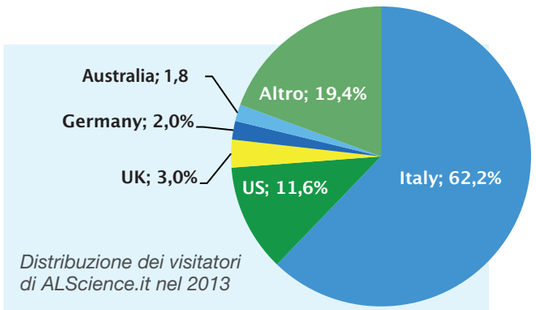
17 settembre 2013 - *Come preparare un progetto scientifico e come redigere e pubblicare un articolo scientifico*, dott. Ettore Beghi, Istituto di Ricerche Farmacologiche «Mario Negri» di Milano.

21 ottobre 2013 - *I topi transgenici per SOD1 mutata come modello di SLA: variabilità fenotipiche e influenze genetiche*, dott.ssa Caterina Bendotti, Istituto di Ricerche Farmacologiche «Mario Negri» di Milano e Responsabile scientifico Animal Facility di AriSLA.

Il sito Alscience

In linea con la mission istituzionale della Fondazione, nel Dicembre 2010 è stato creato il sito di divulgazione scientifica www.ALScience.it. Il portale, esclusivamente dedicato agli sviluppi della ricerca nazionale ed internazionale in ambito SLA, è stato pensato in lingua inglese allo scopo di raggiungere anche i ricercatori stranieri. Il sito non solo raccoglie le informazioni aggiornate in merito alle pubblicazioni scientifiche del settore, ma offre notizie e strumenti utili ai ricercatori, quali le indicazioni sulle risorse e sulle *facilities* disponibili, sui convegni e sui meeting internazionali, nonché gli avvisi sulle attività di supporto alla ricerca, come i nuovi Bandi di ricerca o le proposte di formazione. Il sito si compone di 6 aree tematiche: partendo da uno sguardo sullo stato dell'arte della ricerca, della letteratura scientifica, delle risorse e degli strumenti per la ricerca, si arriva all'agenda dei principali meeting di settore, delle opportunità di finanziamento e *training*, per concludere con una sezione dedicata ai *feedback* da parte degli utenti del sito. Nella sezione "*State-of-the-art*" vengono mensilmente segnalate come "*featured research*" le pubblicazioni di maggiore rilevanza e gli aggiornamenti riportati sui siti web relativi alle neuroscienze. Tra gli "*hot topics*", dal 2012, è stata inserita una tavola sinottica dei trial clinici presenti in www.clinicaltrials.gov, il più completo database internazionale di studi clinici pubblici e privati. La tavola è aggiornata con frequenza semestrale e consente una rapida consultazione di tutte le notizie relative alle molecole testate clinicamente per la cura della SLA. Sempre in questa sezione è possibile scaricare i Book AriSLA. All'interno sono disponibili i dettagli dei progetti scientifici finanziati, i servizi disponibili e le azioni messe in atto per sostenere la ricerca. Letteratura selezionata in materia di SLA è riportata ogni mese nella sezione "*Scientific References*", mentre nella sezione "*Resources and Tools*" è possibile trovare aggiornamenti relativi ai modelli sperimentali di ricerca, con i riferimenti alle principali biobanche, ai database genetici e alle *facilities* messe a disposizione dalla Fondazione. Le sezioni "*Meeting of Interest*" e "*Research Support*" contengono rispettivamente il calendario degli eventi scientifici riguardanti le malattie del motoneurone e le opportunità disponibili di finanziamento e formazione nell'ambito delle neuroscienze.

Dalla sua apertura on line, il sito è stato visitato da oltre 10.000 utenti provenienti da tutto il mondo (in particolare Stati Uniti, Regno Unito, Germania, Australia, Brasile, Canada, India e Giappone). Nel 2013 i visitatori sono stati 4.486, circa l'11% di utenti in più rispetto all'anno precedente, con un positivo aumento degli accessi da parte di stranieri.



Distribuzione dei visitatori di ALScience.it nel 2013

La Round Table

Dal 2010 Fondazione AriSLA organizza una *Round Table* annuale per la comunità scientifica di riferimento. L'iniziativa ha come obiettivo il confronto con i ricercatori in merito all'attività svolta da AriSLA durante l'anno, con l'intento di voler aggiornare su quanto essa sta facendo per il sostegno della ricerca. Durante la *Round Table* sono inoltre raccolte proposte, necessità e osservazioni che permettono di migliorare quanto AriSLA sta mettendo in campo per il sostegno e la promozione della ricerca e di comprendere le modalità migliori per fornire un supporto concreto al lavoro dei ricercatori. La giornata offre anche l'opportunità ai presenti di momenti di scambio e di relazione, favorendo la nascita di nuove collaborazioni scientifiche.

Foto dal "Concerto per Archi" in favore di AriSLA - Turi, 2013

In particolare nella *Round Table* del 2013 si è affrontato e discusso il complesso tema del sostegno alla ricerca tecnologica. Sulla base delle peculiarità e specificità di questo ambito di ricerca, la Fondazione ha voluto confrontarsi con alcuni dei maggiori esperti nel nostro Paese, in merito alle modalità di finanziamento più adeguate e alle necessità tipiche di tale settore di ricerca. La discussione ha avuto come *focus* di riflessione lo sviluppo delle strategie più efficaci per sostenere un modello di ricerca che parta dalle reali esigenze del paziente con malattia neuromuscolare. A tal fine è stata sottolineata la necessità di coinvolgere tutti i soggetti presenti nel processo di sviluppo della ricerca: il ricercatore, infatti, deve imparare a cogliere e tradurre i bisogni espressi dal paziente, per relazionarsi poi con le reali opportunità presenti sul mercato, coinvolgendo nel processo di realizzazione degli ausili le aziende e le istituzioni, in qualità di interlocutori privilegiati per la finalizzazione dei prototipi di ricerca sperimentati in laboratorio.

L'Animal Facility

Istituita nel 2011, l'Animal Facility AriSLA è una piattaforma tecnologica dedicata a valutare l'efficacia di interventi terapeutici farmacologici, di terapia cellulare o genica nel modello murino SOD1G93A, il topo transgenico più utilizzato e meglio conosciuto dalla comunità scientifica che si occupa della SLA. Il progetto nasce dal desiderio di AriSLA di sostenere i ricercatori finanziati che necessitano di sperimentazione animale con attrezzature ed esperienza adeguate, in grado di minimizzare l'intrinseca variabilità sperimentale di tali modelli. La creazione di un servizio come l'Animal Facility rappresenta un'azione concreta con la quale AriSLA cerca di rendere più efficace l'identificazione di nuove terapie per la SLA.

L'Animal Facility AriSLA si trova presso l'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" di Milano e comprende aree di stabulazione degli animali, aree di quarantena e aree di servizio. Responsabile scientifico della Facility è la dottoressa Caterina Bendotti, direttore del Laboratorio di Neurobiologia Molecolare presso lo stesso Istituto, la cui esperienza nel campo dei modelli preclinici di SLA è riconosciuta a livello internazionale. La dr.ssa Bendotti ha partecipato alla stesura delle linee guida e dei protocolli per l'uso di modelli transgenici nella ricerca pre-clinica.

La Facility vuole rispondere al principio del perseguimento dell'eccellenza del risultato, garantendo quindi la qualità, l'efficacia e la riproducibilità dei protocolli terapeutici in modelli animali.

La piattaforma è in grado di assicurare elevati standard di cura, igiene e benessere degli animali attraverso il controllo rigoroso delle procedure e delle tecniche di anestesia e analgesia. L'accesso alla sperimentazione è analizzato in via preliminare da un Comitato Etico-Scientifico, che verifica la qualità del progetto sottoposto dai ricercatori e la corretta applicazione della normativa italiana (DL 4 marzo 2014 n. 26 e successiva legislazione) in materia di protezione degli animali utilizzati a fini scientifici. Ad oggi hanno avuto accesso all'Animal Facility, tramite il Bando AriSLA, tre gruppi di ricerca (Progetti SanetALS, EcypALS, IMMUNALS).

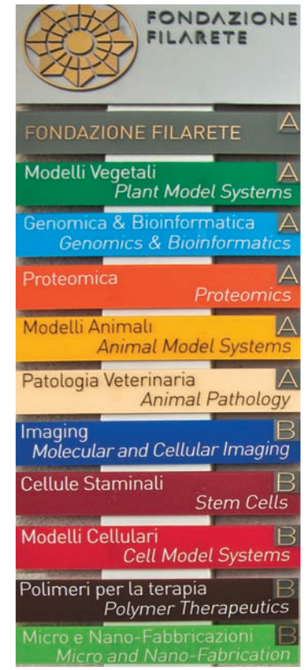
Nel 2013 è stato intrapreso un piano di comunicazione per permettere anche ad una comunità più ampia di ricercatori di usufruire del servizio dell'Animal Facility. Tutto il materiale informativo è presente sui siti www.arisla.org / www.ALScience.it e viene messo a disposizione dei ricercatori sia durante gli eventi organizzati dalla Fondazione (Seminari, Round Table, Convegno scientifico annuale), sia ai congressi scientifici nazionali ed internazionali dove AriSLA è presente.

Le Piattaforme della Fondazione Filarete

Seguendo il principio di porsi al servizio dei ricercatori, offrendo loro i migliori strumenti per supportarne l'attività di ricerca, AriSLA da quest'anno ha sottoscritto una convenzione con le piattaforme tecnologiche di "*Fondazione Filarete* per le bioscienze e l'innovazione", con l'intento di dare la possibilità a chi opera nell'ambito della ricerca sulla SLA e delle malattie del motoneurone di accedere a strutture in grado di offrire strumenti di lavoro, tecnologie e attrezzature di particolare rilevanza e valore.

Fondazione Filarete è un centro di eccellenza lombardo nato dalla sinergia tra Università degli Studi di Milano, Fondazione Cariplo e Intesa Sanpaolo al fine di sfruttare le risorse intellettuali e finanziarie presenti in Lombardia e in Italia e di creare, ospitare ed accompagnare iniziative imprenditoriali *high-tech* nel campo della biofarmacologia e della biomedicina (fonte http://www.fondazionefilarete.com/it/fondazione).

Le piattaforme tecnologiche di Fondazione Filarete, gestite da gruppi di ricerca d'avanguardia dell'Università degli Studi di Milano, forniscono servizi per sviluppare, testare e valutare la fattibilità applicativa di soluzioni tecnologiche nel campo delle scienze della vita, creando una rete strettamente interconnessa di competenze scientifiche complementari, che fornisce il substrato ottimale per la traslazione della ricerca di base in innovazione. Le piattaforme integrano genomica, proteomica, modelli cellulari e animali, *imaging* con nano- e micro-tecnologie per fornire metodologie altamente diversificate ma tutte applicabili alle diverse fasi di *drug discovery* e *drug development*. Le varie piattaforme collaborano per formare un unico *core tecnologico* interdisciplinare e integrato. L'accesso ai servizi è garantito ai progetti vincitori dei Bandi AriSLA, nonché a progetti nel campo delle malattie del motoneurone che abbiano ricevuto finanziamenti da un'agenzia di finanziamento e a ricercatori con comprovata esperienza.
Il catalogo dei servizi è disponibile su http://www.alscience.it



Il modello di gestione diretta dei finanziamenti

Dal 2012 la modalità unica di gestione dei contributi assegnati dal Bando AriSLA è rappresentata dal regime di gestione diretta.

Con la gestione diretta, gli Uffici Amministrativi di AriSLA si mettono a disposizione del *Principal Investigator*, per supportarlo quotidianamente nell'amministrazione del budget di progetto, sulla base di quanto da lui espresso nel Piano Economico Integrato. In concreto, il contributo erogato da AriSLA non viene trasferito all'Ente beneficiario, ma rimane a disposizione del Responsabile scientifico del progetto, il quale sottopone direttamente alla Fondazione ogni richiesta di spesa da lui allocata tra le voci di costo del Piano Economico Integrato, organizzate altresì per anno e Partner nel caso di *Full Grant*.

In accordo con il *Principal Investigator*, gli Uffici Amministrativi di AriSLA inoltrano direttamente gli ordini di acquisto di materiali e servizi ai fornitori, nonché attivano i contratti di collaborazione e di borse di studio per i ricercatori impegnati sul progetto. Le voci di costo escluse dal regime di gestione diretta e trasferite, quindi, all'Ente beneficiario del progetto sono relative agli assegni di ricerca - in quanto la Fondazione non può giuridicamente essere Ente attivatore di tale tipologia contrattuale - alle spese di struttura affrontate dall'Ente di ricerca, nonché agli eventuali rimborsi per i costi anticipati dal ricercatore durante i viaggi di missione previsti dal progetto. Formalmente l'accordo di collaborazione, nella gestione del budget di progetto, tra Fondazione AriSLA e l'Ente beneficiario del contributo avviene in fase di avvio dello studio, attraverso la sottoscrizione della dichiarazione di accettazione del regime di gestione diretta e la relativa accettazione del suo regolamento.

In questi primi due anni di attività si conferma l'efficacia del modello di gestione diretta, rilevata da alcuni indicatori:

- i *Principal Investigator* vengono "liberati" dagli aspetti amministrativi richiesti dalla gestione del progetto, mantenendo esclusivamente il loro impegno nel raggiungimento degli obiettivi scientifici;

- i processi di gestione amministrativa vengono razionalizzati e velocizzati, grazie alla garanzia di evasione dell'ordine al fornitore entro le 48 ore, dalla richiesta da parte del ricercatore;

- le aziende fornitrici interagiscono con un interlocutore efficiente e flessibile, che incontra anche il bisogno economico di avere pagamenti assicurati a 30 giorni dalla consegna dell'ordine;

- i ricercatori contrattualizzati da AriSLA hanno la garanzia di ricevere il loro compenso ogni mese.

Ad oggi sono stati gestiti 17 progetti di ricerca in regime di gestione diretta totale, sono stati attivati 25 contratti di ricerca - 5 contratti di collaborazione a progetto e 25 borse di studio - e sono state coinvolte 107 aziende fornitrici.

L'OPINIONE DEI RICERCATORI

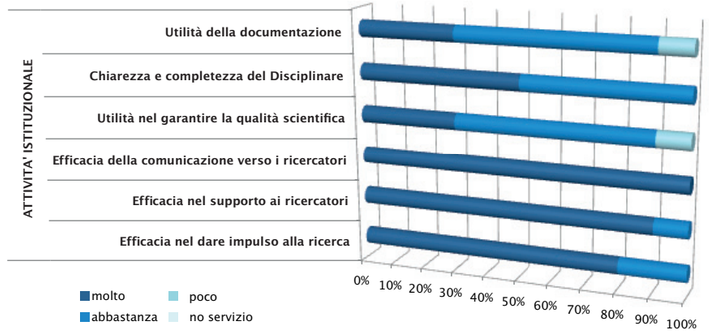
Con l'obiettivo di migliorare l'azione di sostegno e gestione dei progetti finanziati, la Fondazione ha elaborato un questionario di *customer satisfaction*, da sottoporre ai ricercatori che terminano l'esperienza di collaborazione con AriSLA: nel 2013 si sono conclusi 13 progetti di ricerca. Il documento ha lo scopo di raccogliere l'opinione dei ricercatori che hanno beneficiato di un *grant* AriSLA, in merito alle modalità di gestione del progetto da parte della Fondazione: l'intento è quello di rilevare la percezione di efficacia che essi hanno delle attività messe in campo da AriSLA, al fine di rendere sempre più performanti i servizi che l'Ente mette a loro disposizione.

L'attività istituzionale. In linea generale tutti gli intervistati confermano l'utilità degli obiettivi che la Fondazione si è posta per sostenere e dare impulso alla ricerca sulla SLA; di questi, l'80% ritiene che le azioni messe in campo in questi anni dalla Fondazione siano abbastanza/molto coerenti con la mission dell'Ente e che lo staff di AriSLA offra un supporto efficace per mettere i ricercatori nelle condizioni di compiere al meglio il loro lavoro.

In particolare, le modalità di comunicazione che AriSLA adotta nei confronti dei ricercatori - *newsletter* sugli aggiornamenti dell'attività della Fondazione e sulle novità pubblicate sul sito *ALScience*, comunicazione telefonica e via mail con il *Principal Investigator* - sono risultate molto efficaci e utili per la gestione del progetto di ricerca dalla totalità degli intervistati.

Più variegata invece è la percezione dell'utilità dei principi che regolano il processo di gestione amministrativa del progetto, raccolti nel Disciplinare AriSLA: se, da un lato, il rispetto del regolamento e la presentazione dei documenti richiesti sono considerati necessari per garantire la qualità scientifica e amministrativa del progetto, dall'altro, tali pratiche amministrative vengono vissute come un'incombenza ed un limite al lavoro di ricerca. Alla luce di tali risultati, AriSLA rinnova l'impegno nel rendere sempre più fluida la gestione del regolamento di gestione dei progetti, adottando anche una comunicazione che faccia emergere, da un lato, l'utilità e la necessità dei documenti richiesti, ma anche e soprattutto che trasferisca la semplicità di compilazione degli stessi.

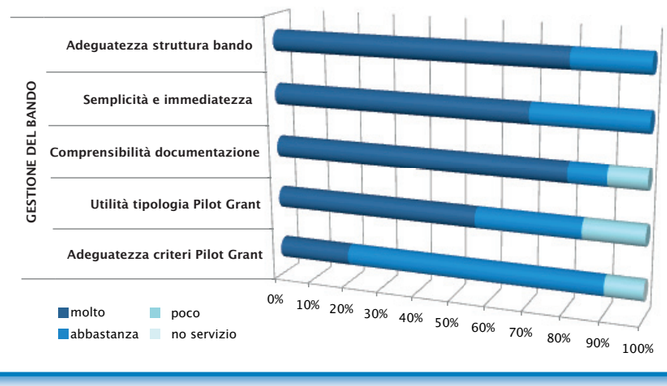
Per quanto riguarda infine il ruolo degli Uffici di AriSLA nella gestione amministrativa del progetto, i ricercatori esprimono soddisfazione in merito alla disponibilità e alla capacità di supporto offerto dagli stessi e, per coloro che hanno potuto usufruire del regime di gestione diretta del finanziamento, tale giudizio viene esteso anche alla puntualità ed efficienza nell'evasione degli ordini.

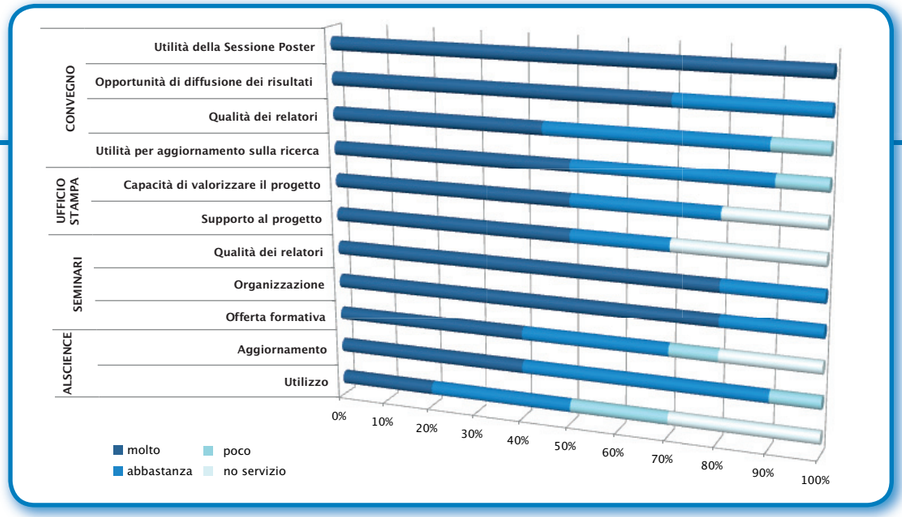


La gestione del Bando di concorso AriSLA. L'80% dei ricercatori ritiene che le modalità di accesso al bando siano molto immediate e la documentazione utilizzata per la sottomissione delle proposte progettuali sia molto comprensibile e di facile gestione. L'introduzione della formula del *Pilot Grant* ha riscosso molto successo tra i ricercatori - l'80% di essi si ritiene molto soddisfatto - anche se le riflessioni che emergono in merito alle caratteristiche di questa tipologia di progetto sono orientate a proposte di modifica: il 30% dei ricercatori vorrebbe tempi più lunghi di realizzazione, rispetto ai 12 mesi previsti oggi, un incremento del valore economico e la possibilità di applicare in *partnership*. Infine, la richiesta più ricorrente è quella di poter dare una continuità garantita ai *Pilot Grant* conclusi, in forma di *Full Grant*, prevedendo un processo di valutazione parallelo a quello cui vengono sottoposte le proposte di nuova applicazione al Bando AriSLA.

I servizi alla ricerca di AriSLA. In termini generali i servizi offerti dalla Fondazione sono stati valutati positivamente dai ricercatori che ne hanno usufruito: circa l'80% degli stessi ha dichiarato di esserne molto soddisfatto. In particolare:

- la proposta dei *seminari di formazione* è considerata dagli intervistati molto ben strutturata e supportata dalla qualità scientifica e dalla professionalità dei relatori. Il 50% di coloro che hanno partecipato all'iniziativa ha dichiarato che l'offerta formativa proposta da Fondazione AriSLA rappresenta un valore aggiunto per il proprio lavoro di ricerca;
- il *sito ALScience.it* è considerato dagli intervistati uno strumento utile per il proprio lavoro di ricerca, soprattutto come fonte di aggiornamento e raccolta delle ultime informazioni in tale ambito. Il 90% degli intervistati, infatti, ritiene il portale abbastanza/molto aggiornato e puntuale, anche se emerge una minoranza che non fa uso del servizio (30%). Il dato diventa elemento di riflessione per AriSLA al fine di migliorare la qualità del servizio e le modalità di promozione dello stesso;

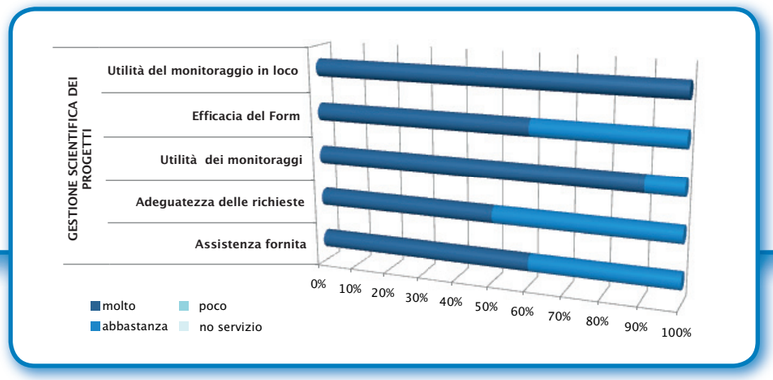




- il *Convegno scientifico* di AriSLA ha ricevuto conferme dagli intervistati in merito all'utilità di un appuntamento che aggiorni la comunità scientifica sugli sviluppi della ricerca. Nello specifico, il 90% degli intervistati si è dichiarato molto/abbastanza soddisfatto degli aggiornamenti proposti e della competenza scientifica dei relatori invitati.

Inoltre il Convegno è stato valutato da tutti gli intervistati molto positivamente in quanto strumento di diffusione dei risultati dei progetti finanziati e, in particolare, è stata apprezzata l'introduzione della sessione poster per i progetti AriSLA *ongoing*.

La gestione scientifica dei progetti finanziati. In linea generale gli intervistati confermano la soddisfazione in merito all'assistenza fornita dall'Ufficio Scientifico della Fondazione durante lo svolgimento del progetto: essi considerano adeguate le richieste avanzate dagli Uffici di AriSLA per la gestione scientifica del progetto, in particolare in relazione al monitoraggio scientifico periodico, per il quale tuttavia vengono puntualizzati margini di miglioramento in relazione al Form da compilare. Tutti i ricercatori dai quali è stato effettuato il monitoraggio "in loco" hanno considerato la visita da parte della Fondazione molto utile per l'acquisizione delle informazioni sul progetto.



3

PROMUOVERE LA RICERCA: LA COMUNICAZIONE DEI RISULTATI

PROMUOVERE LA RICERCA: LA COMUNICAZIONE DEI RISULTATI

3.1. La comunicazione istituzionale di AriSLA

I siti Internet

Per dare attuazione all'obiettivo di promozione della ricerca scientifica, che costituisce uno dei principi fondanti il modello di sostegno della ricerca di AriSLA, la Fondazione ha attivato negli anni un sistema di comunicazione verso i propri *stakeholders* con l'intento di cogliere le necessità dei diversi target di riferimento.

A tal fine, AriSLA ha strutturato un sistema della comunicazione sul web organizzato in tre siti, ognuno dei quali è espressione di una dimensione specifica della Fondazione: **www.arisla.org** è il sito istituzionale di AriSLA e rappresenta la "carta dei valori" dell'Ente, grazie al quale si trasferiscono ad un pubblico eterogeneo - donatori, ricercatori, pazienti, istituzioni, aziende - la mission e le finalità di AriSLA, le attività messe in campo e le risorse umane ed economiche coinvolte nel raggiungimento degli obiettivi statutari dell'Ente. Il sito dedica spazio ai *core business* della Fondazione, con la presentazione dei progetti di ricerca sostenuti e la pubblicazione del Bando di ricerca annuale, ma cerca di valorizzare anche tutte le iniziative e le campagne di *fund raising* a sostegno della ricerca di AriSLA. **www.eventiarisla.org** è uno dei due siti di servizio della Fondazione, dedicato esclusivamente agli eventi di carattere scientifico della Fondazione, con una particolare attenzione al Convegno scientifico annuale.

Attraverso il sito è possibile effettuare l'iscrizione all'evento, prendere visione del programma dei lavori e di tutte le informazioni relative alla giornata. **www.alscience.it** è il sito di servizio di AriSLA destinato alla comunità scientifica internazionale, nel quale vengono selezionati e organizzati non solo gli ultimi aggiornamenti relativi alla ricerca sulla SLA a livello mondiale, ma vengono pubblicate anche le opportunità di accesso ai finanziamenti pubblici e di altre *Funding Agencies*, nonché le iniziative di formazione e di aggiornamento scientifico per i ricercatori.

La Newsletter di AriSLA

Lo strumento di comunicazione che AriSLA adotta con i ricercatori è la *Newsletter*, attraverso la quale la Fondazione trasferisce periodicamente gli aggiornamenti scientifici legati ai progetti finanziati e alle novità pubblicate sul sito ALScience. Dal 2013 tale strumento è diventato anche il veicolo principale per promuovere i Seminari di formazione organizzati da AriSLA.

Oltre alle notizie di carattere scientifico, attraverso la *Newsletter* si informano i donatori e i sostenitori di AriSLA delle campagne e delle iniziative di raccolta fondi promossi da e per la Fondazione. In sinergia con gli uffici di comunicazione dei Soci Fondatori, AriSLA utilizza lo strumento della *Newsletter* per dare risonanza anche alle iniziative di carattere scientifico e di raccolta fondi che li vede coinvolti.

Dal punto di vista dei contenuti, ogni *Newsletter* è monotematica, sintetica e accompagnata da un'immagine di riferimento rispetto al messaggio (loghi, locandine, brochure e leaflet, foto…); generalmente viene inserito il link legato alla fonte dell'informazione, a cui il destinatario può accedere per tutti i dettagli e gli approfondimenti di quanto comunicato. L'iscrizione alla *Newsletter* avviene attraverso il sito istituzionale, il quale prevede tre categorie di destinatari - ricercatori, giornalisti, altri utenti - e ad oggi conta circa 1300 iscritti.

Nel 2013 sono state inviate 24 *Newsletter*, con una media di due invii al mese.

Il Convegno scientifico

ISTITUZIONI

Mario Mantovani, Vice Presidente e Assessore alla Salute, Regione Lombardia

Giancarlo Comi, Presidente Società Italiana di Neurologia

MODERATORI

Stanley H. Appel, Direttore del Methodist Neurological Institute, TX, USA

Lucie Bruijn, Direttore Scientifico e Vice Presidente, The ALS Association, Washington DC, USA

Brian Dickie, Direttore Ricerca e Sviluppo, MND Association, UK

Mario Melazzini, Presidente, AriSLA

Piera Pasinelli, Direttore Scientifico, Packard Center for ALS Research, MD, USA

Renato Pocaterra, Segretario Generale, AriSLA

Giulio Pompilio, Direttore Scientifico, AriSLA

Wim Robberecht, Vesalius Research Center, Flanders Institute of Biotechnology (VIB), University of Leuven, Belgio

RELATORI

Marco Caligari, Istituto Scientifico di Riabilitazione di Veruno, Fondazione Salvatore Maugeri, Veruno

Febo Cincotti, Fondazione Santa Lucia IRCSS, Roma

Fabio Cortinovis, Regional Sales Manager, National Instruments, Milano

Umberto Cugini, Ingegneria Industriale, Dipartimento di Meccanica, Politecnico di Milano, Coordinatore KAEMaRT Group

Daniela Curti, Dipartimento di Biologia e Biotecnologie "L. Spallanzani", Università degli Studi di Pavia

Armando De Crinito, Direttore Generale Vicario Attività Produttive Ricerca e Innovazione, Regione Lombardia

Giuseppe Lauria, Unità malattie neuromuscolari, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta", Milano

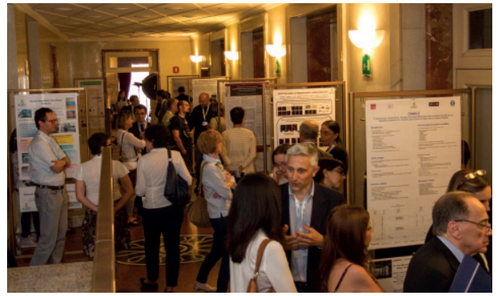
Franco Molteni, Direttore Unità Operativa Complessa Medicina Riabilitativa, Centro di Recupero e Riabilitazione Funzionale "Villa Beretta", Costa Masnaga, Lecco

Antonia Ratti, Istituto Auxologico Italiano, Milano

La quarta edizione del Convegno Scientifico annuale di Fondazione AriSLA si è svolta il 21 Giugno 2013 presso il Centro Congressi di Fondazione Cariplo, nell'ambito della ricorrenza dello "SLA GLOBAL DAY", la giornata mondiale per la lotta alla Sclerosi Laterale Amiotrofica, nella quale vengono promosse a livello mondiale iniziative di sensibilizzazione e conoscenza sulla malattia.
Anche l'edizione 2013 ha rappresentato una preziosa occasione di aggiornamento e dibattito sugli sviluppi che la ricerca sulla SLA sta compiendo, attraverso un programma scientifico che ha voluto, per la prima volta, porre al centro del dibattito la tecnologia, quale strumento per garantire una migliore qualità di vita dei pazienti e dei loro familiari. In particolare si è lasciato spazio alla presentazione dei risultati finali dei progetti di ricerca tecnologica finanziati da Fondazione AriSLA - "BRINDISYS" e "COMUNI*CARE*" (si vedano le schede progetto nel Cap. 6) - che si sono occupati della creazione di

prototipi di ricerca per supportare i pazienti nella comunicazione interpersonale e con il proprio ambiente, durante l'intero processo evolutivo della malattia. I progetti hanno realizzato ausili per la "comunicazione aumentativa alternativa" ad alta tecnologia, capaci di cogliere le capacità motorie residue dei pazienti, fino alla possibilità di rilevare i comandi a livello cerebrale, traducendo in messaggi gli impulsi generati dal cervello (BCI), durante la fase cosiddetta *"locked in"*, ossia la fase più avanzata della malattia, nella quale non si è più in grado di compiere nessun movimento volontario, pur avendo intatte le proprie capacità cognitive.

Per entrambi i prototipi di ricerca è stata data la possibilità di una dimostrazione concreta del loro funzionamento durante la giornata, accolta con forte interesse dai presenti in sala.
Il tema della ricerca tecnologica è stato approfondito anche durante la Tavola Rotonda, che ha avuto come *focus* di riflessione lo sviluppo delle strategie più efficaci per sostenere un modello di ricerca tecnologica che parta dalle reali esigenze del paziente con malattia neuromuscolare e che coinvolga tutti i soggetti presenti nel processo di realizzazione degli ausili: dal paziente, al clinico che interagisce con il ricercatore, all'azienda, fino all'istituzione. Hanno partecipato al tavolo dei lavori Franco Molteni - Direttore Unità Operativa Complessa e Medicina Riabilitativa, del Centro di Recupero e Riabilitazione Funzionale "Villa Beretta" di Costa Masnaga (Lecco); Umberto Cugini - Politecnico di Milano, Dipartimento di Meccanica e Coordinatore di KAEMaRT Group; Fabio Cortinovis, Regional Sales Manager, National Instruments e Armando De Crinito, Direttore Generale Vicario per le attività Produttive, Ricerca ed Innovazione di Regione Lombardia.
Il Convegno ha dato spazio anche alla presentazione dei risultati finali di altri tre progetti finanziati da AriSLA, che si sono conclusi nel corso del 2013: EPOSS (Call AriSLA 2010, Giuseppe Lauria - Istituto Neurologico Carlo Besta di Milano); RBPALS (Call AriSLA 2009, Antonia Ratti - Istituto Auxologico Italiano, Milano); SaNetALS (Call AriSLA 2011, Daniela Curti - Università degli Studi di Pavia).
Il Convegno ha visto la presenza in sala di circa 300 persone, a cui si sono uniti

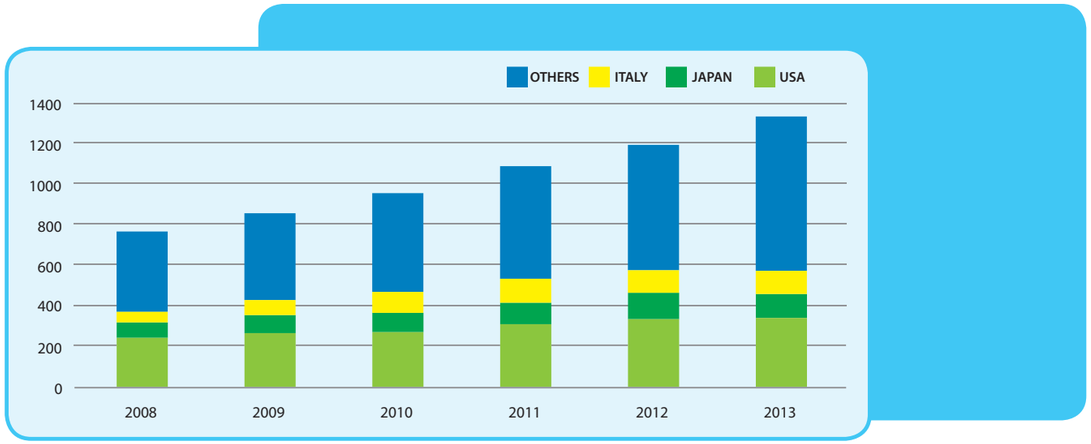


gli oltre 400 partecipanti collegati in diretta *streaming*. Anche per l'edizione 2013 del Convegno, Fondazione AriSLA ha voluto dare valore ai giovani ricercatori, con una sessione poster dedicata alla presentazione dei progetti finanziati ancora in corso; presentazioni valutate da una giuria d'eccezione, composta dai membri dell'Advisory Board di AriSLA: Stanley H. Appel, Lucie Bruijn, Brian Dickie, Piera Pasinelli e Wim Robberecht. Il premio di 1.000 euro al miglior poster "Giovani per la ricerca 2013", dedicato alla memoria dell'amico e sostenitore di Fondazione AriSLA Cesare Scoccimarro, è stato attribuito a Giulia Romano, ricercatrice del progetto ALSMNTDP-43, del gruppo di ricerca di Fabian Feiguin (ICGEB di Trieste). Il lavoro è stato premiato per la chiara modalità di rappresentazione dei dati e per il raggiungimento di significativi e solidi risultati della ricerca condotta. Ha consegnato il premio Stefania Bastianello, moglie di Cesare Scoccimarro.
Il Convegno AriSLA è stato anche occasione per ringraziare gli Enti che hanno contribuito concretamente a sostenere la ricerca della Fondazione, adottando i progetti dei quali sono stati presentati i risultati durante la giornata. Al termine di ogni relazione l'Ente adottante del progetto ha consegnato un attestato di riconoscimento al *Principal Investigator*, a tal proposito si ringraziano:

- AISLA Onlus, per aver adottato il progetto BRINDISYS nel 2012;
- le sedi locali di AISLA Arezzo, Asti, Brescia, Cremona, Como, Firenze, Parma e Varese ed il Lions Club Borgomanero-Cusio, che hanno contribuito a sostenere il progetto COMUNI*CARE* nel 2013;
- Fondazione Vialli e Mauro per la Ricerca e lo Sport Onlus, che ha adottato EPOSS nel 2011, grazie all'evento "Derby SLAncio di Vita";
- Reset Group, che ha adottato il progetto RBPALS nell'ambito dell'iniziativa di raccolta fondi "Quanto vale il tuo idolo?", promossa nel 2009;
- Nova COOP, che ha contribuito a sostenere la ricerca di SaNet-ALS nel 2011, grazie all'iniziativa di raccolta fondi "Anche la tua stella lascerà una scia per la ricerca!".

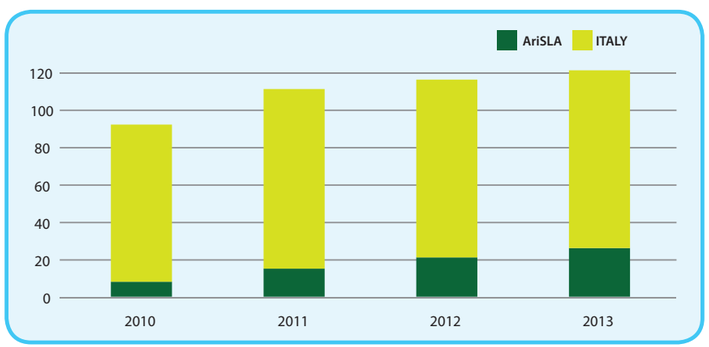
3.2 Le pubblicazioni dei progetti finanziati

L'azione di sostegno della ricerca di AriSLA si inserisce in un contesto scientifico d'eccellenza, che vede il nostro Paese ai primi posti a livello internazionale per produzione scientifica sulla SLA, insieme a Stati Uniti e Giappone. Attraverso l'analisi del numero di pubblicazioni sulla malattia si può notare, infatti, come il ruolo dell'Italia sia rilevante ed in continua espansione, nonostante le ben conosciute difficoltà economico-finanziarie.



Numero di pubblicazioni sulla SLA nel mondo dal 2008 al 2013

Anche la produzione scientifica dei progetti finanziati negli anni dalla Fondazione è in continuo aumento: dal 2010 al 2013 i "ricercatori AriSLA" hanno pubblicato 70 articoli. Per valutare il contributo di AriSLA nella produzione scientifica del nostro Paese, è stata posta a confronto la percentuale di lavori derivanti dai progetti finanziati dalla Fondazione, con la totalità delle pubblicazioni prodotte in ambito SLA in Italia: nel 2010 le pubblicazioni dei "progetti AriSLA" rappresentavano il 9% delle pubblicazioni scientifiche italiane prodotte nello stesso anno, nel 2013 tale valore è salito al 27% rispetto alla produzione italiana totale. Questo dato sostiene l'eccellenza dei "ricercatori AriSLA", che dimostrano di condurre la ricerca a risultati e riconoscimenti internazionali.

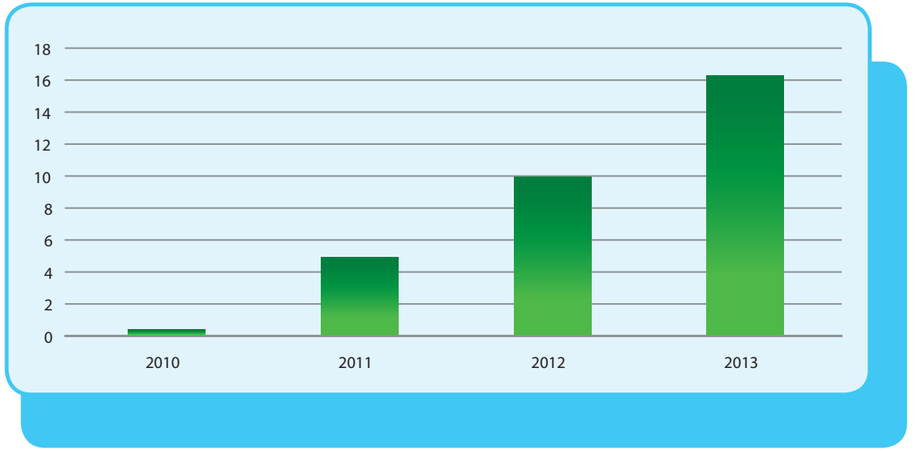


Impatto delle pubblicazioni dei progetti finanziati da AriSLA sulla produzione scientifica sulla SLA in Italia dal 2010 al 2013

La qualità del lavoro scientifico svolto, tuttavia, non può essere misurata esclusivamente attraverso il numero di articoli pubblicati, ma è necessario valutare anche l'impatto che gli stessi hanno sulla comunità scientifica internazionale. A questo scopo vengono utilizzati due indicatori: l'*Impact Factor* e il *Citation Index*.

Il primo è un indice sintetico che misura il numero medio di citazioni ricevute in un particolare anno, da articoli pubblicati in una rivista scientifica (Journal) nei due anni precedenti; il secondo indica quante volte un articolo è stato citato in altri lavori scientifici e, quindi, l'interesse della comunità scientifica nei confronti della ricerca pubblicata. L'*Impact Factor* medio di tutti gli articoli pubblicati relativi ai progetti finanziati dalla Fondazione alla fine del 2013 è stato di 6,570.

Questo valore afferma che i risultati delle ricerche sono stati accettati su riviste di impatto medio-alto, nonostante spesso malattie rare come la SLA si rivolgano ad un ristretto numero di ricercatori e, quindi, abbiano un peso minore per la comunità scientifica internazionale.



Citation index medio annuo per articolo pubblicato dai progetti finanziati da Fondazione AriSLA

Più significativo è invece il *citation index* medio per articolo per ogni anno, quale indicatore che riflette l'elevata qualità scientifica del lavoro e l'interesse che esso riscuote nei ricercatori: questo indice, infatti, rappresenta il numero di volte che ciascun articolo pubblicato da un "progetto AriSLA" viene citato in un articolo pubblicato da un altro gruppo di ricerca.

Il citation index medio per articolo dal 2010 al 2013 è 10,2 ed è il risultato di un importante incremento dell'indicatore nel corso degli anni.

Con l'intento di sostenere e incrementare la diffusione dei risultati scientifici prodotti dai progetti finanziati, dal 2013 AriSLA ha modificato la propria *Policy sulla disseminazione e diffusione dei risultati*, inserendo la strategia di pubblicazione in *Open Access*, la quale prevede - dove possibile - la pubblicazione del lavoro di ricerca su riviste ad accesso aperto, ossia gratuite per il lettore, che potrà in tal modo prendere visione dei risultati del progetto senza alcun limite di costo. Lo scopo di voler promuovere il libero accesso ai risultati scientifici è quello di dare impulso alla ricerca, facilitando il più possibile la diffusione dei dati, rendendoli fruibili non solo per la comunità scientifica, ma anche per i principali portatori di interesse della Fondazione.

Gli indicatori internazionali offrono una visione importante della qualità scientifica dei "ricercatori AriSLA", ma è necessario menzionare anche i congressi scientifici dove i risultati del lavoro svolto vengono presentati ancor prima della loro pubblicazione. La "ricerca di AriSLA" nel 2013 è stata, infatti, protagonista in numerosi congressi nazionali ed internazionali: in particolare sono state presentate 7 comunicazioni orali e 17 poster a congressi nazionali; 7 comunicazioni orali e 9 poster a congressi internazionali, per un totale di 40 interventi a congressi. Nel 2013 due grandi appuntamenti con la ricerca nel campo delle malattie del

motoneurone si sono svolti nella città di Milano: *il 44° Congresso Nazionale della Società Italiana di Neurologia* (SIN - www.neuro.it, Milano, 2-5 Novembre 2013) e il *4th International Symposium on ALS/MND*, Congresso Internazionale della *Motor Neuron Disease Association* (MND - www.mndassociation.org; Milano, 3-7 Dicembre 2013). AriSLA è stata presente in entrambe le occasioni, sia per poter seguire da vicino il lavoro dei propri ricercatori, sia per la qualità dell'aggiornamento scientifico proposto durante questi due eventi.

3.3 Il Forum SLA

Anche nel 2013 la Fondazione ha coordinato la gestione del Forum sulla SLA, attivato nel maggio 2012 grazie alla redazione del Corriere della Sera, nell'ambito delle pagine Salute del Corriere della Sera online - http://forum.corriere.it/sclerosi-laterale-amiotrofica/ - e affidato alla consulenza degli esperti di AriSLA e AISLA. Il Forum SLA nasce con l'obiettivo di sensibilizzare al tema della SLA anche un pubblico di "non addetti ai lavori", cercando di dare un'informazione corretta, puntuale e supportata da fonti verificate, grazie alla collaborazione gratuita di un team multidisciplinare di esperti che rispondono alle domande sui differenti temi legati alla malattia. In particolare, le competenze dei professionisti consentono di coprire le aree legate alla ricerca scientifica, agli aspetti clinici della malattia - con la presenza di neurologi, di un pneumologo e un fisiatra - alla tecnologia degli ausili e alle richieste di supporto psicologico. Nel 2013 sono stati ricevuti 80 quesiti, distribuiti equamente tra le richieste

legate agli aspetti clinici - il 46,25% degli accessi ha necessità di un consulto medico - e quelle legate alla ricerca scientifica, che rappresentano il restante 53,75% delle domande. Dall'analisi dei quesiti sottoposti, si rileva in primo luogo il bisogno di approfondire la conoscenza in merito alle informazioni scientifiche che vengono raccolte a livello personale - in particolare sugli studi clinici in atto in Italia e all'estero - e, in secondo luogo, si osserva il bisogno di conferme e approfondimenti dal punto di vista clinico, per coloro che si confrontano quotidianamente con la malattia (siano essi pazienti o familiari): il 54% del campione che chiede un consulto medico, infatti, fa domande in merito alle gestione degli ausili, all'utilizzo dei farmaci, ai sintomi della malattia, ad un parere medico sugli esami clinici.
Infine, il Forum ha fatto emergere anche un forte vissuto di paura nei confronti della SLA in una fetta del campione che, pur non avendo affrontato un percorso di accertamenti clinici orientati alla diagnosi, riconduce i sintomi alla malattia: ciò è vero per circa il 46% di coloro che richiedono un consulto medico. Alla luce di quest'ultimo dato, l'impegno di AriSLA per una comunicazione corretta e oggettiva, ovvero supportata da fonti scientifiche comprovate, deve mantenersi come una priorità, quale presupposto per continuare a costruire una "cultura dell'eccellenza" anche all'esterno della comunità scientifica.

3.4 L'Ufficio Stampa

Nel 2013 l'attività di comunicazione sui media ha avuto come *focus*, in particolare, la promozione dell'attività istituzionale e scientifica di AriSLA, valorizzando la Fondazione in quanto agenzia di finanziamento e sostegno della ricerca ed Ente catalizzatore delle eccellenze del nostro Paese in questo ambito: le uscite stampa legate all'attività di ricerca rappresentano, infatti, il 76,7% del totale delle uscite. A tal fine, è stato dato seguito all'accreditamento di AriSLA presso i media attraverso la promozione dei risultati scientifici ottenuti dai lavori finanziati.

Il 2013 si è caratterizzato per la valorizzazione della ricerca tecnologica sostenuta dalla Fondazione, attraverso la comunicazione dei prototipi di ricerca dei progetti "BRINDISYS" e "COMUNI*CARE*". Le attività di *media relations* hanno avuto l'obiettivo di veicolare la forza innovativa di tali prototipi e le potenziali ricadute che essi potranno avere per la comunità dei pazienti, mantenendo tuttavia l'attenzione nel trasferire un messaggio legato ai dati scientifici, oggettivo e orientato a non alimentare false aspettative.

Il lavoro di accreditamento della Fondazione presso i media, attivato in questi anni, ha permesso anche per il 2013 di avere l'attenzione delle testate nazionali, per più della metà delle uscite su stampa e web - si citano come esempio gli articoli pubblicati sul Sole 24 Ore, Repubblica e Corriere della Sera - ma ha anche permesso un'apertura verso la stampa nazionale orientata ad un'informazione più trasversale: ciò da modo alla Fondazione di favorire la conoscenza delle sue attività e di divulgare gli sviluppi della ricerca anche presso un pubblico di non esperti.

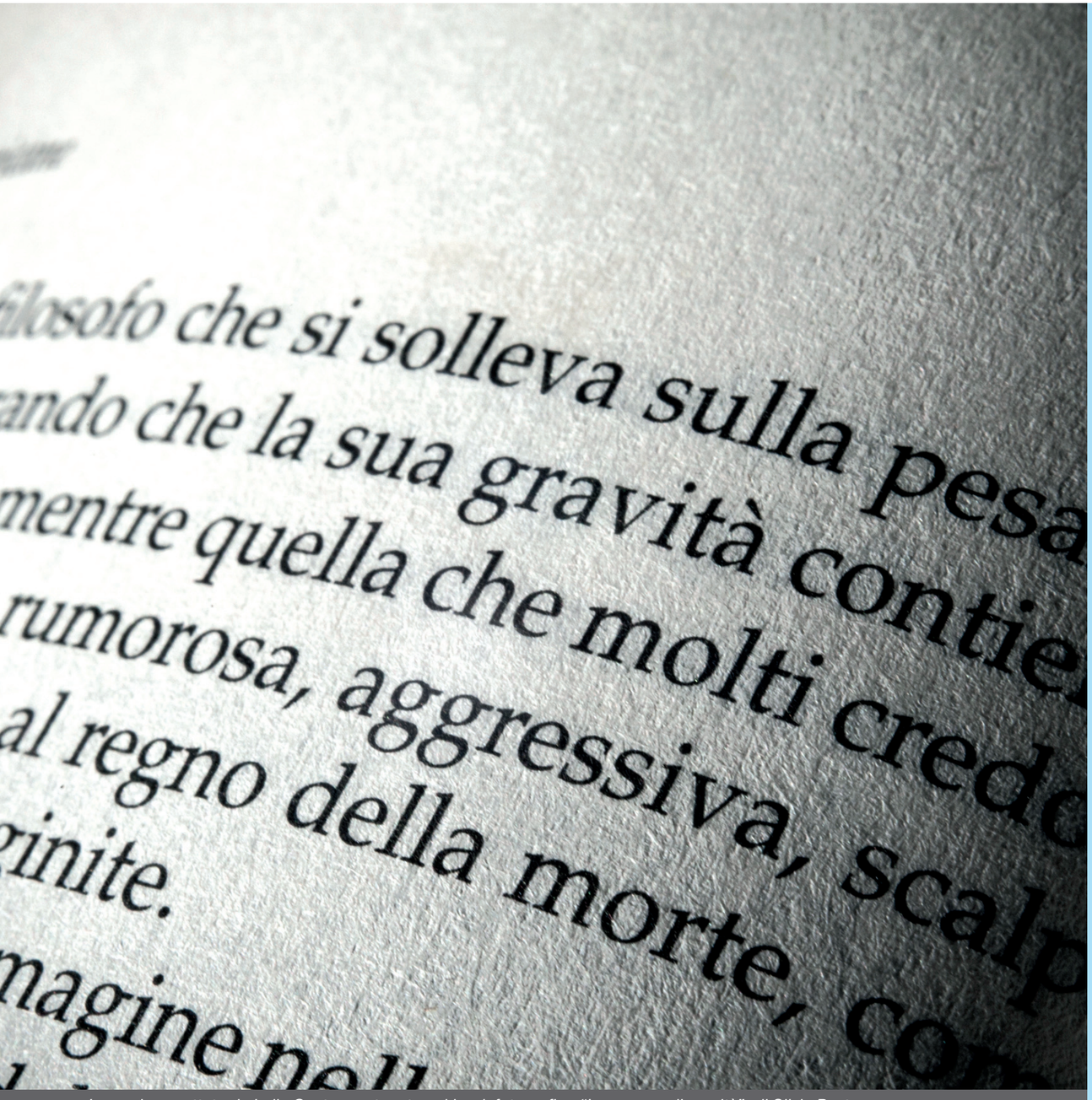
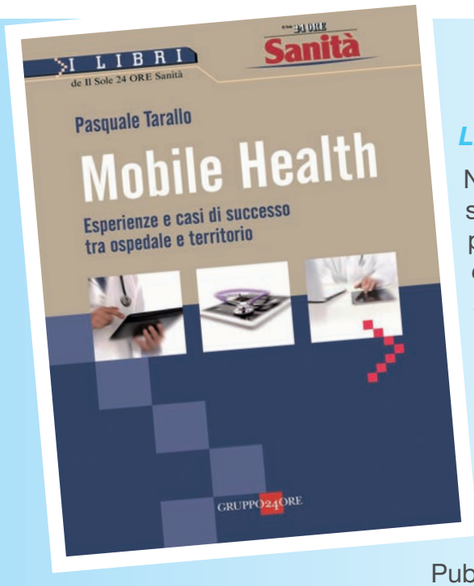


Immagine scattata da Lella Costa, contenuta nel book fotografico "In assenza di gravità", di Silvia Pastore, Add Editore, Torino, 2013 - pag 50



LE AZIONI DI SENSIBILIZZAZIONE

Nell'ambito delle azioni di comunicazione e sensibilizzazione, nel 2013 AriSLA ha partecipato alla pubblicazione edita dal Sole 24 Ore Sanità, Verso *e-Health 2020. Casi di successo italiani ed esperienze internazionali*, a cura di Pasquale Tarallo. Il testo si propone di valorizzare le buone pratiche nazionali nell'ambito sanitario e della ricerca medica, attraverso la presentazione di alcuni esempi di aziende, enti scientifici e sanitari privati, soggetti del non profit ed istituzioni pubbliche. Fondazione AriSLA è stata ritenuta dal curatore tra i soggetti di eccellenza del terzo settore.

Il 2013 ha visto AriSLA beneficiaria del ***XII Spot School Award***, un Concorso Internazionale di Pubblicità organizzato dall'Associazione *Creativi si nasce* di Salerno. Spot School Award è un *contest* a premi pensato per gli studenti di comunicazione e pubblicità iscritti a corsi di *advertising*, tecnologie multimediali ed audiovisive, *graphic design*, *marketing* e fotografia, in scuole e università italiane e straniere. I temi proposti vertono generalmente su tematiche sociali e sono legati a specifici Enti o Associazioni. In tal modo, i giovani partecipanti sono stimolati a creare importanti campagne su tematiche sociali, fornite da partner come Caritas Italia, Legambiente, BrandWorldTv Nigeria, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, AISLA Onlus e AriSLA.

Nel 2013 il primo premio assoluto è stato assegnato ad un video virale "*This is a story*", ideato a favore di AriSLA da Chiara Simmi, Michela Cianciullo, Lavinia Barbarossa, Athena Marcucci dell'Università LUMSA di Roma. Il video è stato poi valorizzato da AISLA Onlus, Socio Fondatore di AriSLA, con una campagna finalizzata alla sensibilizzazione sulla malattia. Il corto, fruibile al link http://www.youtube.com/watch?v=FLJz9OCec0, ha riscosso grande successo: è stato pubblicato su tutti i principali siti italiani di informazione, tra cui Corriere, Repubblica, La Stampa, visitati ogni giorno da 3,5 milioni di lettori, per un totale di oltre 50 articoli, con il link al filmato, la descrizione dell'iniziativa e il riferimento alle attività di AISLA.

L. Barbarossa, M. Cianciullo, A. Marcucci, C. Simmi. - Univ. Lumsa - per spotschoolaward 2013.

4

SOSTENERE LA RICERCA: L'AZIONE DI RACCOLTA FONDI

SOSTENERE LA RICERCA: L'AZIONE DI RACCOLTA FONDI

4.1 Le opportunità di donazione

Grazie ad un'azione mirata di raccolta fondi, che si affianca alla dotazione economica dei Soci Fondatori, anche per il 2013 AriSLA ha mantenuto l'impegno di sostenere la ricerca, incrementando il fondo di investimento da mettere a disposizione della comunità scientifica. Diverse sono le strategie che la Fondazione ha pensato per chiunque voglia contribuire a sostenere la ricerca sulla SLA, siano essi privati, aziende e istituzioni. Inoltre, in virtù del fatto che AriSLA è iscritta dal 2010 all'Anagrafe degli Enti di Ricerca Scientifica, istituita presso il Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca, ogni donazione effettuata da persona giuridica, soggetta all'imposta sul reddito delle società, a favore di AriSLA, è interamente deducibile (art. 1, c. 353, L. n. 266/2005) e l'erogazione liberale, compiuta da persona fisica o da società ed enti soggetti all'imposta sul reddito delle società, a favore di AriSLA, potrà essere deducibile dal reddito complessivo del soggetto erogatore nel limite del 10% del reddito complessivo dichiarato e, comunque, nella misura massima di 70.000 euro annui (L. n.80/2005).

Donazione liberale

Anche per il 2013 le donazioni liberali ricevute sono state cospicue, grazie ai numerosi privati che, credendo nella ricerca, decidono di sostenere la Fondazione in occasione di eventi e momenti particolari della loro vita o in ricordo di un loro caro che ha vissuto il dramma della malattia. Si sottolinea anche l'impegno prezioso di alcuni pazienti e dei loro familiari che sostengono privatamente la Fondazione e che si fanno attivatori di azioni di sensibilizzazione e raccolta fondi a livello locale. Le donazioni liberali possono essere effettuate attraverso un bonifico bancario sul c/c intestato ad AriSLA, presso Banca Alpi Marittime (IBAN: IT53U0845001000000050112590) oppure presso Banca Prossima (IBAN: IT71E0335901600100000005190). In alternativa è possibile utilizzare un bollettino postale sul c/c n. 3462023, intestato a Fondazione Italiana di Ricerca per la SLA - Sclerosi Laterale Amiotrofica.

5 per mille

Le donazioni del 5x1000 rappresentano una fonte importante per il sostegno alla ricerca, che AriSLA destina integralmente ogni anno ad uno dei progetti vincitori del Bando di ricerca. Anche per il 2013 AriSLA ha scelto di proseguire con il sostegno della ricerca di base, che ha l'obiettivo di individuare i meccanismi di esordio della malattia. La quota raccolta in questo esercizio è stata pari a 102.708, per un totale di 2.748 persone. Per destinare il 5x1000 ad AriSLA occorre apporre la propria firma nello spazio dedicato a "Enti della ricerca scientifica e dell'università" o "Enti della ricerca sanitaria", inserendo il codice fiscale di AriSLA - 97511040152.

Adozione dei progetti

AriSLA promuove la possibilità di sostenere la ricerca scientifica attraverso «l'adozione» dei progetti finanziati con il Bando annuale. L'adozione di un progetto rappresenta una modalità efficace e concreta per dare continuità e sviluppo all'attività di ricerca della Fondazione. Per dare garanzie al «soggetto adottante», AriSLA prevede una *Policy* che regolamenta il «programma di adozione» e che valorizza il contributo di chi partecipa al sostegno economico del progetto di ricerca scientifica.
Dal 2009 al 2013 sono stati «adottati» 16 progetti sui 34 attivati da AriSLA con il Bando di concorso, ed il contributo economico legato «all'adozione» dei progetti finanziati è pari a euro 1.262.756,51 (il 24,11% di quanto erogato da AriSLA).

4.2 Il numero solidale

Nel 2013 AriSLA è stata destinataria di due campagne "SMS solidale", promosse da Fondazione Vialli e Mauro per la Ricerca e lo Sport Onlus e da AISLA Onlus. La prima, attivata nel periodo 1 - 21 Aprile, ha permesso di dare continuità al sostegno del progetto ALSMNDTDP-43 (prof. Fabian Feiguin, *Call* 2010) - già adottato dalla Fondazione nel 2012 - grazie alle donazioni effettuate al numero 45504. La seconda, promossa dal 16 settembre al 6 ottobre, ha permesso ad AISLA di adottare il progetto ALSsiMO (dr.ssa Monica Nizzardo, *Call* 2012), grazie alle donazioni effettuate al numero 45502.

4.3 Le campagne di raccolta fondi on line

Il 2013 ha visto l'apertura di AriSLA alle nuove strategie di raccolta fondi, che vedono il web come spazio protagonista per sensibilizzare nuovi target al sostegno della ricerca

scientifica. In particolare si è iniziata la collaborazione con il portale "Charity Stars" - http://www.charitystars.com/ - la cui formula di raccolta fondi prevede la disponibilità di *Vip* del mondo dello spettacolo, dello sport, della musica e della televisione, nel mettere all'asta oggetti personali ed il proprio tempo, destinando il ricavato della vendita ad un progetto specifico promosso da enti non profit, che ne diventano i beneficiari. Grazie alla preziosa sinergia con la Fondazione Vialli e Mauro, nel 2013 testimonial per AriSLA sul portale, si sono messi all'asta "cimeli" di sportivi e personaggi dello spettacolo, il cui ricavato è stato interamente destinato alla ricerca scientifica.

Nell'ambito di questa nuova dimensione del *fund raising*, si cita anche la partecipazione di AriSLA all'iniziativa "1 Caffè per un giorno" - www.1caffe.org. La Onlus, promossa dall'attore Luca Argentero, nasce con l'obiettivo di dare visibilità al terzo settore, ospitando sul proprio sito ogni giorno un ente non profit e proponendo la possibilità di donare da 1 a 5 euro (il costo di un caffè o di una colazione), da destinare all'Ente ospite della giornata.

4.4 Gli eventi locali

Gli eventi di sensibilizzazione e raccolta fondi promossi a livello locale rappresentano una fonte preziosa per il sostegno alla ricerca scientifica di AriSLA. Anche per il 2013 le iniziative spontanee sul territorio sono state numerose. Si citano come esempio il quadrangolare di calcetto promosso dalla comunità di Castelletto Ticino (NO), in memoria dell'amico Daniele; la giornata danzante promossa dal gruppo amatoriale milanese gli "SLA K.O.", presso il comune di Calvignasco; il concerto natalizio di musica per archi, promosso dagli "Amici di Antonio", a Turi (BA), giunto quest'anno alla sua quarta edizione e dedicato alla memoria dell'amico Antonio: AriSLA ricorda con commozione e gratitudine Antonio, che dal 2009 è stato uno dei primi e più assidui sostenitori della Fondazione, coinvolgendo i suoi amici e colleghi e tutta la comunità di Turi nel sostenere la ricerca scientifica.

4.5 I grandi eventi

Grazie al lavoro di creatività, organizzazione e sviluppo di sinergie compiuto dal team della Fondazione Vialli e Mauro, sono stati promossi eventi e campagne a carattere nazionale, per la sensibilizzazione e la raccolta fondi a favore della ricerca sulla SLA.

"DUE EVENTI LOCALI: TURI E CALVIGNASCO"

Concerto natalizio di musica per archi, "Gli Amici di Antonio", Turi - 15 dicembre 2013
Giocando e danzando tra ieri e oggi, "Gli SLA K.O.", Calvignasco - 28 settembre 2013

“DERBY SLANCIO DI VITA 2013”

Stadio Luigi Ferraris di Genova - 27 maggio 2013

Allo Stadio Luigi Ferraris di Genova sono scese in campo le rappresentative di Genoa e Sampdoria della stagione 1990-91, per raccogliere fondi a favore della ricerca sulla SLA.
Da una parte il Genoa di Osvaldo Bagnoli, con Carlos “Pato” Aguilera e Stefano Eranio. Dall’altra la “Samp” targata Gianluca Vialli e Roberto Mancini, guidata da Vujadin Boskov. L’evento è stato presentato da Puff Sigarette elettroniche e organizzato con la collaborazione di Reset Group srl e Consorzio Stadium. L’evento ha visto il patrocinio dell’Amministrazione comunale della città di Genova.

“FONDAZIONE VIALLI E MAURO GOLF CUP”

Royal Park “I Roveri”, Torino - 16 settembre 2013

Il 2013 ha visto disputarsi la 10° edizione della gara di golf a scopo benefico, promossa dalla Fondazione Vialli e Mauro per la Ricerca e lo Sport Onlus. Per il decimo anno consecutivo professionisti di golf dell’European Tour, stelle del calcio di ieri e di oggi e rappresentanti del mondo imprenditoriale e dello spettacolo si sono sfidati sul green. Insieme ai professionisti e padroni di casa Gianluca Vialli e Massimo Mauro, hanno impugnato il ferro molti nomi importanti per la storia del calcio, tra i quali Johan Cruyff, Pavel Nedved,Cesare Prandelli. Le stelle dello sport si sono confrontate con numerosi protagonisti del mondo dello spettacolo,tra i quali l’inviato speciale di Striscia la Notizia Valerio Staffelli, il conduttore e illusionista Marco Berry e l’attore Flavio Montrucchio.

"PRIMO TORNEO DI STREET GOLF A SERRAVALLE"

McArthurGlen Serravalle Designer Outlet e Fondazione Vialli e Mauro per la Ricerca e lo Sport Onlus, Serravalle Scrivia (AL) - 18 /19 Maggio 2013

Il centro McArthurGlen di Serravalle Scrivia è stata la location d'eccezione per accogliere una vera e propria gara di golf su strada. Gianluca Vialli e Massimo Mauro hanno capitanato le due squadre delle celebrità presenti ad una competizione fuori dai canoni, a cui hanno partecipato anche giocatori meno esperti, accanto alle celebrità del mondo dello sport e dello spettacolo.

Il Centro si è trasformato in un grande campo da Street Golf in due giornate all'insegna della solidarietà e del divertimento, animate dall'intrattenimento degli speaker di Radio Deejay Andrea e Michele.

Anche i negozi di Serravalle Designer Outlet hanno aderito all'iniziativa di raccolta fondi per la ricerca sulla SLA con contributi economici.

"LA MUSICA FA GOAL"

Auditorium Rai "Arturo Toscanini" - Torino, 27 settembre 2013

Una serata all'insegna della musica e dello sport, con la partecipazione di Gianluigi Buffon e Paolo Rossi, accompagnati dal maestro Mario Brunello e presentata da David Riondino.

Il progetto mette in scena i due linguaggi dello sport e della musica, per raccontare le emozioni vissute in campo.

Si citano come esempio due momenti del ricco programma della serata: "Il gesto calcistico perfetto", accompagnato dal Preludio della Suite N°. 1 in Sol maggiore, per Violoncello di J.S. Bach; "L'esaltazione del gioco di squadra", accompagnata da Quartetto p. 47 per violino, viola, violoncello, pianoforte di R. Schumann.

"OBBLIGAZIONI ETICHE"

Banca Alpi Marittime, Credito Cooperativo Carrù

Grazie alla collaborazione con Banca Alpi Marittime, Banca di Credito Cooperativo di Carrù (CN) continua la possibilità di sottoscrivere obbligazioni etiche per finanziare la ricerca sulla SLA. L'obbligazione etica è una formula innovativa di investimento del risparmio, che permette al sottoscrittore di investire i propri risparmi conseguendo un rendimento superiore ai BTP di medesima scadenza, di contribuire, senza esborso diretto, alla buona causa della lotta alla SLA e di godere di un beneficio fiscale grazie alla deducibilità delle somme devolute.

"CAMPAGNA SISAL PER LA RICERCA"

10 giugno - 6 luglio 2013

Sisal ha attivato una campagna per AriSLA attraverso un'iniziativa di prodotto legata al SuperEnalotto, mettendo a disposizione la sua rete telematica per un intero mese, per effettuare le donazioni che hanno consentito di sostenere la ricerca.

L'impegno tecnico di Sisal si è esteso dal 10 giugno al 6 luglio: in questo periodo nelle ricevitorie Sisal è stato possibile effettuare le donazioni attraverso Quick Pick da terminale SuperEnalotto e donazioni libere disgiunte dal gioco.

"DAI UNA MANO ALLA RICERCA, ANZI IL BRACCIO"

I bracciali di Augusta De Carolis

Grazie alla sinergia tra Fondazione Vialli e Mauro e Augusta De Carolis è stata realizzata una linea di bracciali che portano inciso il messaggio di Madre Teresa di Calcutta: "Quello che facciamo è soltanto una goccia nell'oceano, ma se non ci fosse quella goccia all'oceano mancherebbe".

La campagna ha l'obiettivo di sostenere uno dei progetti di ricerca finanziati con il Bando AriSLA.

“IN ASSENZA DI GRAVITÀ”

Book fotografico a cura di Silvia Pastore

Il progetto fotografico prende vita dall’intuizione di Silvia Pastore, fotografa professionista, in sinergia con la Fondazione Vialli e Mauro, con l’intento di realizzare un percorso per rappresentare il concetto della “gravità”. E’ così che nascono 50 scatti d’autore, riuniti in un volume di rara bellezza, grazie al sostegno di Add Editore e di tutti i grandi protagonisti del mondo dello sport, della cultura e dello spettacolo che hanno accolto con entusiasmo la proposta di mettersi dietro la macchina fotografica e scattare una fotografia che fosse l’immagine della loro idea di “assenza di gravità”, dando così il loro contributo alla ricerca scientifica.

“UN CALCIO ALLA SLA”

Marco Scelza: la mia storia - di Gabriella Serravalle

Attraverso la penna di Gabriella Serravalle, il libro racconta la storia di Marco Scelza, che da anni combatte contro la Sclerosi Laterale Amiotrofica. Attraverso l’esperienza personale del protagonista, raccontata in forma epistolare dall’autrice, le pagine del libro fanno conoscere al lettore i molteplici significati del vivere con la SLA, dando voce ai vissuti e alle emozioni di chi combatte quotidianamente la malattia. Anche grazie alla casa editrice Ananke, il progetto ha l’obiettivo di sostenere la ricerca. La prefazione è scritta da Gianluca Vialli.

Immagine scattata da Gianluca Vialli, contenuta nel book fotografico “In assenza di gravità”, di Silvia Pastore, Add Editore, Torino, 2013 - pag 110

FARMINDUSTRIA

REGIONE AUTÒNOMA DE SARDIGNA
REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA
Agentzia Guvernativa Regionale Sardigna Promotzione
Agenzia Governativa Regionale Sardegna Promozione
SARDEGNA

Sisal

Serie B

B Solidale

SuperEnalotto

resetgroup

coop Novacoop

Banca Alpi Marittime
Credito Cooperativo Carrù

add EDITORE

ANANKE

SEC
relazioni pubbliche
e istituzionali

commercial art agency
SOFONISBA

A-MEN
AUGUSTA DE CAROLIS

Serravalle Designer Outlet
A McArthurGlen Property

STAR

nielsen

Consorzio PanBio Sardinya

spe SOCIETÀ PUBBLICITÀ EDITORIALE

ROYAL GOLF LA BAGNAIA

gli amici di Antonio

Il passato del futuro

VINCI LA SLA
CORRI CON FRANCESCO

PALLACANESTRO Lago Maggiore

Fondazione AriSLA ringrazia tutti coloro che hanno scelto di prendere
il loro posto nella lotta contro la SLA

Immagine scattata da Massimo Mauro, contenuta nel book fotografico "In assenza di gravità", di Silvia Pastore, Add Editore, Torino, 2013 - pag 84

5

GESTIRE I FINANZIAMENTI DELLA RICERCA: IL BILANCIO D'ESERCIZIO

GESTIRE I FINANZIAMENTI DELLA RICERCA: IL BILANCIO D'ESERCIZIO

Il Bilancio di AriSLA è predisposto al 31 dicembre di ogni anno, come definito in fase costitutiva e coerentemente con il ciclo di attività. I dati sono stati presentati in forma comparativa con l'esercizio precedente e nella "Nota integrativa" sono commentate le principali variazioni intervenute.
Lo "Stato patrimoniale" rappresenta le singole voci secondo il criterio espositivo della liquidità crescente.
Il "Rendiconto della gestione", suddiviso tra proventi ed oneri e redatto a sezioni contrapposte, informa sul modo in cui le risorse di AriSLA sono state acquisite e sono state impiegate nell'anno e nelle singole aree gestionali.
Le aree gestionali di AriSLA sono le seguenti e possono essere così definite.

Area delle attività istituzionali: è l'Area che sviluppa l'attività principale prevista dallo Statuto, ossia il finanziamento alla ricerca. Viene finanziata prevalentemente dai fondi vincolati dai Soci Fondatori e/o dai soggetti terzi che vogliono destinare le loro donazioni direttamente in attività di ricerca. Inoltre trovano la loro naturale collocazione in questa area i fondi provenienti dalle rettifiche operate dagli organi deliberativi di AriSLA e i "risparmi" ottenuti con la gestione diretta dei progetti finanziati. Oltre al finanziamento diretto alla ricerca, l'Area si occupa delle attività più strettamente collegate ad essa: quali il funzionamento dell'Ufficio Scientifico, l'attività di formazione rivolta ai ricercatori, la gestione delle *facilities* e lo sviluppo del *network*.

Area delle attività promozionali e di raccolta fondi: è l'Area che si occupa dell'organizzazione e della promozione da parte di AriSLA degli eventi connessi alle attività di raccolta fondi, incluse le campagne pubbliche di sensibilizzazione (oneri e proventi).

Area delle attività di gestione finanziaria e patrimoniale: è l'Area che accoglie gli oneri e i proventi delle attività di gestione patrimoniale e finanziaria a supporto dell'attività di AriSLA.

Area delle attività di natura straordinaria: è l'Area che accoglie gli oneri e i proventi a carattere straordinario, incluso, qualora esse si verifichino, le "rinunce" al finanziamento operate spontaneamente dai ricercatori, le quali, non derivando dalla volontà degli organi di AriSLA, vengono classificate nelle componenti straordinarie.

Area delle attività di supporto generale: è l'Area che si occupa della direzione e conduzione delle strutture di AriSLA e della gestione organizzativa ed amministrativa delle iniziative di cui ai punti precedenti.

Altro: è l'Area che accoglie le poste, principalmente oneri, di natura diversa dalle precedenti.

Al "Rendiconto della gestione" è altresì allegato il "Prospetto di movimentazione delle componenti del patrimonio netto". Tale schema, parte integrante del Bilancio, evidenzia per ogni tipo di fondo la formazione dello stesso, in virtù dell'attività svolta nel corso dell'esercizio.

	2008/2009	2010	2011	2012	2013	Totale	Percent
Quota soci fondatori	2.000.000	1.000.000	1.000.000	1.000.000	1.000.000	6.000.000	71%
Fondi raccolti	236.000	234.000	873.000	590.358	563.708	2.497.066	29%
Totale proventi	2.236.000	1.234.000	1.873.000	1.590.358	1.563.708	8.497.066	100%
Fondo dotazione	200.000						
Spese gestione	146.000	170.000	241.000	301.160	335.871	1.194.031	15%
Spese comunicazione e FR	47.000	131.000	185.000	167.261	61.046	591.307	7%
Spese istituzionali	102.000	223.000	213.474	206.092	200.895	945.461	11%
Progetti finanziati	1.452.300	930.658	1.197.125	968.229	945.145	5.493.457	67%
Totale oneri da attività istituzionali	1.554.300	1.153.658	1.410.599	1.174.321	1.146.040	6.438.910	78%
Totale oneri						8.224.256	100%

Nel corso dei primi cinque anni di attività di Fondazione AriSLA sono stati raccolti fondi per un totale di 8.497.000 euro, a fronte di spese complessive pari a 1.785.338 euro (21%), con 200.000 euro investiti nel fondo di dotazione (destinato a vincolo permanente verso gli scopi istituzionali di Fondazione AriSLA) e 6.473.000 euro investiti in attività istituzionali (di cui 5.493.000 euro nel finanziamento diretto a progetti di ricerca). Per quanto riguarda il bilancio 2013, l'attività istituzionale presenta 1.146.000 euro investiti in attività istituzionali, pari al 73,5% del bilancio di esercizio; l'investimento nell'attività di raccolta fondi equivale al 5% del budget e l'attività di supporto è pari al 21,5%. La quota di fondi raccolti nel 2013 è di 563.708 euro, pari al 36% del budget complessivo e al 56% della quota dei Soci Fondatori. Il bilancio si chiude con un piccolo avanzo positivo di circa 4.500 euro, che verrà investito in ricerca nel bilancio 2014.

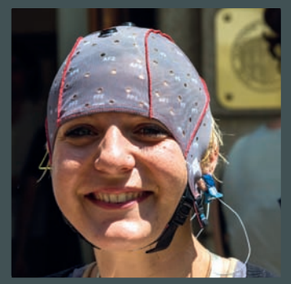
LE PERSONE CHE PARTECIPANO ALLA VITA DI AriSLA

STATO PATRIMONIALE

AL 31 DICEMBRE 2013 (COMPARAZIONE CON IL 2012)

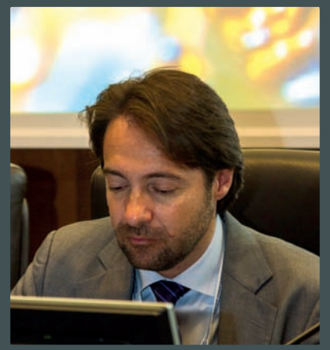
	31-dic-13	31-dic-12
ATTIVO		
A) CREDITI VS ASSOCIATI PER VERSAMENTO QUOTE	0	0
B) IMMOBILIZZAZIONI		
I) - Immobilizzazioni immateriali		
3) Diritti di brevetto industriale e diritti di utilizzazione delle opere dell'ingegno	0	0
Totale	0	0
II) - Immobilizzazioni materiali		
3) Altri beni	7.632	33.804
Totale	7.632	33.804
C) ATTIVO CIRCOLANTE		
I) - Rimanenze	0	0
II) - Crediti, con separata indicazione, per ciascuna voce dei crediti degli importi esigibili entro l'esercizio successivo		
2) Tributari	8.553	0
3) Verso enti collegati	0	400.000
4) Verso altri	153.555	305.325
Totale	162.108	705.325
III) - Attività finanziarie che non costituiscono immobilizzazioni		
2) Altri titoli	203.434	0
Totale	203.434	0
IV) - Disponibiltà liquide		
1) Depositi bancari e postali	2.471.460	2.828.415
3) Denaro e valori in cassa	24	68
Totale	2.471.484	2.828.483
D) RATEI E RISCONTI ATTIVI	64.204	32.440
TOTALE ATTIVO	2.908.862	3.600.052

MOMENTI DI CONDIVISIONE E AGGIORNAMENTO:
IL CONVEGNO SCIENTIFICO



	31-dic-13	31-dic-12
PASSIVO		
A) PATRIMONIO NETTO		
I) - Patrimonio libero		
1) Risultato della gestione esercizio in corso	4.545	-56.354
2) Risultato gestionale da esercizi precedenti	-24.847	31.508
Totale	-20.302	-24.846
II) - Fondo di dotazione		
1) Fondo di dotazione	200.000	200.000
Totale	200.000	200.000
III) - Patrimonio vincolato		
1) Fondi vincolati da terzi, a ricerca interna	18.153	18.153
2) Fondi vincolati per decisione degli organi istituzionali, a ricerca esterna	2.509.247	3.203.510
Totale	2.527.400	3.221.663
B) FONDI PER RISCHI ED ONERI		
3) Fondo accantonamento oneri futuri	0	0
	0	0
C) TRATTAMENTO DI FINE RAPPORTO DI LAVORO SUBORDINATO	9.799	6.136
D) DEBITI, CON SEPARATA INDICAZIONE PER CIASCUNA VOCE DEGLI IMPORTI ESIGIBILI OLTRE L'ESERCIZIO SUCCESSIVO		
4) debiti verso fornitori	129.421	184.356
5) fatture da ricevere	9.686	0
6) debiti tributari	33.495	3.010
7) debiti verso istituti di previdenza e sicurezza sociale	10.018	4.771
8) altri debiti	4.167	4.962
Totale	187.237	197.099
E) RATEI E RISCONTI PASSIVI	4.729	0
TOTALE PASSIVO	2.908.863	3.600.052

LE PERSONE CHE PARTECIPANO ALLA VITA DI AriSLA



RENDICONTO DELLA GESTIONE A ONERI E PROVENTI

SEZIONI DIVISE E CONTRAPPOSTE AL 31 DICEMBRE 2013
(UNITA' DI EURO) - comparazione con il 2012

	31-dic-13	31-dic-12
ONERI		
1) Oneri da attività istituzionali		
1.1) Oneri da delibere per assegnazione progetti		
1.1.1) delibere ricerca esterna	766.617	893.595
1.1.2) utilizzo fondo oneri futuri	0	0
Totale	766.617	893.595
1.2) Oneri di ricerca interna		
1.2.1) spese di struttura	5.626	15.652
1.2.2) servizi	97.407	54.843
1.2.3) godimento beni di terzi	0	0
1.2.4) personale	44.843	4.139
1.2.5) ammortamenti	0	0
1.2.6) oneri diversi di gestione	30.653	0
Totale	178.529	74.634
1.3) Oneri operativi su attività istituzionali		
1.3.1) spese di struttura	2.364	4.792
1.3.2) servizi	119.876	153.121
1.3.3) godimento beni di terzi	907	0
1.3.4) personale	69.070	48.179
1.3.5) ammortamenti	0	0
1.3.6) oneri diversi di gestione	8.677	0
Totale	200.895	206.092
2) Oneri promozionali e di raccolta fondi		
2.1) spese di struttura	15.514	2.169
2.2) servizi	6.443	78.143
2.3) godimento beni di terzi	0	0
2.4) personale	39.089	86.949
2.5) ammortamenti	0	0
2.6) oneri diversi di gestione	0	0
Totale	61.046	167.261
3) Oneri da attività accessorie	0	0
4) Oneri finanziari e patrimoniali		
4.1) Da operazioni bancarie e postali	1.483	887
4.2) Da altre attività	0	0
Totale	1.483	887
5) Oneri straordinari		
5.1) Da attività finanziarie	0	28
5.3) Da altre attività	14.722	3.055
Totale	14.722	3.083
6) Oneri di supporto generale		
6.1) spese di struttura	11.239	2.999
6.2) servizi	214.488	179.609
6.3) godimento beni di terzi	42.350	26.554
6.4) personale	29.860	57.317
6.5) ammortamenti	26.173	26.173
6.6) oneri diversi di gestione	11.762	8.508
Totale	335.871	301.160
7) Altri oneri		
7.1) Accantonamento per oneri futuri	0	0
Totale	0	0
TOTALE ONERI	1.559.163	1.646.712

IL BENVENUTO AI NUOVI RICERCATORI

	31-dic-13	31-dic-12
PROVENTI		
1) Proventi da attività istituzionali		
1.1) contributi da fondatori	1.000.000	1.000.000
1.2) contributi vincolati ad attività istituzionale	0	74.634
1.3) rettifiche a delibera ricerca esterna	101.849	36.567
Totale	1.101.849	1.111.201
2) Proventi da raccolta fondi		
2.1) sottoscrizioni bancarie e postali	153.643	159.596
2.2) contributi diretti ricerca	122.512	115.244
2.3) 5 per mille	113.122	134.075
Totale	389.277	408.915
3) Proventi da attività accessorie	0	0
4) Proventi finanziari e patrimoniali		
4.1) da depositi bancari e postali	61.642	62.364
4.2) da altre attività	10.000	6.878
Totale	71.642	69.242
5) Proventi straordinari		
5.1) da attività finanziarie	39	44
5.3) da altre attività	900	956
Totale	939	1.000
7) Altri proventi		
Totale	0	0
TOTALE PROVENTI	1.563.708	1.590.358
Avanzo gestionale	4.545	-56.354

GLI ENTI ADOTTANTI INCONTRANO LA RICERCA DI AriSLA

ALLEGATO 1
PROSPETTO DI MOVIMENTAZIONE DELLE COMPONENTI DEL PATRIMONIO NETTO

AL 31 DICEMBRE 2013 (UNITA' DI EURO)

	FONDO DI DOTAZIONE	FONDI VINCOLATI DESTINATI DA TERZI			FONDI VINCOLATI PER DECISIONE DEGLI ORGANI ISTITUZIONALI			PATRIMONIO LIBERO	TOTALI
		Ricerca esterna	Ricerca interna	Totale vincolati	Ricerca esterna	Ricerca interna	Totale deliberati		
Situazione iniziale al 31 dicembre 2012	200.000	0	18.153	18.153	3.203.510	0	3.203.510	-24.846	3.396.817
Quote da fondatori	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Erogazioni da altri enti	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Variazione fondi vincolati alla ricerca interna	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Avanzo/ (Disavanzo) di gestione	0	0	0	0	0	0	0	4.545	4.545
Rettifiche a delibere	0	0	0	0	-101.849	0	-101.849	0	-101.849
Delibere del periodo	0	0	0	0	766.617	0	766.617	0	766.617
Erogazioni /utilizzi del periodo	0	0	0	0	-1.359.031	0	-1.359.031	0	-1.359.031
Situazione al 31 dicembre 2013	200.000	0	18.153	18.153	2.509.247	0	2.509.247	-20.302	2.707.098

KNOW-HOW SCIENTIFICO FATTO DI PERSONE

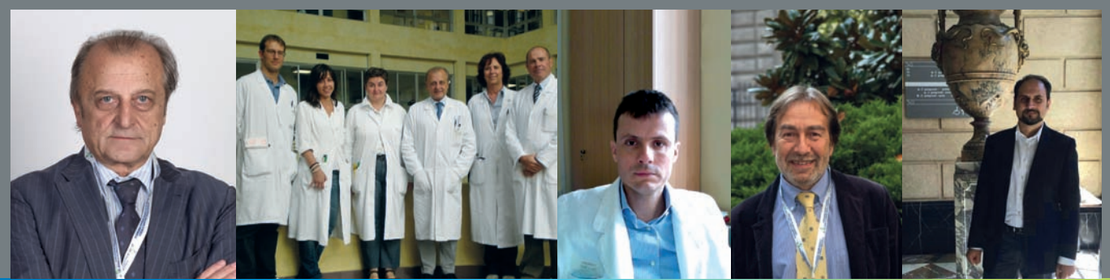
ALLEGATO 2 RENDICONTO FINANZIARIO

AL 31 DICEMBRE 2013 (MIGLIAIA DI EURO)

		2013	2012
A)	CASH FLOW DELL'ATTIVITA' OPERATIVA		
	Fondi raccolti	266	487
	Incassi per contributi vincolati e adozioni	123	39
	Incassi da fondatori	1.000	1.000
	Interessi e proventi bancari e su titoli netti	72	68
	Stipendi	-239	-173
	Pagamenti a fornitori e altri pagamenti	-593	-435
	Totale cash flow netto da attività operativa	629	986
B)	CASH FLOW DELL'ATTIVITA' DI INVESTIMENTO		
	Acquisto/dismissione immobilizzazioni	0	-5
	Acquisto titoli	200	0
	Dismissione titoli	0	196
	Totale cash flow netto dell'attività di investimento	200	191
C)	CASH FLOW DALL'ATTIVITA' DI EROGAZIONE		
	Erogazioni da fondi vincolati	0	-75
	Erogazioni da fondi deliberati alla ricerca esterna	-1.556	-676
	Erogazioni da fondi deliberati alla ricerca interna	0	0
	Cash flow netto dall'attività di erogazione	-1.556	-751
D)	CASH FLOW GENERATO (ASSORBITO) NELL'ESERCIZIO D=(A+B+C)	-727	426
	DISPONIBILITA' LIQUIDE ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO	2.828	2.402
	DISPONIBILITA' LIQUIDE ALLA FINE DELL'ESERCIZIO	2.471	2.828
	(DIMINUZIONE) / INCREMENTO DELLA LIQUIDITA'	-357	426

6

I PROGETTI FINANZIATI



Giancarlo Comi

Call for Projects 2009

CanALS

STUDIO MULTICENTRICO, IN DOPPIO CIECO, RANDOMIZZATO, CONTROLLATO VERSO PLACEBO PER VERIFICARE L'EFFICACIA DEGLI ESTRATTI DI CANNABIS SATIVA SUI SINTOMI DI SPASTICITÀ IN PAZIENTI CON MALATTIA DEL MOTONEURONE

PRINCIPAL INVESTIGATOR

Giancarlo Comi
Dipartimento di Neurologia, Ospedale San Raffaele, Milano

PARTENARIATO

Partner 1 - Gabriele Mora, Fondazione Salvatore Maugeri IRCCS,
Istituto Scientifico di Milano

Partner 2 - Christian Lunetta, NEuroMuscular Omnicentre (NEMO), Fondazione Serena

Partner 3 - Gianni Sorarù, Dipartimento di Neurologia, Università degli Studi di Padova,
Azienda Ospedaliera di Padova

VALORE DEL PROGETTO

53.050 euro

AMBITO DI RICERCA

Ricerca clinica - Full Grant

DURATA

Dal 01/01/2011 al 31/12/2014 - 48 mesi

OBIETTIVI DEL PROGETTO

Nella Sclerosi Laterale Amiotrofica, nonché in altre malattie simili come la sclerosi laterale primaria, la spasticità rappresenta uno dei sintomi che maggiormente influenzano le capacità motorie e, in generale, la qualità della vita dei pazienti. I pochi farmaci attualmente disponibili hanno finora dimostrato una limitata efficacia e comportano perdita di tono muscolare ed effetti collaterali spesso importanti. Questo progetto si propone di valutare l'efficacia antispastica, la tollerabilità e la sicurezza di un estratto di Cannabis Sativa nel contrastare i sintomi di spasticità nei pazienti con malattia del motoneurone. Il farmaco, commercializzato in Canada per la Sclerosi Multipla con il nome di Sativex© è un agonista dei cannabinoidi i cui effetti comprendono un effetto analgesico, miorilassante, anti-emetico, stimolante dell'appetito e ansiolitico.

IMPATTO SULLA MALATTIA

Il trattamento con i cannabinoidi potrebbe rappresentare un'alternativa interessante alla terapia standard in quanto non solo si è dimostrato utile negli studi condotti su modelli animali e su malattie con sintomatologia simile (es. la sclerosi multipla), ma potrebbe avere un ulteriore ruolo nel migliorare la vita dei pazienti, potendo svolgere anche un'attività analgesica, neuroprotettiva e di stimolazione dell'appetito.

ADOZIONE

Fondazione Vialli e Mauro per la Ricerca e lo Sport Onlus - 48.752 euro

Fabian Feiguin

Call for Projects 2010

ALSMNDTDP-43

CARATTERIZZAZIONE MOLECOLARE DELLE FUNZIONI DI TDP-43 IN VIVO E DEI MECCANISMI CHE PORTANO ALLA MORTE DEL MOTONEURONE IN MODELLI SLA DI DROSOPHILA

PRINCIPAL INVESTIGATOR

Fabian Feiguin
International Center for Genetic Engineering and Biotechnology (ICGEB)

PARTENARIATO

Partner 1 - Ferdinando Di Cunto, Centro di Biotecnologie Molecolari,
Università degli Studi di Torino

VALORE DEL PROGETTO

158.400 euro

AMBITO DI RICERCA

Ricerca di base - Full Grant

DURATA

Dal 01/05/2011 al 30/04/2014 - 36 mesi

OBIETTIVI DEL PROGETTO

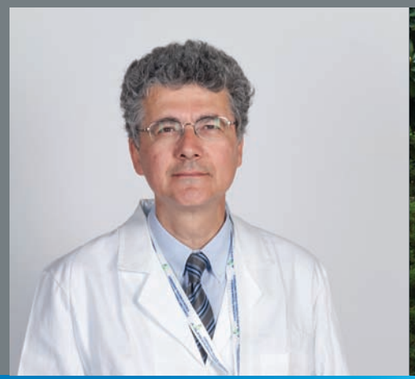
Recentemente la proteina TDP-43 è stata identificata come la principale componente delle inclusioni intracellulari che si ritrovano nei tessuti neuronali di pazienti affetti da Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA). TDP-43 è una proteina che si lega all'RNA, è evolutivamente conservata ed è attiva in diversi processi cellulari, come la trascrizione, lo splicing, la stabilità e il trasporto dell'RNA messaggero. Il progetto di ricerca si propone di chiarire il ruolo fisiologico di TDP-43 in vivo ed i meccanismi che conducono alla neurodegenerazione tipica delle SLA. Il gruppo del Dr. Feiguin ha generato diversi modelli utilizzando il moscerino della frutta o Drosophila, e in particolare ha creato il modello transgenico di Drosophila esprimente la proteina TDP-43 umana. Questo modello mostra che la mancanza di funzionalità di TDP-43, anche in assenza di aggregati proteici, produce un fenotipo con alterati comportamenti locomotori, una ridotta sopravvivenza e terminali presinaptici atrofici, in corrispondenza delle giunzioni neuromuscolari. La ri-espressione della proteina TDP-43 umana dei motoneuroni è in grado di recuperare le normali funzionalità, dimostrando l'equivalenza funzionale tra queste proteine in specie evolutivamente distanti. Questi risultati suggeriscono che i mutanti di Drosophila rappresentano uno straordinario modello animale che mima strettamente le disfunzioni legate alla SLA nel sistema nervoso.

IMPATTO SULLA MALATTIA

Il progetto si propone di fornire uno studio approfondito del ruolo biologico svolto da TDP-43 in vivo, con particolare attenzione all'identificazione delle molecole bersaglio e dei meccanismi regolati da TDP-43. I target prescelti saranno poi utilizzati per studi di "drug discovery", spianando la strada a future applicazioni farmacologiche.

ADOZIONE

Fondazione Vialli e Mauro per la Ricerca e lo Sport Onlus - 103.238,95 euro



Giacomo Comi

Call for Projects 2010

iPSALS

CELLULE STAMINALI NEURALI PER LA SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA

PRINCIPAL INVESTIGATOR

Giacomo Comi
Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti,
Università degli Studi di Milano

VALORE DEL PROGETTO

263.000 euro

AMBITO DI RICERCA

Ricerca traslazionale - Full Grant

DURATA

dal 01/04/2011 al 01/04/2014 - 36 mesi

OBIETTIVI DEL PROGETTO

La Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) è una malattia neurologica fatale caratterizzata dalla degenerazione dei motoneuroni superiori e inferiori. Al momento non ci sono trattamenti efficaci per questa malattia. La patogenesi della SLA sembra coinvolgere diversi meccanismi molecolari (ad esempio, stress ossidativo, infiammazione e perdita della glia per il supporto neurotrofico, tossicità del glutammato), oltre che mutazioni genetiche e fattori ambientali.

Questo complesso scenario evidenzia il concetto che un approccio terapeutico efficace debba contrastare contemporaneamente diversi aspetti: terapie con cellule staminali, che sono in grado di mantenere o preservare la funzionalità dei motoneuroni e modulare la tossicità nel sistema nervoso centrale, sembrano rappresentare un promettente approccio per la SLA. Per ottenere una terapia cellulo-mediata efficace è necessario identificare la fonte cellulare più efficiente in termini di attecchimento ed effetto terapeutico e un protocollo di somministrazione applicabile all'uomo che permetta la diffusione delle cellule in tutto il sistema nervoso centrale e, in particolare, ai motoneuroni superiori e inferiori. D'altra parte, vi è la necessità di definire una strategia che non sia troppo invasiva o gravata da effetti collaterali.

Nel 2006, Yamanaka e colleghi hanno dimostrato che l'espressione di specifici fattori di trascrizione è sufficiente per riprogrammare cellule somatiche differenziate in cellule staminali, chiamate cellule staminali pluripotenti indotte (iPSCs).
In particolare in questo progetto, è stata isolata una specifica popolazione di cellule staminali neurali (NSC) a partire da iPSCs ed è stato valutato l'effetto terapeutico delle NSC nella SLA. Modelli murini transgenici di questa malattia sottoposti a iniezione di NSC, rispetto a topi di controllo, mostrano un miglioramento della funzionalità neuromuscolare, in particolare con la somministrazione sistemica di NSC.

IMPATTO SULLA MALATTIA

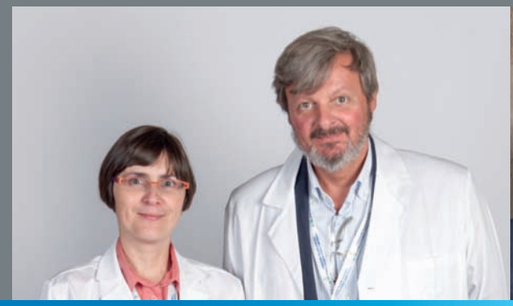
Gli effetti benefici osservati dopo il trapianto di cellule staminali derivano da eventi che contrastano molteplici aspetti della malattia compresa la produzione di fattori neurotrofici e la riduzione della macro e microgliosi. Una combinazione di approcci che abbiano come target differenti meccanismi patogenetici della malattia, tra cui la strategia farmacologica, la terapia molecolare e il trapianto di cellule, potranno aumentare le possibilità di raggiungere una terapia clinicamente efficace per la SLA. L'utilizzo di questa tecnica innovativa, all'interno del progetto, consentirà in futuro la generazione di cellule "malattia-specifiche" derivate dai pazienti che potranno diventare non solo un modello sperimentale per studiare i meccanismi di insorgenza della SLA, ma essere anche una nuova piattaforma per la scoperta di nuove molecole terapeutiche.

PUBBLICAZIONI

1 - Minimally invasive transplantation of iPSC-derived ALDHhiSSCloVLA4+ neural stem cells effectively improves the phenotype of an amyotrophic lateral sclerosis model. Nizzardo M, Simone C, Rizzo F, Ruggieri M, Salani S, Riboldi G, Faravelli I, Zanetta C, Bresolin N,Comi GP, Corti S. Hum Mol Genet. 2014 Jan; 15;23(2):342-54. Epub 2013 Sep 4. IF: 7,692

2 - Direct reprogramming of adult somatic cells into other lineages: past evidence and future perspectives. Nizzardo M, Simone C, Falcone M, Riboldi G, Comi GP, Bresolin N, Corti S. Cell Transplant. 2013;22(6):921-44. IF: 4,422

3 - Research advances in gene therapy approaches for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. Nizzardo M, Simone C, Falcone M, Riboldi G, Rizzo F, Magri F, Bresolin N, Comi GP, Corti S. Cell Mol Life Sci. 2012 May;69(10):1641-50. IF: 5,615



Angelo Poletti

Call for Projects 2011

ALS_HSPB8

IL RUOLO DELLE PROTEINE SPAZZINE (CHAPERONI) NELLA RIMOZIONE DELLE FORME PROTEICHE NEUROTOSSICHE PRESENTI NELLA SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA

PRINCIPAL INVESTIGATOR

Angelo Poletti
Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

PARTENARIATO

Partner 1 - Serena Carra, Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

VALORE DEL PROGETTO

263.250 euro

AMBITO DI RICERCA

Ricerca di base - Full Grant

DURATA
dal 01/03/2012 al 28/02/2015 - 36 mesi

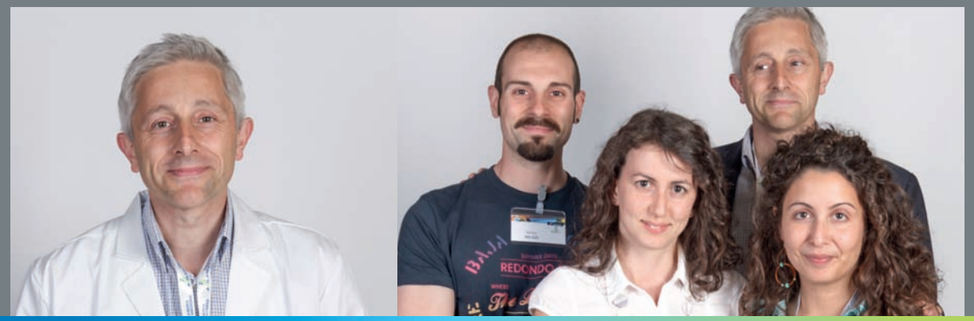
OBIETTIVI DEL PROGETTO
Da molti anni si è osservato che nella Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) si possono trovare accumuli di proteine anomale, detti inclusioni o aggregati, localizzati all'interno dei motoneuroni affetti. Non vi è ancora accordo sull'effettiva neurotossicità di questi aggregati, ma certamente rappresentano un indice che nei motoneuroni dei pazienti SLA è presente qualche alterazione dei sistemi deputati al controllo della qualità delle proteine.

Infatti, le proteine (incluse quelle che sono responsabili delle forme familiari di SLA) che non riescono a maturare alla loro forma attiva, vengono riconosciute dalle proteine spazzine (chaperoni) che le indirizzano ai sistemi degradativi intracellulari, quali il proteasoma o l'autofagia. L'accumulo di proteine indica che alcuni motoneuroni presentano qualche difetto in questo sistema di controllo.

Negli studi effettuati dal gruppo di ricerca su topi modello di SLA è stato osservato che una di queste proteine spazzine, HSPB8, viene prodotta a livelli elevati nei motoneuroni spinali che riescono a sopravvivere agli stadi finali della malattia, indicando che HSPB8 potrebbe servire a proteggere queste cellule dalla morte. Infatti, HSPB8 aiuta il riconoscimento delle proteine alterate potenzialmente dannose per il motoneurone e ne facilita la rimozione promuovendone la degradazione tramite l'autofagia.

IMPATTO SULLA MALATTIA
Lo studio dei meccanismi molecolari, con i quali questa proteina agisce, potrà sperabilmente aumentare la conoscenza sulla capacità protettiva della stessa in tutti i motoneuroni, prima che questi vengano danneggiati e vadano incontro a morte cellulare. Inoltre si farà luce su nuovi meccanismi patogenetici che coinvolgono l'autofagia e la degradazione proteica.

PUBBLICAZIONI
Differential autophagy power in the spinal cord and muscle of transgenic ALS mice. Crippa V, Boncoraglio A, Galbiati M, Aggarwal T, Rusmini P, Giorgetti E, Cristofani R, Carra S, Pennuto M, Poletti A. Front Cell Neurosci. 2013 Nov 26;7:234. IF: 4,469



Alberto Chiarugi

Call for Projects 2011

HDACALS-2

LE ISTONE DEACETILASI (HDAC) IN MODELLI SPERIMENTALI DI SLA

PRINCIPAL INVESTIGATOR
Alberto Chiarugi
Dipartimento di Farmacologia Clinica e Preclinica, Università degli Studi di Firenze

VALORE DEL PROGETTO
233.100 euro

AMBITO DI RICERCA
Ricerca di base - Full Grant

DURATA
dal 26/07/2012 al 25/07/2015 - 36 mesi

OBIETTIVI DEL PROGETTO

Negli ultimi 10 anni l'interesse per lo studio dell'epigenetica è notevolmente cresciuto. L'epigenetica è quella branca della genetica che si occupa dello studio dei meccanismi che modificano reversibilmente il DNA, senza alterarne la sequenza, ma che agiscono regolando l'accesso dei fattori di trascrizione ai siti di legame e quindi lo stato di attivazione funzionale dei geni. Tra i vari meccanismi epigenetici operanti nella cellula quello oggi meglio conosciuto è l'acetilazione istonica. Si tratta del trasferimento di gruppi di acido acetico alle proteine sulle quali è avvolto il DNA, denominate istoni, in modo da creare delle repulsioni elettrostatiche tra DNA e istoni e permettere al groviglio di acido nucleico di allentarsi per diventare accessibile. Tale processo è regolato molto finemente da enzimi, che prendono il nome di istone deacetilasi (HDAC), i quali "staccano" i gruppi acetilici dagli istoni, ricompattando il DNA e, di fatto, silenziando i geni presenti nella regione compattata. Oggi sappiamo che esistono ben 11 differenti HDAC nel nucleo delle nostre cellule. Sebbene gli inibitori delle HDAC siano in grado di aumentare l'acetilazione istonica dei motoneuroni e promuovere il loro funzionamento, la loro inibizione causa anche gravi effetti collaterali per l'organismo. Questo studio ha l'obiettivo di comprendere se e in che modo le HDAC influenzano la sopravvivenza dei motoneuroni, utilizzando modelli sperimentali "in vitro" ed "in vivo" di SLA come il topo G93A.

IMPATTO SULLA MALATTIA

La moderna farmacologia ha permesso di dimostrare che i neuroni del nostro cervello sono molto sensibili ai livelli di acetilazione istonica e che un eccessiva deacetilazione riduce la loro vitalità. In linea con questa teoria, numerosi lavori hanno dimostrato che inibendo le HDAC e mantenendo quindi alto il livello di acetilazione istonica è possibile proteggere i neuroni dalla degenerazione in vari modelli sperimentali di malattia. Dato che il motoneurone, probabilmente a causa della sua particolarità strutturale, necessita di elevati livelli di acetilazione istonica per sopravvivere e funzionare correttamente, i risultati ottenuti con questa ricerca hanno la potenzialità di chiarire alcuni meccanismi molecolari coinvolti nella morte del motoneurone ed il ruolo del controllo epigenetico nell'insorgenza della SLA.

Caterina Bendotti

Call for Projects 2011

IMMUNALS

RUOLO PATOLOGICO E POTENZIALE UTILIZZO CLINICO DELL'ASSE CCL2/CCR2 NELLA REGOLAZIONE DELLA RISPOSTA IMMUNITARIA DELLA SLA

PRINCIPAL INVESTIGATOR

Caterina Bendotti
Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano

PARTENARIATO

Partner 1 - Massimo Locati, Fondazione Humanitas per la Ricerca (FHR), Milano

Partner 2 - Gabriele Mora, Fondazione Salvatore Maugeri IRCCS,
Istituto Scientifico di Milano

VALORE DEL PROGETTO

247.000 euro

Adriano Chiò

Call for Projects 2011

SARDINIALS

STUDIO GENOMICO DELLA SLA IN SARDEGNA

AMBITO DI RICERCA

Ricerca traslazionale - Full Grant

DURATA

Dal 01/05/2012 al 01/05/2015 - 36 mesi

OBIETTIVI DEL PROGETTO

La Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) è una malattia ad esito fatale la cui patogenesi è ancora ignota. Recenti evidenze scientifiche dimostrano il coinvolgimento dell'immunità innata e adattativa nella progressione della malattia. In particolare in alcuni studi è stato osservato che il reclutamento di linfociti e macrofagi da parte delle chemochine potrebbe creare un microambiente protettivo attorno ai motoneuroni danneggiati nelle fasi iniziali della malattia. Questo microambiente protettivo si trasformerebbe in un ambiente tossico con il progredire della patologia. Seguendo questa ipotesi, il progetto di ricerca traslazionale si propone di capire il ruolo della chemochina CCL2 nella patogenesi della malattia in modelli animali, nei quali è stata ritrovata aumentata e nei pazienti affetti da SLA. L'ipotesi è che questa chemochina possa attrarre monociti e linfociti dal sangue e sia in grado di esercitare un potenziale effetto protettivo sui motoneuroni danneggiati. Inoltre, poiché si è osservato che il recettore di CCL2 - CCR2 - è meno espresso nei monociti dei topi e nei pazienti affetti da SLA, è possibile che nel tessuto nervoso danneggiato vi sia un ridotto reclutamento di queste cellule. Il progetto ha l'obiettivo di valutare se la minore espressione di CCR2 nei monociti alteri la capacità di queste cellule di rispondere a CCL2 in termini di mobilizzazione dal midollo osseo, di attrazione verso il motoneurone danneggiato e di polarizzazione verso un fenotipo antiinfiammatorio citoprotettivo. Inoltre, sarà valutato se la sovra-espressione di CCR2 in cellule immunitarie periferiche con caratteristiche antiinfiammatorie è in grado di migliorare la loro capacità di reclutamento nel midollo spinale dei topi SOD1G93A e di avere un impatto sulla progressione della malattia, fornendo le basi scientifiche per un potenziale intervento terapeutico.

IMPATTO SULLA MALATTIA

Utilizzando un approccio traslazionale, che prevede l'analisi sia di modelli murini che di pazienti SLA sporadici, il progetto può condurre allo sviluppo di nuove strategie che possano rallentare la progressione della malattia e chiarire alcuni meccanismi della risposta infiammatoria legata alla SLA.

PRINCIPAL INVESTIGATOR

Adriano Chiò
Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi di Torino

PARTENARIATO

Partner 1 - Bryan Traynor, Neuromuscolar Diseases Research Group,
Lab. of Neurogenetics, NIA, National Institute of Health, Bethesda, USA

Partner 2 - Giuseppe Borghero, Clinica Neurologica,
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Cagliari

Partner 3 - Maura Pugliatti, Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi di Sassari

VALORE DEL PROGETTO

284.000 euro

AMBITO DI RICERCA
Ricerca traslazionale - Full Grant

DURATA
Dal 01/05/2012 al 30/04/2015 - 36 mesi

OBIETTIVI DEL PROGETTO
Nel 5-10% dei casi la Sclerosi Laterale Amiotrofica è una malattia ereditaria a carattere genetico con una trasmissione nella maggior parte dei casi dominante. Ad oggi, sebbene alcuni geni responsabili della patologia siano noti - come SOD1, TARDBP e FUS - altri devono ancora essere identificati. Il progetto si propone innanzitutto di individuare nuovi geni coinvolti nella patogenesi della SLA attraverso il sequenziamento esomico dei casi familiari di SLA in Sardegna. Il sequenziamento esomico è una tecnica potente utilizzata per identificare le varianti patogenetiche all'interno della collezione esistente di casi familiari, già in possesso del Consorzio. Inoltre si cercherà di identificare nuovi geni/loci coinvolti nella patogenesi della SLA eseguendo uno studio di associazione genome-wide dei casi di SLA in Sardegna e di controlli sani. L'ipotesi è che l'omogeneità genetica della popolazione sarda permetta di individuare nuovi loci patogenetici, attraverso uno studio di associazione genome-wide di 380 casi e 380 controlli appaiati. Infine, partendo dall'ipotesi che l'incidenza della SLA familiare sia più alta sull'isola sarda rispetto alle altre popolazioni europee, il progetto si propone di stabilire un registro prospettico dell'incidenza della SLA nella popolazione sarda.

IMPATTO SULLA MALATTIA
La conoscenza dei geni causativi della malattia potrà fornire informazioni fondamentali per la comprensione dei meccanismi fisiopatologici sottostanti alla degenerazione dei motoneuroni. Una completa descrizione dello sfondo genetico della SLA e l'identificazione di nuove varianti genetiche potrebbe accelerare la comprensione della malattia portando beneficio a tutti i pazienti SLA.

ADOZIONE
Consorzio PanBio Sardinya, Nova Coop, Regione Sardegna - 60.000 euro.

Monica Nizzardo

Call for Projects 2012

ALSsiMO

OLIGONUCLEOTIDI ANTISENSO NELLA SLA

PRINCIPAL INVESTIGATOR
Monica Nizzardo
Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti,
Università degli Studi di Milano

VALORE DEL PROGETTO
59.850 euro

AMBITO DI RICERCA
Ricerca traslazionale - Pilot Grant

DURATA
dal 31/01/2013 al 30/05/2014 - 16 mesi

OBIETTIVI DEL PROGETTO

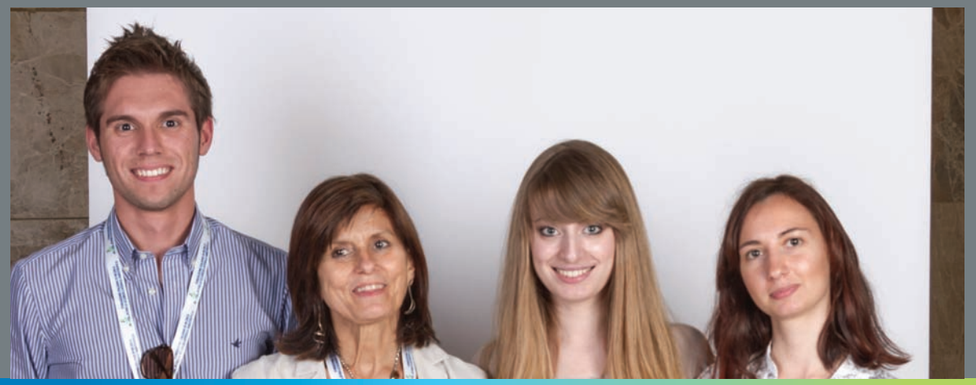
La Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) è una malattia neurodegenerativa progressiva rara, che colpisce selettivamente i motoneuroni centrali (a livello della corteccia cerebrale) e periferici (a livello del tronco encefalico e del midollo spinale). Un importante passo avanti per capire le cause della patologia è avvenuto attraverso la scoperta della relazione tra mutazioni nel gene che produce la superossido dismutasi Cu/Zn (SOD1) e alcuni casi di SLA. La proteina SOD1 mutata sembra infatti formare degli aggregati all'interno del citoplasma cellulare che possono causare tossicità a livello dei motoneuroni, condizione che porta a degenerazione degli stessi sia in modelli murini, sia in pazienti affetti da SLA. Si suppone che l'accumulo di SOD1 svolga un ruolo nell'interruzione delle funzioni cellulari danneggiando mitocondri, proteasomi o la funzione di altre proteine. Qualsiasi interruzione, se provata, darebbe credibilità alla teoria che gli aggregati sono coinvolti nella tossicità causata da SOD1. Alla luce di tali premesse, lo scopo del progetto di ricerca è definire l'efficacia del trattamento con oligonucleotidi antisenso, nel diminuire l'espressione della proteina SOD1 mutata nella SLA. Gli oligonucleotidi antisenso, detti anche AntiSense Oligonucleotides (ASO), sono brevi molecole lunghe tipicamente 20 paia di basi e hanno la caratteristica di essere complementari ad una determinata sequenza e, legandosi ad essa in modo specifico, bloccano il suo successivo processamento all'interno della cellula.

IMPATTO SULLA MALATTIA

Se la sperimentazione con oligonucleiotidi antisenso si rivelerà efficace, questo potrà contribuire ed accelerare il suo trasferimento alla pratica clinica e rappresentare una nuova potenziale terapia per la SLA. I primi risultati effettuati in vitro, in diverse colture cellulari, hanno dato esiti positivi, anche se si rendono necessari ulteriori esperimenti per validare il target SOD1 per lo sviluppo di una terapia contro la SLA.

ADOZIONE DEL PROGETTO

AISLA Onlus, Associazione Italiana Sclerosi Laterale Amiotrofica - 59.850 euro



Fondazione AriSLA

Progetto "Top Down" di AriSLA - Animal Facility

PROGETTO ANIMAL FACILITY

GESTIONE DI UN SERVIZIO DI "FACILITY" PER LO STUDIO DI PROTOCOLLI TERAPEUTICI IN MODELLI ANIMALI DI MALATTIE DEL MOTONEURONE

PARTNERSHIP

Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano
Responsabile Scientifico Caterina Bendotti

VALORE DEL PROGETTO

297.757,70 euro

AREA DI RICERCA

Ricerca traslazionale

DURATA

Dal 01/09/2011 al 31/12/2014 - 39 mesi

OBIETTIVI DEL PROGETTO

Il progetto nasce con l'obiettivo di facilitare il raggiungimento di risultati di ricerca che possano essere rapidamente traslati ai pazienti. In particolare la *Facility v*uole dare risposte alle difficoltà che i ricercatori italiani hanno nel trovare modelli animali appropriati e strutture di ricerca per condurre una sperimentazione preclinica e traslazionale, quali: costi elevati per l'acquisto dei modelli; accesso ad un impianto che rispetti gli standard ministeriali di prestazione; rispetto dei protocolli approvati e riconosciuti per l'esecuzione dei test su modelli animali. Errori procedurali e metodologici nella gestione del processo, infatti, potrebbero portare allo spreco di risorse e all'indebolimento delle ipotesi di ricerca, nonché dei dati preliminari. Il servizio rappresenta un punto di riferimento qualificato per la comunità scientifica che necessita partnership e collaborazioni con Enti qualificati, dotati dei servizi necessari e dell'esperienza adeguata per l'attivazione di studi preclinici. Facendo riferimento alla SLA, i protocolli che utilizzano topi transgenici SOD1G93A per gli studi preclinici di potenziali terapie richiedono una particolare attenzione per rispettare i criteri riconosciuti dalla comunità scientifica. E' fondamentale una buona conoscenza del fenotipo animale e dei diversi aspetti del comportamento clinico e neuropatologico per poter meglio studiare la progressione della malattia e, quindi, l'efficacia potenziale di una terapia.

IMPATTO SULLA MALATTIA

L'*Animal Facility* sta facilitando l'accesso dei ricercatori ai modelli animali in grado di riprodurre diverse caratteristiche della malattia, consentendo il coordinamento di protocolli per i test di laboratorio su modelli animali che garantiscano l'efficacia e la qualità delle procedure. Il mantenimento di una elevata qualità della ricerca attraverso la fornitura di un servizio di stabulazione di eccellenza, per le organizzazioni che non hanno le possibilità di attivarne e gestirne uno proprio, permette anche l'ottimizzazione delle risorse e il miglioramento della condivisione di know-how sulla ricerca pre-clinica, nel campo delle malattie del motoneurone.

Massimiliano Renzi

Call for Projects 2012

CSMNs in ALS

SEGNALI ECCITATORI ED INIBITORI NEI MOTONEURONI CORTICO-SPINALI DI MODELLI ANIMALI DI SLA

PRINCIPAL INVESTIGATOR

Massimiliano Renzi
Dipartimento di Fisiologia e Farmacologia "Vittorio Erspamer",
Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

VALORE DEL PROGETTO

58.000 euro

AMBITO DI RICERCA

Ricerca di base - Pilot Grant

DURATA

Dal 28/02/2013 al 27/06/2014 - 16 mesi

OBIETTIVI DEL PROGETTO

La Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) è una patologia che determina la degenerazione dei motoneuroni, ovvero dei neuroni che innervano i muscoli volontari, causandone la paralisi. Il progetto di ricerca di base si propone di chiarire le alterazioni funzionali che contribuiscono a determinare la vulnerabilità selettiva e la perdita dei motoneuroni, registrandone l'attività elettrica in modelli murini di SLA a diversi stadi di malattia, dai presintomatici fino allo stadio finale. I ricercatori indagheranno in particolare le alterazioni della fisiologia dei motoneuroni cortico-spinali che avvengono durante la progressione della malattia nel modello murino di SLA SOD1G93A. Il progetto si propone di definire come le proprietà elettrofisiologiche dei motoneuroni cortico-spinali siano alterate all'esordio e durante la progressione della malattia e di analizzare il coinvolgimento del segnale GABA-mediato. Inoltre sarà valutato il contributo sinaptico dei recettori AMPA calcio-permeabili e le modalità attraverso le quali input eccitatori e inibitori interagiscono nel determinare l'eccitabilità dei motoneuroni cortico-spinali.

IMPATTO SULLA MALATTIA

La comprensione dei meccanismi cellulari e molecolari della neurodegenerazione è essenziale per lo sviluppo di nuove terapie, oltre che per la comprensione dell'insorgenza della malattia. In questa ottica lo studio può contribuire a identificare nuovi potenziali target terapeutici per la SLA.

Gianluca Cestra

Call for Projects 2012

FUSinteractor

ANALISI BIOCHIMICA E GENETICA DELLE INTERAZIONI TRA FUS E NONA

PRINCIPAL INVESTIGATOR

Gianluca Cestra
IBPM - Consiglio Nazionale delle Ricerche c/o Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

VALORE DEL PROGETTO

59.850 euro

AMBITO DI RICERCA

Ricerca di base - Pilot Grant

DURATA

Dal 25/02/2013 al 24/02/2014 - 12 mesi

OBIETTIVI DEL PROGETTO

Le mutazioni di FUS, una proteina che lega l'RNA, sono state riscontrate nel 4% dei casi di Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) familiare e nell'1% dei casi di SLA sporadica. Le mutazioni causano la formazione di aggregati della proteina FUS sottoforma di inclusioni citoplasmatiche, come riscontrato nei cervelli post mortem di pazienti SLA con questa mutazione. E' stato precedentemente identificato dal gruppo di lavoro il legame specifico tra la proteina FUS non mutata e NonA, una proteina coinvolta nella modulazione dell'espressione genica e nel riparo del DNA. Il legame tra NonA e FUS mutata risulta, invece, molto meno specifico e forte. Inoltre il silenziamento di NonA in tutti i neuroni di Drosophila causa un fenotipo con difetti locomotori.
Il progetto di ricerca si propone di caratterizzare la rilevanza funzionale di questa interazione, verificando che sia possibile modificare il fenotipo di moscerini (Drosophila) che esprimono la proteina FUS umana mutata, modulando l'interazione FUS/NonA.

Gli obiettivi specifici del progetto sono:

1) dimostrare la presenza del complesso FUS/NonA in condizioni fisiologiche;

2) identificare il ruolo dell'RNA nella formazione di questo complesso;

3) caratterizzare il fenotipo di moscerini NonA silenziati;

4) indagare l'espressione di NonA in diversi fenotipi associati alla SLA dovuti all'espressione della forma FUS mutata.

IMPATTO SULLA MALATTIA

Anche se questo progetto è in primo luogo un progetto di ricerca di base, esso presenta diversi aspetti che potrebbero essere utili per futuri studi clinici e farmacologici. Infatti la modulazione del complesso FUS/NonA potrebbe divenire un nuovo target terapeutico se venisse confermato il suo ruolo nella patologia e il modello di Drosophila messo a punto, che causa un fenotipo SLA-simile, potrebbe rappresentare un prezioso strumento di ricerca per futuri esperimenti di tipo traslazionale.

Paolo Edomi

Call for Projects 2012

GOALS

STUDIO DEL RUOLO DELL'AUTOIMMUNITÀ NELLA SLA

PRINCIPAL INVESTIGATOR

Paolo Edomi
Dipartimento di Scienze della Vita, Università degli Studi di Trieste

VALORE DEL PROGETTO

55.000 euro

AMBITO DI RICERCA

Ricerca di base - Pilot Grant

DURATA

da 01/02/2013 a 31/03/2014 - 14 mesi

OBIETTIVI DEL PROGETTO

Sebbene le cause della Sclerosi Laterale Amiotrofica siano ancora sconosciute, negli ultimi anni si sta affacciando l'ipotesi che l'autoimmunità possa avere un ruolo nell'insorgenza della malattia, almeno nella sua forma sporadica (cioè non legata a fattori ereditari). Secondo questa ipotesi i pazienti affetti da SLA producono anticorpi (autoanticorpi) contro molecole (antigeni) che non riconoscono come proprie, provocando un danno cellulare progressivo a carico dei motoneuroni. Questa reazione autoimmune, in cui gli anticorpi prodotti dal sistema immunitario attaccherebbero i motoneuroni del paziente, causerebbe un'interferenza e un blocco della trasmissione dell'impulso nervoso fra il cervello ed i muscoli, conducendo alla degenerazione di questi ultimi. Il progetto di ricerca GOALS, avvalendosi di tecniche biotecnologiche di ultima generazione, si propone di meglio caratterizzare il ruolo del processo autoimmune nella patologia. L'obiettivo è riuscire a discriminare quali processi siano alterati in modo specifico nella SLA ed in quale modo vengano modulati rispetto alle normali condizioni fisiologiche.

IMPATTO SULLA MALATTIA

Esperimenti simili sono già stati condotti per verificare un coinvolgimento immunitario in altre malattie come la Sclerosi Multipla, la schizofrenia e l'Alzheimer. L'identificazione di questi meccanismi anche nella SLA potrebbe confermare l'ipotesi autoimmune e fornire nuovi elementi alla ricerca delle cause della malattia.

ADOZIONE

Fondazione Vialli e Mauro per la Ricerca e lo Sport Onlus - 55.000 euro

Vincenzo Silani

Call for Projects 2012

NOVALS

IDENTIFICAZIONE DELLE MUTAZIONI DE NOVO NELLA SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA ATTRAVERSO UN APPROCCIO DI "EXOME SEQUENCING" BASATO SUI TRIO

PRINCIPAL INVESTIGATOR

Vincenzo Silani
Dipartimento di Neurologia e Laboratorio di Neuroscienze, Centro "Dino Ferrari",
Università degli Studi di Milano, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano

PARTENARIATO

Partner 1 - John Landers, University of Massachusetts Mediacal School, US

Partner 2 - Cinzia Gellera, Fondazione IRCCS - Istituto Neurologico "Carlo Besta", Milano

VALORE DEL PROGETTO

250.000 euro

AMBITO DI RICERCA
Ricerca di base - Full Grant

DURATA
Dal 01/02/2013 al 31/01/2015 - 24 mesi

OBIETTIVI DEL PROGETTO
La Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) è nel 5-10% dei casi una malattia con caratteristiche ereditarie (SLA familiare - FALS), ma nel restante 90-95% dei pazienti, detti sporadici (SALS), spesso la componente genetica è comunque un fattore rilevante. Il progetto di ricerca di base si propone di sequenziare gli esomi di 40 pazienti SLA sporadici e dei loro parenti non affetti, allo scopo di identificare mutazioni de novo (DNM) e stabilire se queste mutazioni possano rappresentare un fattore di rischio per lo sviluppo della malattia. Le DNM avvengono con frequenza molto bassa e dunque la loro validazione è resa possibile solo in coorti più grandi, quale quella presa in esame in questo studio. Lo studio dei trio (SALS e parenti non affetti) permette l'identificazione delle linee germinali delle DNM, che rappresentano la maggior parte di tutti gli eventi de novo. Infatti, data la bassa incidenza della SLA nella popolazione, uno studio basato sui gemelli rischierebbe di essere sottodimensionato.
Il gruppo di ricerca, dopo aver validato le DNM identificate, sequenzierà i geni contenenti DNM in una ulteriore coorte di pazienti SLA con esordio precoce, allo scopo di stabilirne il ruolo nella patogenesi della SLA.
I dati ottenuti andranno ad ampliare il database online - ALS Variant Server (http://als.umassmed.edu/) - che raccoglie le varianti genetiche identificate durante lo svolgimento del progetto EXOMEFALS (coordinato dal Prof. Silani), con exome sequencing nei casi di SLA. Tale database permette agli utilizzatori di ricercare le varianti identificate nei casi SLA all'interno di un determinato gene o di una regione del genoma.

IMPATTO SULLA MALATTIA
Lo scopo finale del progetto è quello di identificare nuovi geni di suscettibilità alla SLA. Questo permetterà lo sviluppo di test diagnostici per l'identificazione delle mutazioni dei nuovi geni identificati, che potranno anche essere brevettati e commercializzati.

ADOZIONE
Contributo donazioni 5xMille - Anno finanziario 2010 - 134.077 euro

PUBBLICAZIONI
1 - Analysis of hnRNPA1, A2/B1, and A3 genes in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Calini D, Corrado L, Del Bo R, Gagliardi S, Pensato V, Verde F, Corti S, Mazzini L, Milani P, Castellotti B, Bertolin C, Sorarù G, Cereda C, Comi GP, D'Alfonso S, Gellera C, Ticozzi N, Landers JE, Ratti A, Silani V; SLAGEN Consortium. Neurobiol Aging. 2013 Nov;34(11):2695. IF: 6,166

2 - C9orf72 repeat expansions are restricted to the ALS-FTD spectrum. Ticozzi N, Tiloca C, Calini D, Gagliardi S, Altieri A, Colombrita C, Cereda C, Ratti A, Pezzoli G, Borroni B, Goldwurm S, Padovani A, Silani V. Neurobiol Aging. 2014 Apr;35(4):936. Epub 2013 Oct 2. IF: 6,166

Maria Teresa Carrì

Call for Projects 2012

OligoALS

NUOVE STRATEGIE PER RIMUOVERE GLI AGGREGATI PROTEICI NELLA SLA

PRINCIPAL INVESTIGATOR

Maria Teresa Carrì
Fondazione Santa Lucia IRCCS, Roma

VALORE DEL PROGETTO

160.000 euro

AMBITO DI RICERCA

Ricerca di base - Full Grant

DURATA

Dal 25/02/2013 al 24/02/2015 - 24 mesi

OBIETTIVI DEL PROGETTO

Nella Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA), come in altre malattie neurologiche, non è ancora chiaro se i grandi aggregati proteici abbiano proprietà tossiche e svolgano un ruolo centrale nell'esordio e nella progressione della SLA, o se rappresentino piuttosto una risposta difensiva volta a proteggere le cellule da specie oligomeriche molto più tossiche. La formazione di aggregati proteici può essere anche causa di sequestro e delocalizzazione di proteine cruciali, con lo sviluppo di un meccanismo di tossicità neuronale legato a perdita di funzione. Il gruppo di ricerca ha dimostrato che la rimozione degli oligomeri della proteina SOD1 mutata in colture di cellule motoneuronali è possibile attraverso la modulazione del rapporto tra glutatione ridotto e ossidato (Cozzolino et al., 2009), attraverso la sovra-espressione di glucoredossine che modulano la riduzione dei residui di cisteina negli specifici compartimenti cellulari (Ferri et al., 2010), o per mezzo di trattamenti con cisplatino (Banci et al., 2012). Questo progetto di ricerca di base mira ad estendere i precedenti risultati su SOD1, al fine di definire meglio i passaggi del processo di aggregazione, delocalizzazione e tossicità di queste inclusioni citoplasmatiche e analizzare con diversi approcci se la rimozione di aggregati attraverso il processo di modulazione dello stato di riduzione dei gruppi tiolici sia fattibile e vantaggiosa in modelli cellulari che esprimono queste proteine mutate.

IMPATTO SULLA MALATTIA

L'attuale assenza di terapie efficaci nella SLA rende evidente la necessità di una maggiore conoscenza di base per individuare marcatori precoci di malattia e indirizzare la ricerca verso queste molecole per un possibile trattamento. In questo contesto, la comprensione del meccanismo di formazione degli oligomeri proteici e dei grandi aggregati, e dell'eventuale utilità della loro rimozione, è cruciale per l'individuazione di nuovi trattamenti.

PUBBLICAZIONI

Mislocalised FUS mutants stall spliceosomal snRNPs in the cytoplasm. Gerbino V, Carrì MT, Cozzolino M, Achsel T. Neurobiol Dis. 2013, Jul;55:120-8 Mar 21. IF: 5,403

Francisco Baralle

Call for Projects 2012

TARMA

ALTERAZIONI DEL METABOLISMO DELL'RNA LEGATE A TDP-43 NELLA SLA

PRINCIPAL INVESTIGATOR

Francisco Baralle
International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology (ICGEB), Trieste

PARTENARIATO

Partner 1 - Antonia Ratti, Dipartimento di Neuroscienze,
IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano

VALORE DEL PROGETTO

250.000 euro

AMBITO DI RICERCA

Ricerca di base - Full Grant

DURATA

Dal 01/02/2013 al 31/01/2015 - 24 mesi

OBIETTIVI DEL PROGETTO

Il metabolismo dell'RNA è sempre stato considerato un fattore importante nell'espressione genica degli organismi superiori e recentemente è emerso che difetti a questo livello possono essere causa di molte malattie neurodegenerative. Le cause che portano a difetti nel metabolismo dell'RNA sono molteplici. Ad esempio, la presenza di espansioni ripetute anormali di particolari sequenze che possono interferire con l'elaborazione normale del gene, oppure l'alterazione di RNA regolatori. Inoltre, in molti casi di malattie neurodegenerative si vengono a formare aggregati aberranti di proteine che legano l'RNA provocando un deficit nella loro funzione fisiologica. A questo proposito, nel 2006 è stato scoperto che gran parte dei malati affetti da Sclerosi Laterale Amiotrofica presentano aggregati della proteina TDP-43. La proteina TDP-43 sembra essere coinvolta in molti eventi di regolazione dell'RNA associati con lo sviluppo cerebrale e con il mantenimento della funzionalità neuronale: saggi in linee cellulari neuronali hanno infatti evidenziato che TDP-43 regola centinaia di trascritti di RNA nucleari e citoplasmatici. Inoltre modelli animali che over-esprimono o mancano di TDP-43 hanno mostrato che anche lievi variazioni dei livelli di espressione della proteina sono in grado di dare origine a difetti fenotipici che ricapitolano alcuni sintomi della SLA. La scoperta del coinvolgimento di TDP-43 nella SLA ha fornito preziose informazioni sull'origine della malattia. In particolare, l'alterata localizzazione e l'aggregazione di TDP-43 nei tessuti affetti ha suggerito nuovi meccanismi che possono essere legati alla neurodegenerazione.

IMPATTO SULLA MALATTIA

I dati ottenuti dal progetto forniranno un quadro generale sul ruolo di TDP-43 nel metabolismo dell'RNA nei neuroni, nelle cellule gliali e potenzialmente in altri tessuti colpiti dalla malattia come i muscoli. Pertanto, saranno estesi gli studi sulla regolazione da parte di TDP-43 nel processamento dell'mRNA. A tal fine, verrà sfruttato un modello funzionale di aggregazione di TDP-43 sviluppato nei laboratori del Principal Investigator per comprendere le dinamiche di formazione degli aggregati.

PUBBLICAZIONI

1 - Characterizing TDP-43 interaction with its RNA targets. - Bhardwaj A, Myers MP, Buratti E, Baralle FE. - Nucleic Acids Res. 2013 May;41(9):5062-74. IF: 8,278

2 - TDP-43 high throughput screening analyses in neurodegeneration: advantages and pitfalls. Buratti E, Romano M, Baralle FE. Mol Cell Neurosci. 2013 Sep;56:465-74. IF: 3,837

3 - RNA and splicing regulation in neurodegeneration. Baralle FE, Buratti E. Mol

Cell Neurosci. 2013 Sep;56:404-5. IF: 3,837

4 - Targeting RNA binding proteins involved in neurodegeneration. Romano M, Buratti E. J Biomol Screen. 2013 Oct;18(9):967-83. IF: 2,207

5 -The role of TDP-43 in the pathogenesis of ALS and FTLD. Baralle M, Buratti E, Baralle FE. Biochem Soc Trans. 2013 Dec;41(6):1536-40. IF: 2,587

6 - Molecular basis of UG-rich RNA recognition by the human splicing factor TDP-43. Lukavsky PJ, Daujotyte D, Tollervey JR, Ule J, Stuani C, Buratti E, Baralle FE, Damberger FF, Allain FH. Nat Struct Mol Biol. 2013 Dec;20(12):1443-9. IF: 11,902

Angela Anna Messina

Call for Projects 2013

ALSINTERACTORS

ANALISI IN VIVO ED IN VITRO DELLE RELAZIONI FRA LE PROTEINE SOD1 E VDAC1: NUOVI MODELLI DI INTERAZIONE MOLECOLARE

PRINCIPAL INVESTIGATOR

Angela Anna Messina
Dipartimento di Scienze Biologiche, Geologiche e Ambientali - Sezione di Biochimica e Biologia Molecolare, Università degli Studi di Catania

VALORE DEL PROGETTO

59.997,50 euro

AMBITO DI RICERCA

Ricerca di base - Pilot Grant

DURATA

Dal 10/03/2014 al 10/03/2015 - 12 mesi

Francesca Properzi

Call for Projects 2013

ExoSLA

GLI ESOSOMI NELLA SLA

PRINCIPAL INVESTIGATOR

Francesca Properzi
Istituto Superiore di Sanità, Roma

VALORE DEL PROGETTO

59.997 euro

AMBITO DI RICERCA

Ricerca traslazionale - Pilot Grant

DURATA

Dal 10/03/2014 al 09/03/2015 - 12 mesi

OBIETTIVI DEL PROGETTO

Circa il 20% dei casi di Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) familiare e circa il 7% dei casi di SLA sporadica sono associati a mutazioni nel gene della superossido-dismutasi 1 (SOD1). La proteina SOD1 mutata causa la degenerazione dei motoneuroni depositandosi sulla superficie dei mitocondri e provocandone il malfunzionamento. I mitocondri sono importantissimi organelli cellulari il cui compito principale è quello di produrre l'energia necessaria alla cellula per svolgere tutte le sue attività. La proteina SOD1 mutata si posiziona in corrispondenza di un'altra proteina sulla superficie esterna del mitocondrio, VDAC1 (Voltage Dependent Anion-selective Channel isoform 1), interferendo con la sua funzione. Questa interazione contribuisce (o determina) stress e malfunzionamento dei mitocondri con effetti drammatici per la vitalità cellulare. VDAC1, infatti, è una proteina canale della membrana mitocondriale esterna che permette il libero scambio di piccole molecole, come ad esempio la molecola altamente energetica ATP, tra il mitocondrio e il resto della cellula. La diretta conseguenza del blocco di VDAC1 è quindi di per sé causa di disfunzione dei mitocondri così, come dell'intero metabolismo energetico della cellula. Questo progetto di ricerca si propone di verificare una possibilità di recupero della funzione mitocondriale nelle cellule colpite dalla malattia. Più precisamente, lo studio si prefigge di verificare in che modo avviene l'interazione tra la proteina VDAC1 e la proteina SOD1 mutata e come questa interazione sia responsabile del malfunzionamento dei mitocondri, in particolare nei motoneuroni. L'ipotesi progettuale si basa sul fatto che l'associazione fra SOD1 mutata e VDAC1 sarebbe in grado di modificare le caratteristiche funzionali di quest'ultima o di bloccarla del tutto.

IMPATTO SULLA MALATTIA

I risultati ottenuti attraverso questo studio contribuiranno ad aumentare le conoscenze sulla malattia, chiarendo come SOD1 mutata e VDAC interagiscano in maniera aberrante nella SLA e come queste due proteine siano insieme coinvolte nella degenerazione dei motoneuroni. Inoltre potranno essere identificati nuovi e specifici bersagli utili ad accelerare lo sviluppo di terapie efficaci per contrastare la progressione della malattia, principalmente nelle sue forme familiari, ma probabilmente anche in alcune forme sporadiche.

Alessandro Bertoli

Call for Projects 2013

LoCaLS

PERTURBAZIONI LOCALI DELL'OMEOSTASI DEL CA^{2+} COME POSSIBILE MECCANISMO DI PATOGENESI DELLA SLA FAMILIARE

PRINCIPAL INVESTIGATOR

Alessandro Bertoli
Dipartimento di Scienze Biomediche, Università degli Studi di Padova

VALORE DEL PROGETTO

59.997 euro

AMBITO DI RICERCA

Ricerca di base - Pilot Grant

DURATA

Dal 01/03/2014 al 28/02/2015 - 12 mesi

OBIETTIVI DEL PROGETTO

La Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) è una malattia neurodegenerativa che per il 5-10% dei casi è associata a mutazioni nel gene che codifica per l'enzima Cu/Zn superossido dismutasi (SOD1). Queste mutazioni causano un mal ripiegamento (misfolding) della proteina che tende a formare aggregati insolubili e non funzionali nel citoplasma cellulare. Nonostante diversi geni siano implicati nelle forme sporadiche e familiari di SLA, somiglianze cliniche e patologiche suggeriscono l'esistenza di un pathway patologico comune che potrebbe essere legato ad un singolo gene e/o proteina. Uno dei meccanismi con cui una proteina "wild type" o mutata può essere coinvolta nella patogenesi di malattie diverse è associato alla propagazione della proteina mal ripiegata, ipotesi che è sempre più condivisa anche per altre malattie neurodegenerative e sistemiche. Una proteina "wild type" è la variante più frequente di quella proteina in una popolazione. È stato dimostrato che SOD1, "wild type" o mutata, può propagarsi tra le cellule attraverso due meccanismi non esclusivi: cellule che stanno morendo possono rilasciare aggregati proteici che vengono internalizzati dalle cellule vicine, oppure, cellule "viventi" possono diffondere queste proteine attraverso gli esosomi. Gli esosomi sono piccole vescicole che gemmano dalla membrane plasmatica delle cellule e possono fondersi con la membrane delle cellule adiacenti, trasferendovi il loro contenuto. Sono prodotte da molti tipi cellulari diversi e si pensa che abbiano una funzione nella "comunicazione" tra cellule. L'importanza degli esosomi risiede nella loro capacità di influenzare le funzioni delle cellule vicine. Il loro ruolo è ancora oggetto di ricerca, ma è stato dimostrato che le cellule tumorali producono abbondanti esosomi e li utilizzano per stimolare la proliferazione e inibire l'apoptosi delle cellule adiacenti. Gli esosomi sono oggi uno strumento innovativo nella diagnosi del tumore poiché vengono rilasciati nei fluidi corporei che, essendo facilmente accessibili, sono ideali per approcci sicuri e non invasivi. Il progetto di ricerca intende studiare gli esosomi presenti nel fluido cerebrospinale di pazienti affetti da SLA sporadica allo scopo di caratterizzare il ruolo di queste vescicole nella patologia.

IMPATTO SULLA MALATTIA

Lo studio potrebbe aiutare a comprendere il ruolo di queste vescicole nella comunicazione cellulare e nella patologia, oltre che verificare il loro coinvolgimento durante l'insorgenza e progressione della malattia.

OBIETTIVI DEL PROGETTO

Lo ione calcio (Ca^{2+}) è uno dei più importanti messaggeri cellulari. Infatti, anche piccole variazioni della sua concentrazione, limitate nel tempo e nello spazio ristretto di specifici compartimenti cellulari, regolano moltissimi processi biologici. Questa funzione del segnale Ca^{2+} è particolarmente importante nei neuroni, dove lo ione contribuisce a governare la trasmissione dell'impulso nervoso e, più in generale, l'eccitabilità e l'intera fisiologia cellulare. Di conseguenza, quando nei neuroni la fine regolazione spazio-temporale del segnale Ca^{2+} è alterata, gli effetti possono essere disastrosi. Sempre maggiori evidenze sperimentali suggeriscono che specifiche alterazioni nel metabolismo del Ca^{2+} possano essere alla base della perdita della funzionalità neuronale, nell'invecchiamento ed in diverse malattie neurodegenerative. Una sfida determinante nella ricerca di base del prossimo futuro consiste pertanto nel comprendere nel dettaglio i meccanismi che legano l'alterazione dei messaggi mediati dal Ca^{2+} con il danno neuronale, nel contesto specifico di ogni singola malattia neurodegenerativa. Il progetto LoCaLS si propone di verificare se l'alterazione dell'omeostasi locale del Ca^{2+} in motoneuroni di topi che riproducono la patologia umana provochi/comporti l'attivazione di meccanismi patogenetici. L'aspetto innovativo del progetto si basa sull'utilizzo di sonde luminescenti o fluorescenti Ca^{2+} sensibili che possono essere indirizzate mediante ingegneria genetica a diversi compartimenti cellulari. Grazie a questi strumenti verranno studiati, in particolare, i flussi di Ca^{2+} nel reticolo endoplasmatico e nei mitocondri, i due organelli cellulari le cui disfunzioni sono state a vario titolo implicate nella patogenesi della SLA. Una parte consistente del progetto sarà poi dedicata a esaminare se anche gli astrociti soffrano alterazioni del segnale Ca^{2+}, e se queste siano tali da contribuire alla degenerazione dei motoneuroni.

IMPATTO SULLA MALATTIA

Questo approccio sperimentale potrà identificare le alterazioni nell'omeostasi locale del Ca^{2+} che intervengono precocemente nel danno dei motoneuroni nella SLA, chiarendo quali meccanismi potrebbero essere alla base dell'insorgenza della patologia e quali essere utilizzati per diminuire il danno cellulare.

Federica Agosta

Call for Projects 2013

macLearnALS

LA RISONANZA MAGNETICA PER UNA DIAGNOSI PRECOCE DI SLA

PRINCIPAL INVESTIGATOR

Federica Agosta
Fondazione Centro San Raffaele, Milano

VALORE DEL PROGETTO

60.000 euro

AMBITO DI RICERCA

Ricerca traslazionale - Pilot Grant

DURATA

Dal 15/03/2014 al 15/03/2015 - 12 mesi

OBIETTIVI DEL PROGETTO

Le tecniche di Risonanza Magnetica (RM) hanno dimostrato un'elevata sensibilità per lo studio delle alterazioni patologiche a carico del sistema nervoso centrale in pazienti affetti da Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA); esse sono quindi considerate possibili candidate per la definizione di biomarcatori diagnostici e prognostici di questa malattia. La RM è una tecnica di indagine sulla materia sottoposta ad un campo magnetico, in grado di visualizzare tessuti molli e discriminare tra tipologie di tessuti, non apprezzabile con altre tecniche radiologiche. Numerosi studi indicano che la combinazione di informazioni relative al danno strutturale delle regioni cerebrali motorie ed extra-motorie e alla riorganizzazione funzionale dei circuiti encefalici permette l'identificazione dei pazienti affetti da SLA e di varianti più rare della malattia del motoneurone. Inoltre, studi più recenti hanno dimostrato la potenzialità delle tecniche di RM nella valutazione della prognosi di questi pazienti. Il principale obiettivo di questo studio è sviluppare e validare un metodo per la diagnosi della SLA e di altre malattie del motoneurone che possa essere utilizzato nella pratica clinica, integrando le informazioni cliniche e genetiche con quelle ottenute mediante l'applicazione di moderne tecniche di RM. Il metodo sarà testato in pazienti all'esordio, con presentazione clinica suggestiva di SLA che non soddisfano ancora i criteri diagnostici, confrontandone l'accuratezza diagnostica rispetto all'evoluzione clinica a distanza di un anno.

IMPATTO SULLA MALATTIA

I risultati ottenuti potrebbero rivelarsi di fondamentale utilità per una diagnosi precoce delle malattie del motoneurone, per il monitoraggio dell'evoluzione clinica di questi pazienti e per la definizione di marcatori che potranno essere utilizzati per l'arruolamento dei pazienti in futuri trial clinici.

Debora Giunti

Call for Projects 2013

MesALS

LE CELLULE STAMINALI MESENCHIMALI SONO IN GRADO DI MODULARE LA NEUROINFIAMMAZIONE NELLA SLA?

PRINCIPAL INVESTIGATOR

Debora Giunti
Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno Infantili (DINOGMI), Università degli Studi di Genova

VALORE DEL PROGETTO

60.000 euro

AMBITO DI RICERCA

Ricerca di base - Pilot Grant

DURATA

Dal 01/03/2014 al 28/02/2015 - 12 mesi

Giuseppe Lauria

Call for Projects 2013

PROMISE

MISFOLDING PROTEICO E SLA: STUDIO CLINICO RANDOMIZZATO DI FASE II

PRINCIPAL INVESTIGATOR

Giuseppe Lauria
Unità Malattie Neuromuscolari, Fondazione IRCCS - Istituto Neurologico “Carlo Besta”, Milano

PARTENARIATO

11 centri di ricerca sul territorio italiano

VALORE DEL PROGETTO

296.625 euro

AMBITO DI RICERCA

Ricerca clinica - Full Grant

OBIETTIVI DEL PROGETTO

La degenerazione dei neuroni motori che viene osservata nella Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) è caratterizzata da un processo infiammatorio a livello del sistema nervoso centrale (SNC) in cui svolgono un ruolo fondamentale le cellule microgliali. Queste cellule rappresentano la principale difesa immunitaria attiva nel SNC, in quanto monitorano costantemente il microambiente tissutale. In seguito ad un evento patologico, la microglia si attiva, assumendo caratteristiche pro-infiammatorie con funzione di difesa, ma anche di mantenimento dello stato fisiologico a livello del SNC. Studi effettuati sul modello murino di SLA hanno evidenziato che la microglia svolge un ruolo neuroprotettivo nelle prime fasi della malattia, mentre in seguito ad una eccessiva attivazione assume un ruolo deleterio, contribuendo al danno neuronale. Inoltre, è stata evidenziata in pazienti affetti da SLA un’eccessiva attivazione e proliferazione della microglia, che risulta associata con il danno dei motoneuroni superiori. La neuroinfiammazione è considerata per questo motivo un possibile target terapeutico per la SLA. Mentre molti studi con agenti immunomodulanti sono risultati poco soddisfacenti, il ruolo neuroprotettivo, immunomodulante e potenzialmente neurorigenerativo delle cellule staminali mesenchimali (MSC) potrebbe giustificarne l’utilizzo in un approccio terapeutico alternativo per il trattamento della SLA. Studi preclinici nel modello animale hanno dimostrato, infatti, che la somministrazione endovenosa di MSC dopo l’esordio clinico della patologia ritarda la progressione della malattia ed è associata a una diminuita attivazione della microglia e della produzione di molecole pro-infiammatorie. Sulla base delle evidenze che suggeriscono che le MSC possano indurre una attivazione “alternativa” della microglia, associata a una loro funzione neuroprotettiva/anti-infiammatoria, l’obiettivo di questo progetto è quello di verificare che le MSC siano in grado di modificare il decorso clinico della SLA modulando l’attivazione microgliale.

IMPATTO SULLA MALATTIA

Se l’ipotesi sperimentale fosse confermata, sarebbe possibile comprendere l’azione regolatoria delle MSC sulle funzioni della microglia ed utilizzare questo meccanismo per modulare la neuroinfiammazione nella SLA, ma anche in altre patologie neurologiche in cui l’infiammazione gioca un ruolo rilevante.

DURATA

36 mesi - in fase di attivazione

OBIETTIVI DEL PROGETTO

La Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) è una patologia neurodegenerativa con decorso ad oggi irreversibilmente fatale, causata dalla progressiva disfunzione e degenerazione dei motoneuroni. Questo si riflette in particolare nell'atrofia dei muscoli volontari e nel deficit di forza, con conseguente perdita di molteplici funzioni, fino alla compromissione delle funzioni vitali. Nel corso degli ultimi anni, studi in modelli animali hanno contribuito a comprendere un meccanismo molto importante alla base del danno cellulare e della sua progressiva diffusione ai motoneuroni. È stato infatti dimostrato che i motoneuroni affetti perdono la capacità di mantenere il fisiologico equilibrio tra la sintesi e la distruzione di proteine cellulari. Questo evento si traduce nell'accumulo di proteine non correttamente funzionanti, che innesca meccanismi in grado di danneggiare molte funzioni cellulari e di propagarsi anche nei motoneuroni circostanti. Lo studio PROMISE è stato disegnato per testare l'efficacia di un farmaco che agisce a questo livello nelle cellule, contrastando l'accumulo patologico di proteine e favorendo l'eliminazione delle proteine alterate. La sperimentazione clinica è stata disegnata al fine di valutare le potenzialità di questo farmaco nel rallentare il decorso della malattia.

IMPATTO SULLA MALATTIA

Le informazioni derivate da questo studio, nel caso si rivelassero positive, saranno la base necessaria per il disegno di un successivo studio di fase III di conferma. Inoltre quest'indagine potrebbe far luce su alcuni meccanismi cellulari implicati nella malattia, in particolare sulla degradazione proteica.

Sandra D'Alfonso

Call for Projects 2013

RepeatALS

ANALISI DI SEQUENZE DEL DNA RIPETUTE PER COMPRENDERE LE CAUSE DI INSORGENZA DELLA SLA

PRINCIPAL INVESTIGATOR

Sandra D'Alfonso
Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale A. Avogadro, Novara

PARTERNARIATO

Partner 1 - Gianluca De Bellis, Roberta Bordoni, Istituto di Tecnologie Biomediche CNR-ITB, Milano

Partner 2 - Marco Pellegrini, Giovanni Manzini, Istituto di Informatica e Telematica del CNR, Area della Ricerca di Pisa

AMBITO DI RICERCA

Ricerca di base - Full Grant

VALORE DEL PROGETTO
170.000 euro

DURATA
Dal 01/03/2014 al 29/02/2016 - 24 mesi

OBIETTIVI DEL PROGETTO
Nel DNA esistono alcune sequenze costituite da unità ripetute in serie o in tandem, chiamate “tandem-repeats”. Normalmente, il numero di unità ripetute può essere diverso da individuo a individuo. Un numero anomalo di tali unità può essere correlato all’insorgenza di alcune malattie, anche neurodegenerative come la Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA), ma non si hanno ancora sufficienti informazioni per comprendere l’effetto di queste espansioni sulla funzionalità cellulare. Recentemente è stato riportato che l’alterazione genetica che più frequentemente si osserva nei pazienti affetti da SLA è proprio l’espansione di una sequenza ripetuta, localizzata nel gene C9ORF72. Questo studio si propone di analizzare il coinvolgimento di queste sequenze ripetute nell’insorgenza e nell’evoluzione della SLA. Verrà utilizzato un metodo innovativo che permetterà di analizzare il coinvolgimento di un numero molto elevato di queste sequenze ripetute in tandem, grazie ad un team multidisciplinare che coinvolge neurologi, genetisti, chimici, biotecnologi e bioinformatici. In particolare verranno analizzati con questo metodo 250 pazienti affetti da SLA e 100 controlli provenienti dalla popolazione italiana. I risultati verranno confermati in una casistica indipendente di circa 2400 pazienti e 2400 controlli, raccolti da altri centri italiani ed europei con i quali collabora il gruppo di ricerca, tra cui il consorzio italiano SLAGEN.

IMPATTO SULLA MALATTIA
Questo studio potrebbe individuare nuovi tasselli utili alla comprensione delle cause alla base dell’insorgenza della SLA, sia della forma familiare che della forma sporadica. L’identificazione di nuovi bersagli terapeutici potrebbe aprire la strada all’identificazione di nuove terapie.

ADOZIONE
Banca Alpi Marittime - Credito Cooperativo Carrù (CN), investimenti derivati dalle obbligazioni etiche - 69.844 euro

Luca Muzio

Call for Projects 2011

ALS-MAI

SLA: IL RUOLO DI MICROGLIA, ASTROCITI E INFIAMMAZIONE

PRINCIPAL INVESTIGATOR
Luca Muzio
Istituto di Neurologia Sperimentale (INSPE), Fondazione Centro San Raffaele, Milano

VALORE DEL PROGETTO
49.925 euro

AMBITO DI RICERCA
Ricerca di base - Pilot Grant

DURATA
Dal 01/09/2012 al 30/08/2013 - 12 mesi

OBIETTIVI DEL PROGETTO

Tra i molteplici meccanismi patogenetici proposti alla base delle alterazione nella Sclerosi Laterale amiotrofica (SLA), la neuroinfiammazione riveste un ruolo molto rilevante nell'insorgenza e nella progressione di questa patologia. Per questo occupa sempre più spazio nella ricerca di base sulla SLA lo studio di cellule gliali, microglia e astrociti in particolare, oltre che dei soli motoneuroni. Questo progetto pilota ha studiato la complessa interazione tra cellule gliali e neuroni in vitro, utilizzando il Micro Electrode Array devices (MEA). Questo sistema permette di registrare potenziali d'azione singoli e multipli dello stesso network neuronale, prima e dopo la somministrazione di farmaci, anche dopo ore o giorni dal trattamento iniziale. La complessa attività elettrica di un network neuronale è infatti regolata da cellule gliali mediante la secrezione di fattori solubili, di conseguenza le interazioni tra le cellule delle glia e i neuroni rappresentano un aspetto critico per il mantenimento dell'omeostasi neuronale. E' stata quindi registrata l'attività elettrica del network composto da neuroni e da cellule gliali con lo scopo di: 1) studiare l'interazione tra neuroni e glia; 2) verificare se le cellule gliali possono perturbare il funzionamento del network neuronale prima della neurodegenerazione; 3) studiare l'effetto del riluzolo, unico farmaco disponibile per la SLA, sulle complesse funzioni di questo network.

IMPATTO SULLA MALATTIA

Il progetto ha fornito nuovi dettagli riguardanti il ruolo delle cellule gliali nella degenerazione neuronale tipica della SLA. Inoltre i proponenti hanno validato la piattaforma MEA che potrà essere utilizzata in futuro per screening farmacologici, in particolare quando in una seconda fase dei drug screening saranno necessarie colture cellulari primarie.

Febo Cincotti

Call for Projects 2009

BrindSys

SISTEMI DI INTERFACCIA CERVELLO-COMPUTER PER IL SUPPORTO DELL'AUTONOMIA IN INDIVIDUI IN STATO DI LOCKED-IN

CONCLUSO

PRINCIPAL INVESTIGATOR

Febo Cincotti
Fondazione Santa Lucia IRCCS, Roma

PARTENARIATO

Partner 1 - Massimo Mecella, Dipartimento di Informatica e Sistemistica Antonio Ruberti, Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

Partner 2 - Francesco Amato, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro

Partner 3 - Maurizio Inghilleri, Dipartimento di Neurologia e Psichiatria, Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

Partner 4 - Alessia Pizzimenti, Associazione Crossing Dialogues, Roma

VALORE DEL PROGETTO
336.000 euro

AMBITO DI RICERCA
Ricerca tecnologica - Full Grant

DURATA
Dal 01/10/2010 al 28/06/2013 - 33 mesi

OBIETTIVI DEL PROGETTO
La Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) è una malattia progressiva che negli stadi avanzati comporta scarse o assenti funzioni motorie, portando il malato alla totale dipendenza dal "care-giver", con un forte impatto sulla qualità di vita ed elevati costi di assistenza sociale. In tal senso, lo studio si inserisce nell'ambito della tecnologia assistenziale e si è posto l'obiettivo di sviluppare un dispositivo interfaccia cervello-computer, che permetta una maggiore autonomia dei pazienti affetti da gravi problemi motori. Scopo dunque di Brindisys è stato lo sviluppo e la validazione di un sistema di ausilio, volto a preservare la comunicazione di un soggetto che perde progressivamente le sue capacità motorie, per mezzo di un'interfaccia utente che impieghi efficacemente le funzioni residue. Nell'interfaccia utente è integrata un'interfaccia cervello-computer che, anche in assenza delle contrazione muscolare, può permettere all'utente di adoperare il sistema.

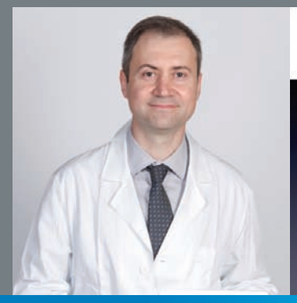
IMPATTO SULLA MALATTIA
Il progetto ha realizzato un prototipo di ricerca che prevede un sistema di ausilio per la comunicazione con brain computer interface, interfaccia cervello-computer, non invasivo e di facile utilizzo, in grado di "tradurre" i segnali del cervello in parole e azioni. Il prototipo è stato verificato direttamente nel contesto domiciliare dei pazienti, con la finalità di raggiungere le caratteristiche di semplicità, accessibilità e personalizzazione, potendo essere calibrato sulle esigenze specifiche di ogni paziente. Il prototipo è a tutti gli effetti un hardware, cioè uno strumento che funziona autonomamente e che non necessita di essere istallato su computer o altri supporti. Ciò lo rende in futuro uno strumento che potrà essere reso disponibile per i pazienti, migliorando notevolmente la loro qualità di vita: ad oggi Brindisys è ancora un prototipo di ricerca.

ADOZIONE
Aisla Onlus, Associazione Italiana Sclerosi Laterale Amiotrofica - 100.000 euro

PUBBLICAZIONI
1 - A Covert Attention P300-based Brain Computer Interface: GeoSpell F. Aloise, P. Aricò, F. Schettini, A. Riccio, S. Salinari, D. Mattia, F. Babiloni, F. Cincotti
Ergonomics. 2012 May;55(5):538-51. IF: 1,674

2 - Eye-gaze independent EEG-based brain-computer interfaces for communication Riccio, D. Mattia, L. Simione, M. Olivetti, and F. Cincotti, J Neural Eng. 2012 Aug;9(4):045001. IF: 3,282

3 - A comparison of classification techniques for a gaze-independent P300-based brain-computer interface F. Aloise, F. Schettini, P. Aricò, S. Salinari, F. Babiloni, and F. Cincotti, J Neural Eng. 2012 Aug;9(4):045012. IF: 3,282



Fondazione AriSLA

Ricerca “Top Down” di AriSLA
LABORATORIO TECNOLOGICO

PROGETTO COMUNI*CARE*

COMUNICAZIONE AUMENTATIVA ALTERNATIVA PER LE DISABILITÀ MOTORIE

PRINCIPAL INVESTIGATOR

Marco Caligari
Laboratorio Tecnologico dell’Istituto Scientifico della Fondazione Maugeri di Veruno (NO)

PARTNERSHIP

Accordo quadro con Fondazione Salvatore Maugeri - Clinica del Lavoro e della Riabilitazione, IRCCS, Pavia

VALORE DEL PROGETTO

112.864 euro

Ambito di Ricerca

Ricerca tecnologica

DURATA - Dal 01/07/2012 al 31/12/2013 - 18 mesi

OBIETTIVI DEL PROGETTO

Un paziente affetto da SLA - in particolare nelle forme bulbari della stessa, ma anche nelle fasi di progressione delle forme non bulbari della malattia - necessita di un comunicatore alfabetico con tastiera e sintesi vocale per comunicare con l’esterno. Attualmente si utilizzano software progettati per Windows installati su PC, Notebook e netBook. Tuttavia, tali dispositivi presentano una criticità, rappresentata dai lunghi tempi di accensione/spegnimento. Per un paziente con gravi difficoltà di comunicazione - il cui ausilio tecnologico rappresenta spesso l’unica modalità per una relazione efficace verso l’esterno - i tempi tecnici di gestione del comunicatore possono costituire un limite reale al suo utilizzo. Alla luce di tale premessa, il progetto Comuni*Care* ha avuto l’obiettivo di realizzare un software per la comunicazione alternativa - finalizzato a pazienti affetti da SLA e da malattie che danno un quadro di gravi disabilità motorie e fonoarticolatorie - con l’utilizzo delle nuove tecnologie in commercio. Dal punto di vista tecnico, Comuni*Care* rappresenta un sistema di soluzioni tecnologiche di facile fruizione, per la comunicazione interpersonale ed il controllo domotico. In particolare, il progetto ha realizzato un software caratterizzato da una suite di APP implementate su piattaforme Windows e ANDROID, che permettono l’utilizzo di tablet PC: tale sistema consente di mettere a punto dispositivi che rispettano i principi di semplicità di utilizzo, velocità di accensione e spegnimento, leggerezza per un uso in mobilità e costi molto contenuti. Le diverse APP di Comuni*Care* accompagnano il paziente nelle fasi di progressione della malattia e gli consentono di relazionarsi con il mondo esterno, valorizzando le sue capacità residue: APP che consentono la scrittura con touchscreen attraverso particolari tastiere dotate di “predizione di parola” e di “sintesi vocale”; APP per la scrittura, la navigazione internet o per il controllo di Windows, accessibili attraverso un sensore di comando che può essere attivato con un piccolo movimento residuo; APP per il controllo ambientale, accessibili sia via touchscreen che attraverso il sensore di comando. Le APP di Comuni*Care* sono state realizzate insieme ad oltre 500 pazienti; il risultato di questo lavoro è la realizzazione di un prototipo di ricerca, semplice da utilizzare, che non richiede costosi hardware per il suo funzionamento.

IMPATTO SULLA MALATTIA

Attraverso l’introduzione di ausili per la comunicazione ad alta accessibilità, il progetto ha notevoli ricadute sulla qualità di vita dei pazienti, nella misura in cui si propone di eliminare ogni barriera tecnica o funzionale che rallenta il processo di relazione con l’esterno.

ADOZIONE

Il progetto gode del contributo di alcune sedi locali di AISLA Onlus e del Lions Club Borgomanero-Cusio, per un totale di 31.800 euro. Le sedi che ad oggi hanno aderito al progetto sono: Arezzo, Asti, Brescia, Cremona, Como, Firenze, Parma, Varese.

Valentina Bonetto

Call for Project 2011

eCypALS

LA CICLOFILLINA EXTRACELLULARE COME POSSIBILE BERSAGLIO TERAPEUTICO PER LA SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA

PRINCIPAL INVESTIGATOR

Valentina Bonetto
Istituto di Ricerche Farmacologiche “Mario Negri”, Milano

VALORE DEL PROGETTO

59.850 euro

AMBITO DI RICERCA

Ricerca di base - Pilot Grant

DURATA

Dal 01/03/2012 al 30/09/2013 - 18 mesi

OBIETTIVI DEL PROGETTO

La ciclofillina A (CypA) è una proteina citosolica della famiglia delle immunofiline, in grado di legare ad alta affinità farmaci con attività immunosoppressive. E’ conosciuta soprattutto perché è responsabile dell’effetto immunosoppressivo del farmaco Ciclosporina. Il gruppo di ricerca ha in precedenza dimostrato l’aumento dell’espressione della CypA nelle cellule del sangue di pazienti affetti da SLA sporadica e nei ratti transgenici che esprimono la proteina mutata SOD1G93A e l’accumulo della proteina in aggregati insolubili nel midollo spinale di topi transgenici SOD1G93A e pazienti SLA. Nel presente progetto sono stati testati nuovi approcci terapeutici basati sulla modulazione della funzione extracellulare di CypA in vitro e in vivo, su modelli animali di Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA). L’ipotesi è che la CypA sia secreta in maniera aberrante dalle cellule, sia tossica in maniera specifica per i motoneuroni e che trattamenti - sia farmacologici che con anticorpi contro il recettore di CypA - atti a bloccarne l’attività extracellulare, siano protettivi per i motoneuroni. Alcuni promettenti candidati sono in fase di studio per essere validati in trattamenti farmacologici in vivo.

IMPATTO SULLA MALATTIA

La conferma che l’inibizione di CypA è effettivamente protettiva nel modello animale, significherebbe che è stato scoperto un nuovo bersaglio farmacologico che potrebbe essere utilizzato per rallentare il decorso della malattia nell’uomo. Inoltre validerebbe ulteriormente CypA come possibile biomarcatore diagnostico per la SLA.

Giuseppe Lauria

Call for Project 2010

EPOSS

ERITROPOIETINA NELLA SLA: STUDIO SULLA SICUREZZA E L'EFFICACIA

PRINCIPAL INVESTIGATOR

Giuseppe Lauria
Unità malattie neuromuscolari, Fondazione IRCCS - Istituto Neurologico "Carlo Besta", Milano

VALORE DEL PROGETTO

223.658 euro

AMBITO DI RICERCA

Ricerca clinica - Full Grant

DURATA

Dal 01/07/2011 al 21/06/2013 - 24 mesi

OBIETTIVI DEL PROGETTO

L'eritropoietina o EPO è un ormone glicoproteico prodotto negli esseri umani dai reni e in misura minore dal fegato e dal cervello, che ha come funzione principale la regolazione dell'eritropoiesi (produzione dei globuli rossi da parte del midollo osseo). In alcuni studi pre-clinici il trattamento con EPO si è rivelato efficace nel prevenire la morte neuronale e la degenerazione assonale. Inoltre, nel cervello può stimolare l'angiogenesi, la proliferazione e la migrazione di cellule progenitrici endoteliali e la regolazione della produzione di fattori trofici come il VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) e NO (Ossido Nitrico) e avere un ruolo neuroprotettivo e antinfiammatorio. L'EPO è stata prodotta anche in laboratorio e utilizzata come farmaco per curare le anemie in pazienti affetti da malattie renali o da malattie del sangue, o per permettere un recupero più veloce dopo la somministrazione di chemioterapia nei pazienti affetti da cancro. La capacità di rallentare la progressione della SLA (Sclerosi Laterale Amiotrofica) è stata suggerita da un recente trial pilota eseguito dal gruppo del dr. Lauria su 23 pazienti. Lo scopo di questo nuovo studio è stato quello di valutare la sicurezza e la tollerabilità dell'Eritropoietina fornita a tre diversi dosaggi per via subcutanea e intravenosa a 50 pazienti affetti da SLA. Sono stati inoltre valutati l'attività eritropoietica, così come l'ematocrito e l'emoglobina, monitorando l'effetto sull'evoluzione della malattia attraverso la scala ALSFRS-R e sulla qualità di vita con questionari specifici.

IMPATTO SULLA MALATTIA

Sebbene il trial di fase III con eritropoietina si sia rivelato inefficace nel trattare la SLA, lo studio ha previsto anche la definizione di nuovi biomarcatori utili per il monitoraggio della progressione della terapia e la valutazione del trattamento. I numerosi dati raccolti dai campioni biologici dei pazienti che hanno partecipato al trial clinico saranno infatti utilizzati, insieme ai dati clinici, per individuare marker specifici di malattia.

ADOZIONE

Fondazione Vialli e Mauro per la Ricerca e lo Sport Onlus - 223.658 euro

Vincenzo Silani

Call for Project 2009

EXOMEFALS

IDENTIFICAZIONE DI GENI CANDIDATI COME PATOLOGICI NELLA SLA FAMILIARE UTILIZZANDO UN APPROCCIO DI "TARGETED EXON CAPTURE" E UNA METODICA DI RISEQUENZIAMENTO

PRINCIPAL INVESTIGATOR

Vincenzo Silani
Dipartimento di Neurologia e Laboratorio di Neuroscienze, Centro "Dino Ferrari",
Università degli Studi di Milano, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano

PARTENARIATO

Partner 1 - Cinzia Gellera, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta", Milano

Partner 2 - John Landers, University of Massachusetts Mediacal School, Worcester, USA

VALORE DEL PROGETTO

495.000 euro

AMBITO DI RICERCA

Ricerca traslazionale - Full Grant

DURATA

Dal 20/07/2010 al 19/07/2012 - 24 mesi

OBIETTIVI DEL PROGETTO

I geni responsabili dell'insorgenza della Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) sono attualmente noti in meno di un terzo dei casi familiari. Il progetto si è proposto di identificare nuovi geni associati alle forme familiari, utilizzando una tecnica chiamata "exome capture", che permette di analizzare ampie coorti di popolazione per varianti genetiche rare, con un costo complessivo limitato. Questa metodica ha consentito ai ricercatori di concentrarsi solo sulle parti codificanti del genoma che, nonostante costituiscano l'1% del DNA umano, ospitano ben l'85% delle mutazioni causali delle malattie genetiche. In seguito all'identificazione delle varianti genetiche presenti nei campioni selezionati è stato creato un database con il quale è stato possibile organizzare e studiare i risultati ottenuti.

IMPATTO SULLA MALATTIA

La strategia proposta ambiva a massimizzare la possibilità di trovare le mutazioni genetiche SLA-specifiche, utilizzando un numero limitato di campioni da pazienti e con il minor impiego di tempo possibile. Il gruppo di lavoro ha identificato due mutazioni di uno stesso gene: PFN1, o profilina-1. Le mutazioni di PFN1 presentano una propensione all'aggregazione analoga a quella di altre proteine associate alla SLA e producono molte differenze funzionali rispetto alla proteina non mutata. I risultati indicano che le mutazioni del gene di PFN1 rappresentano l'1-2% dei casi di FALS e che la proteina mutata altera la struttura del citoscheletro, interagendo con l'actina, e contribuisce in modo determinante alla patogenesi della SLA. Inoltre è stato creato un database online - ALS Variant Server (http://als.umassmed.edu/) - che raccoglie le varianti genetiche identificate durante lo svolgimento del progetto con exome sequencing nei casi di SLA. Tale database permette agli utilizzatori di ricercare le varianti identificate nei casi SLA all'interno di un determinato gene o di una regione del genoma.

ADOZIONE

Contributo donazioni 5 x Mille - Anno finanziario 2009 - 95.673 euro

PUBBLICAZIONI

1 - The C9ORF72 expansion mutation is a common cause of ALS+/-FTD in Europe and has a single founder. Smith BN, Newhouse S, Shatunov A, Vance C, Topp S, Johnson L, Miller J, Lee Y, Troakes C, Scott KM, Jones A, Gray I, Wright J, Hortobágyi T, Al-Sarraj S, Rogelj B, Powell J, Lupton M, Lovestone S, Sapp PC, Weber M, Nestor PJ, Schelhaas HJ, Asbroek AA, Silani V, Gellera C, Taroni F, Ticozzi N, Van den Berg L, Veldink J, Van Damme P, Robberecht W, Shaw PJ, Kirby J, Pall H, Morrison KE, Morris A, de Belleroche J, Vianney de Jong JM, Baas F, Andersen PM, Landers J, Brown RH Jr, Weale ME, Al-Chalabi A, Shaw CE. Eur J Hum Genet. 2013 Jan;21(1):102-8. IF: 4,400

2 - Oligoclonal bands in the cerebrospinal fluid of amyotrophic lateral sclerosis patients with disease-associated mutations. Ticozzi N, Tiloca C, Mencacci NE, Morelli C, Doretti A, Rusconi D, Colombrita C, Sangalli D, Verde F, Finelli P, Messina S, Ratti A, Silani V. J Neurol. 2013 Jan;260(1):85-92.IF: 3,473

3 - Ubiquilin 2 mutations in Italian patients with amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. Gellera C, Tiloca C, Del Bo R, Corrado L, Pensato V, Agostini J, Cereda C, Ratti A, Castellotti B, Corti S, Bagarotti A, Cagnin A, Dilani P, Gabelli C, Ribaldi G, Mazzini L, Sorarù G, D'Alfonso S, Taroni F, Comi GP, Ticozzi N, Silani V. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013 Feb;84(2):183-7. IF:4,764

4 - Mutational analysis of VCP gene in familial amyotrophic lateral sclerosis Tiloca C, Ratti A, Pensato V, Castucci A, Sorarù G, Del Bo R, Corrado L, Cereda C, D'Ascenzo C, Comi GP, Mazzini L, Castellotti B, Ticozzi N, Gellera C, Silani V, SLAGEN Consortium, Neurobiol Aging. 2012 Mar;33(3):630.e1-2. IF: 6,189

5 - Screening of the PFN1 gene in sporadic amyotrophic lateral sclerosis and in frontotemporal dementia. Tiloca C, Ticozzi N, Pensato V, Corrado L, Del Bo R, Bertolin C, Fenoglio C, Gagliardi S, Calini D, Lauria G, Castellotti B, Bagarotti A, Corti S, Galimberti D, Cagnin A, Gabelli C, Ranieri M, Ceroni M, Siciliano G, Mazzini L, Cereda C, Scarpini E, Sorarù G, Comi GP, D'Alfonso S, Gellera C, Ratti A, Landers JE, Silani V; SLAGEN Consortium. Neurobiol Aging. 2013 May;34(5):1517. IF: 6,189

6 - Mutations in the profilin 1 gene cause familial amyotrophic lateral sclerosis. Wu CH, et al., Landers JE. Nature. 2012 Aug 23;488(7412):499-503. IF: 36,280

7 - ATAXIN2 CAG-repeat length in Italian patients with amyotrophic lateral sclerosis: risk factor or variant phenotype? Implication for genetic testing and counseling. Gellera C, Ticozzi N, Pensato V, Nanetti L, Castucci A, Castellotti B, Lauria G, Taroni F, Silani V, Mariotti C. Neurobiol Aging. 2012 Aug;33(8):1847.e15-21. IF: 6,189

8 - C9ORF72 repeat expansion in a large Italian ALS cohort: evidence of a founder effect. Ratti A, Corrado L, Castellotti B, Del Bo R, Fogh I, Cereda C, Tiloca C, D'Ascenzo C, Bagarotti A, Pensato V, Ranieri M, Gagliardi S, Calini D, Mazzini L, Taroni F, Corti S, Ceroni M, Oggioni GD, Lin K, Powell JF, Sorarù G, Ticozzi N, Comi GP, D'Alfonso S, Gellera C, Silani V; SLAGEN Consortium. Neurobiol Aging. 2012 Oct;33(10):2528.e7-14. IF: 6,18

9 - Genetics of familial Amyotrophic lateral sclerosis. Ticozzi N, Tiloca C, Morelli C, Colombrita C, Poletti B, Doretti A, Maderna L, Messina S, Ratti A, Silani V. Arch Ital Biol. 2011 Mar;149(1):65-82. Review. IF: 1,295.

10 - Mutational analysis reveals the FUS homolog TAF15 as a candidate gene for familial amyotrophic lateral sclerosis. Ticozzi N, Vance C, Leclerc AL, Keagle P, Glass JD, McKenna-Yasek D, Sapp PC, Silani V, Bosco DA, Shaw CE, Brown RH Jr, Landers JE. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2011 Apr;156B (3):285-90. IF: 3,705

11 - Angiogenin variants in Parkinson disease and amyotrophic lateral sclerosis. van Es MA, Schelhaas HJ, van Vught PW, Ticozzi N, Andersen PM, Groen EJ, Schulte C, Blauw HM, Koppers M, Diekstra FP, Fumoto K, LeClerc AL, Keagle P, Bloem BR, Scheffer H, van Nuenen BF, van Blitterswijk M, van Rheenen W, Wills AM, Lowe PP, Hu GF, Yu W, Kishikawa H, Wu D, Folkerth RD, Mariani C, Goldwurm S, Pezzoli G, Van Damme P, Lemmens R, Dahlberg C, Birve A, Fernández-Santiago R, Waibel S, Klein C, Weber M, van der Kooi AJ, de Visser M, Verbaan D, van Hilten JJ, Heutink P, Hennekam EA, Cuppen E, Berg D, Brown RH Jr, Silani V, Gasser T, Ludolph AC, Robberecht W, Ophoff RA, Veldink JH, Pasterkamp RJ, de Bakker PI, Landers JE, van de Warrenburg BP, van den Berg LH. Ann Neurol. 2011 Dec; 70(6):964-73. Review. IF: 11,089

12 - Novel optineurin mutations in patients with familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Del Bo R, Tiloca C, Pensato V, Corrado L, Ratti A, Ticozzi N, Corti S, Castellotti B, Mazzini L, Sorarù G, Cereda C, D'Alfonso S, Gellera C, Comi GP, Silani V, SLAGEN Consortium. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011 Nov;82(11):1239-43. IF: 4,764

13 - The diagnosis of Amyotrophic lateral sclerosis in 2010. Silni V, Messina S, Poletti B, Morelli C, Doretti A, Ticozzi N, Maderna L. Arch Ital Biol. 2011 Mar;149(1):5-27. Review. IF: 1,295

14 - Co-occurrence of amyotrophic lateral sclerosis and Charcot-Marie-Tooth disease type 2A in a patient with a novel mutation in the mitofusin-2 gene. Marchesi C, Ciano C, Salsano E, Naneti L, Milani M, Gellera C, Taroni F, Fabrizi GM, Uncini A, Pareyson D. Neuromuscul Disord. 2010 Feb;21(2):129-31. IF: 2,797

15 - A novel SOD1 mutation in a young amyotrophic lateral sclerosis patient with a very slowly progressive clinical course. Georgoulopoulou E, Gellera C, Bragato C, Sola P, Chiari A, Bernabei C, Mandrioli J. Muscle Nerve. 2010 Oct;42(4):596-7. IF: 2,302

Maurizio Capogrossi Colognesi

Call for Project 2010

HMGB1 and ALS

RUOLO DI HMGB1 NELLA PROGRESSIONE DELLA SLA

PRINCIPAL INVESTIGATOR

Capogrossi Colognesi Maurizio
Provincia Italiana C.F.I.C., Istituto Dermopatico dell'Immacolata IRCCS, Roma

VALORE DEL PROGETTO

55.800 euro

AMBITO DI RICERCA

Ricerca di base - Pilot Grant

DURATA

Dal 01/04/2011 al 31/07/2012 - 16 mesi

Silvia Barabino

Call for Project 2010

miRALS

SVELARE L'IMPATTO DEI MICRORNA SULLA PATOGENESI DELLA SLA

PRINCIPAL INVESTIGATOR

Silvia Barabino
Dipartimento di Biotecnologie e Bioscienze, Università degli Studi di Milano-Bicocca

VALORE DEL PROGETTO

55.000 euro

AMBITO DI RICERCA

Ricerca di base - Pilot Grant

DURATA

Dal 04/04/2011 al 31/03/2012 - 12 mesi

OBIETTIVI DEL PROGETTO

HMGB1 è una proteina nucleare ubiquitaria che in seguito a danno tessutale viene rilasciata nell'ambiente extracellulare dove stimola un processo rigenerativo. Sembra inoltre essere coinvolta nel differenziamento delle cellule muscolari. Il contributo del muscolo scheletrico alla morte motoneuronale nella Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) è ancora poco chiaro, ma l'ipotesi proposta suggerisce che il muscolo scheletrico controlli la giunzione neuromuscolare (NMJ) e la sopravvivenza del motoneurone, attivando segnali retrogradi in grado di modulare il processo di innervazione. Recentemente è stato dimostrato che il microRNA 206 (miR206) è indotto nel muscolo scheletrico di un modello murino di SLA (SOD1G93A) ed è in grado di promuovere il differenziamento miogenico e di favorire la formazione della NMJ e, quindi, l'innervazione. L'obiettivo di questo progetto è stato quello di chiarire se HMGB1 fosse in grado di contrastare i sintomi della SLA, attraverso la regolazione di miR206 nel muscolo scheletrico, modulando le vie di segnalazione retrograde coinvolte nella sopravvivenza del motoneurone, nella crescita assonale e nel mantenimento della NMJ.

IMPATTO SULLA MALATTIA

I risultati ottenuti hanno dimostrato che i livelli di HMGB1 risultano ridotti sia nel tessuto muscolo scheletrico sia nel midollo spinale di topi SOD1G93A sintomatici, rispetto a topi presintomatici o non trattati.
Inaspettatamente però il trattamento con HMGB1 non ha mostrato effetti benefici sulla progressione della malattia ma, al contrario, sembrerebbe che sia l'inibizione di HBMG1 endogeno a rallentare il decorso della SLA, in questo modello murino.

OBIETTIVI DEL PROGETTO

Le mutazioni nei geni che codificano per TDP-43 e FUS, due proteine implicate nel metabolismo dell'RNA, che sono state recentemente coinvolte nell'insorgenza della Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA), suggeriscono che alterazioni nei processi cellulari che coinvolgono l'RNA siano implicate nella patogenesi della malattia. Entrambe le proteine sono anche coinvolte nella sintesi dei micro RNA (miRNA), piccole molecole di RNA non codificante in grado di regolare l'espressione genica e quindi la sopravvivenza di specifiche popolazioni neuronali. E' stata inoltre riportata un'alterazione dell'espressione di miRNA in modelli murini di SLA. Lo scopo di questo progetto è stato quello di identificare in modelli cellulari di SLA, esprimenti la proteina SOD1 mutata o la proteina FUS mutata, i miRNA la cui espressione fosse alterata dalla presenza delle stesse proteine mutate e di capire se questi "modulatori" dell'espressione genica potessero avere un ruolo causativo nell'esordio e nella progressione della malattia.

IMPATTO SULLA MALATTIA

I risultati attesi del progetto hanno portato a comprendere meglio i meccanismi molecolari che contribuiscono alla patogenesi della SLA familiare ed in particolare il ruolo dei miRNA nella neurodegenerazione. Lo studio ha identificato nuove molecole di miRNA alterate nei modelli cellulari utilizzati, che possono costituire nuovi target terapeutici o diagnostici per la SLA. Inoltre, i ricercatori hanno prodotto linee cellulari che permettono il silenziamento inducibile di FUS attraverso l'uso di sistemi di condizionamento dell'espressione genica.

ADOZIONE

Progetto "Vinci la SLA - Corri con Francesco" di Francesco Canali - 40.000 euro.

Piero Salvadori

Call for Project 2010

PETALS II

TOMOGRAFIA AD EMISSIONE DI POSITRONI E SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA: STUDIO DELL'ESPRESSIONE DEL SOTTOTIPO 2 DEL RECETTORE DEI CANNABINOIDI IN UN MODELLO SPERIMENTALE DI SLA

PRINCIPAL INVESTIGATOR

Piero Salvadori
CNR Istituto di Fisiologia Clinica, Pisa

PARTENARIATO

Partner 1 - Clementina Manera, Facoltà di Farmacia, Università degli Studi di Pisa

Partner 2 - Vincenzo di Marzo, Istituto di Chimica Biomolecolare, CNR, Napoli

VALORE DEL PROGETTO

55.800 euro

AMBITO DI RICERCA

Ricerca di base - Pilot Grant

DURATA - Dal 11/04/2011 al 11/08/2012 - 16 mesi

OBIETTIVI DEL PROGETTO

I recettori dei cannabinoidi sono recettori transmembrana la cui stimolazione produce un effetto contrario a quello della adrenalina. Attualmente si conoscono due tipi di recettori cannabinoidi: il recettore CB1, localizzato principalmente nell'encefalo, e il recettore CB2, ritrovabile sulle cellule T del sistema immunitario, nella milza e nel sistema nervoso centrale. La stimolazione dei recettori CB1 rende conto degli effetti euforizzanti dei cannabinoidi, ma anche della loro azione antiemetica, antiossidante, ipotensiva, immunosoppressiva, antinfiammatoria, analgesica, antispastica e stimolante dell'appetito. La stimolazione dei recettori CB2 sembra essere responsabile principalmente della azione anti-infiammatoria e immunomodulatrice dei cannabinoidi. Il progetto si è proposto di esplorare l'utilizzo di radioligandi selettivi per il sottotipo 2 del recettore dei cannabinoidi (CB2R) e della Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) su piccoli animali, come potenziali biomarcatori di immagine in vivo della Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA). Questa ipotesi si basa sulla possibilità di rilevare l'espressione in vivo di CB2R, un recettore legato all'attivazione della microglia come indicatore di neuroinfiammazione, e correlare tale espressione con l'insorgenza dei sintomi o con la progressione della malattia in un modello animale di SLA (topi transgenici SOD1-G93A).

IMPATTO SULLA MALATTIA

Lo studio ha identificato le molecole con maggior affinità verso il recettore CB2R, quale marcatore di neuroinfiammazione in grado di passare la BBB e penetrare nel sistema nervoso centrale. I risultati ottenuti, studiando la distribuzione in vivo del recettore CB2R, possono contribuire all'identificazione di nuovi biomarker, potenzialmente traslabili sull'uomo, utilizzabili come strumenti di diagnosi e progressione della degenerazione neuronale nella SLA.

ADOZIONE

Cassa di Risparmio di Firenze, Regione Toscana, Royal Golf "La Bagnaia", Società Pubblica Editoriale (SPE) - 50.000 euro

PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE

1 - On-chip pre-concentration and complexation of [¹ F]fluoride ions via regenerable anion exchange particles for radiochemical synthesis of Positron Emission Tomography tracers. De Leonardis F, Pascali G, Salvadori PA, Watts P, Pamme N. J Chromatogr A. 2011 Jul 22;1218(29):4714-9. IF: 4,531

2 - Dose-on-demand of diverse 18F-fluorocholine derivatives through a two-step microfluidic approach. Pascali G, Nannavecchia G, Pitzianti S, Salvadori PA. Nucl Med Biol. 2011 Jul;38(5):637-44. IF: 3,023

Nadia D'Ambrosi

Call for Projects 2009

PRALS

IL RECETTORE P2X7 NELLA SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA

PRINCIPAL INVESTIGATOR:

Nadia D'Ambrosi
Istituto Biologia Cellulare e Neurobiologia, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Roma

PARTENARIATO

Partner 1 - Mauro Cozzolino, Fondazione Santa Lucia IRCCS, Roma

Partner 2 - Patrizia Popoli, Istituto Superiore di Sanità, Roma

VALORE DEL PROGETTO

271.250 euro

AMBITO DI RICERCA

Ricerca di base - Full Grant

DURATA

Dal 31/07/2010 al 31/01/2014 - 42 mesi

OBIETTIVI DEL PROGETTO

Il progetto si è proposto di studiare il ruolo del recettore P2X7 nella neuroinfiammazione, mediata dall'attivazione delle cellule microgliali che si occupano delle prima e principale difesa immunitaria attiva nel sistema nervoso centrale. Lo scopo è stato quello di migliorare la condizione infiammatoria e la progressione della Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) in modelli animali transgenici per la proteina mutata SOD1, attraverso la manipolazione sia farmacologica che genetica del recettore purinergico P2X7. La stimolazione di questo recettore porta infatti all'attivazione delle cellule microgliali e una sua sovraespressione è stata più volte riportata nella microglia del midollo spinale di pazienti SLA. Si ritiene pertanto che l'attivazione del recettore P2X7 possa accelerare la progressione della malattia e che questo sia direttamente coinvolto nella neurotossicità in modelli SLA. Durante il progetto sono stati analizzati i meccanismi molecolari attivati a seguito della stimolazione del recettore P2X7, che è stato successivamente inibito farmacologicamente utilizzando uno specifico composto antagonista in colture cellulari ottenute da topi transgenici. E' stata inoltre verificata nel modello murino l'effettiva capacità di questo antagonista di superare la barriera ematoencefalica per raggiungere le aree dove il recettore P2X7 è effettivamente localizzato per futuri esperimenti in vivo. E' stata generata una colonia murina, che esprime la proteina SOD1 mutata e la metà del normale quantitativo del recettore P2X7, condizione che sembra aumentare la sopravvivenza dei topi femmina. Inoltre, è stata generata una colonia murina completamente priva del recettore P2X7 per verificare che questa condizione abbia un effetto ancora migliore rispetto alla progressione e alla durata della patologia.

IMPATTO SULLA MALATTIA

I dati ottenuti da questo progetto saranno la base di una futura prova di efficacia di un trattamento farmacologico e genetico volto a bloccare il recettore P2X7, cercando così di chiarire l'importanza di questo meccanismo nel modificare la progressione della malattia. In questo modo i risultati dello studio saranno immediatamente trasferibili per lo sviluppo di nuovi approcci terapeutici.

ADOZIONE

Fondazione Vialli e Mauro per la Ricerca e lo Sport Onlus - 94.955 euro.

PUBBLICAZIONI

1 - The NADPH oxidase pathway is dysregulated by the P2X7 receptor in the SOD1-G93A microglia model of amyotrophic lateral sclerosis. Apolloni S, Parisi C, Pesaresi MG, Rossi S, Carrì MT, Cozzolino M, Volonté C, D'Ambrosi N. J Immunol. 2013 May 15;190(10):5187-95. IF: 5,52

2 - Ablation of P2X7 receptor exacerbates gliosis and motoneuron death in the SOD1-G93A mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. Apolloni S, Amadio S, Montilli C, Volonté C, D'Ambrosi N. Hum Mol Genet. 2013 Oct 15;22(20):4102-16. IF: 7,692

3 - Mitochondria and ALS: implications from novel genes and pathways. Cozzolino M, Ferri A, Valle C, Carrì MT. Mol Cell Neurosci. 2013 Jul;55:44-9. IF: 3,663

4 - Metabotropic purinergic receptors in lipid membrane microdomains. D'Ambrosi N, Volonte C. Curr Med Chem. 2013;20(1):56-63. IF: 4,07

5 - Amyotrophic lateral sclerosis: new insights into underlying molecular mechanisms and opportunities for therapeutic intervention. Cozzolino M, Pesaresi MG, Gerbino V, Grosskreutz J, Carrì MT. Antioxid Redox Signal. 2012 Nov 1;17(9):1277-330. IF:8,456

6 - Mitochondrial dysfunction in ALS. Cozzolino M, Carrì MT. Prog Neurobiol. 2012 May;97(2):54-66. IF: 8,874

7 - ALS: focus on purinergic signaling. Volonté C, Apolloni S, Carrì MT, D'Ambrosi N. Pharmacol Ther. 2011; 132:111-22. IF: 8,562

8 - Purinergic signalling at the plasma membrane: a multipurpose and multidirectional mode to deal with amyotrophic lateral sclerosis and multiple sclerosis. Amadio S, Apolloni S, D'Ambrosi N, Volonté C. J Neurochem. 2011;116:796-805. IF: 4,061

9 - SOD1 and mitochondria in ALS: a dangerous liaison. Carrì MT, Cozzolino M. Bioenerg Biomembr. 2011; 43:593-9. IF: 2,813

Antonia Ratti

Call for Projects 2009

RBPALS

CARATTERIZZAZIONE DEI MECCANISMI PATOLOGICI MEDIATI DALLE "RNA BINDING PROTEIN" TDP-43 E FUS NELLA SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA

PRINCIPAL INVESTIGATOR

Antonia Ratti
Dipartimento di Neuroscienze, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano

PARTENARIATO

Partner 1 - Francisco Baralle , International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology (ICGEB), Trieste

Partner 2 - Antonio Pizzuti, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università degli Studi "La Sapienza", Roma

VALORE DEL PROGETTO

297.000 euro

AMBITO DI RICERCA

Ricerca di base - Full Grant

DURATA

Dal 03/05/2010 al 02/11/2012 - 30 mesi

OBIETTIVI DEL PROGETTO

Le proteine TDP-43 e FUS, le cui mutazioni sono associate all'insorgenza della Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA), sono coinvolte nella regolazione del metabolismo degli RNA (splicing, stabilità) e nel trasporto degli mRNA (RNA messaggero) nei neuriti, meccanismi di particolare importanza in cellule altamente specializzate come i motoneuroni, che hanno un metabolismo molto attivo e devono rispondere velocemente agli stimoli. Il progetto di ricerca si è proposto di caratterizzare il ruolo biologico di TDP-43 e FUS nel metabolismo neuronale per spiegare in quale modo il loro malfunzionamento è associato alla neurodegenerazione sia in pazienti affetti da SLA che in pazienti affetti da Demenza Fronto Temporale (FTLD). L'obiettivo di progetto è stato quello di definire con quali RNA e proteine TDP-43 e FUS interagiscono in cellule neuronali ed in modelli sperimentali di malattia, in particolare utilizzando i moscerini della frutta (Drosophila). Il modello di Drosophila è inoltre utilizzato per valutare l'effetto della "perdita di funzione" di TDP-43 sulla formazione della giunzione neuromuscolare, utilizzando moscerini in cui viene inibita l'espressione di questa proteina.

IMPATTO SULLA MALATTIA

Il progetto ha identificato nuovi geni candidati come causativi o fattori di rischio della SLA e nuovi possibili bersagli terapeutici (singoli geni o pathways). Attraverso un'analisi bioinformatica sono stati individuati alcuni siti di legame di TDP-43 e FUS negli mRNA bersaglio e sono state confermate molte interazioni tra RNA e proteine. Al fine di comprendere meglio il ruolo biologico di TDP-43 e di FUS nelle cellule neuronali, i ricercatori hanno mimato in un modello di malattia la perdita di funzione delle due proteine e determinato gli mRNA e i geni diversamente espressi in una linea cellulare in condizioni di silenziamento genico di TDP-43 e FUS. I dati indicano che TDP-43 e FUS regolano anche geni/esoni specifici, esercitando la loro azione su differenti processi cellulari. I risultati raggiunti, attraverso la definizione degli mRNA bersaglio legati da TDP-43 e FUS e dei cambiamenti dei profili di trascrizione indotti dalla mancanza di queste due proteine nelle cellule neurali e non neuronali, aiuteranno a chiarire i meccanismi patogenetici alla base della SLA e della FTLD e i potenziali approcci da utilizzare per una terapia efficace.

ADOZIONE

RESET Group - 100.000 euro

PUBBLICAZIONI

1 - Cellular Model of TAR DNA Binding Protein 43 (TDP 43) Aggregation Based on Its C terminal Gln/Asn rich Region. Budini M., Buratti E., Stuani C., Guarnaccia C., Romano V., De Conti L., and F.E. Baralle. J Biol Chem. 2012 Mar 2;287(10):7512-25. IF: 4,651

2 - UG repeats/TDP 43 interactions near 5'splice sites exert unpredictable effects on splicing modulation. Passoni M., De Conti L., Baralle M., Buratti E. J Mol Biol. 2012 Jan 6;415(1):46-60. IF: 3,905

3 - TDP-43 and FUS RNA-binding proteins bind distinct sets of cytoplasmic messenger RNAs and differently regulate their post-transcriptional fate in motoneuron-like cells. Colombrita C, Onesto E, Megiorni F, Pizzuti A, Baralle FE, Buratti E, Silani V, Ratti A. J Biol Chem. 2012 May 4;287(19):15635-47. IF: 4,651

4 - TDP 43: gumming up neurons through protein protein and protein RNA interactions. Buratti E. and F.E. Baralle. Trends Biochem Sci. 2012 Jun;37(6):237-47. IF: 13,076

5 - Role of selected mutations in the Q/N rich region of TDP 43 in EGFP 12xQ/N induced aggregate formation. Budini M., Romano, V., Bembich S., Avendaño Vázquez S.E., Buratti E. and Baralle F.E. Brain Res. 2012 Jun 26;1462:139-50. IF: 2,879

6 - Autoregulation of TDP 43 mRNA levels involves interplay between transcription, splicing and alternative polyA site selection. Avendaño Vázquez S.E., Dhir A., Bembich S., Buratti E., Proudfoot N., Baralle F.E. Genes Dev. 2012 Aug 1;26(15):1679-84. IF: 12,444

7 - TDP 43 and FUS in ALS/FTLD: will common pathways fit all? Buratti E. Neurology. 2011 Oct 25;77(17):1588-9. IF: 8,312

8 - TDP 43 autoregulation: implications for disease. Budini E. and Buratti E. Journal of Molecular Neuroscience, 2011, 45: 473 479. IF: 2,504

9 - Regulation of gene expression by TDP-43 and FUS/TLS in frontotemporal lobar degeneration. Budini M, Baralle FE, Buratti E. Curr Alzheimer Res. 2011 May;8(3):237-45. Review. IF: 3,953

10 - TDP-43 regulates its mRNA levels through a negative feedback loop. Ayala YM, De Conti L, Avendaño-Vázquez SE, Dhir A, Romano M, D'Ambrogio A, Tollervey J, Ule J, Baralle M, Buratti E, Baralle FE. EMBO J. 2011 Jan 19;30(2):277-88. IF: 9,205

11 - PRO-MINE: A bioinformatics repository and analytical tool for TARDBP mutations. Pinto S, Vlahovi ek K, Buratti E. Hum Mutat. 2011 Jan;32(1):E1948-58. IF: 5,686

12 - Protein aggregation and defective RNA metabolism as mechanisms for motor neuron damage. Ticozzi N, Ratti A, Silani V. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2010 Jul;9(3):285-96. Review. IF: 3,618

13 - The multiple roles of TDP-43 in pre-mRNA processing and gene expression regulation. Buratti E, Baralle FE. RNA Biol. 2010 Jul-Aug;7(4):420-9. Review. IF: 5,597

14 - Neurotoxic effects of TDP 43 overexpression in C. elegans. Ash P.E.A., Zhang Y j., Roberts C.M., Saldi T.,Hutter H., Buratti E., Petrucelli L., Link C.D. Human Molecular Genetics, 2010, 19: 3206 3218. IF: 7,636

15 - Neurons don't appreciate FUSsing in the cytoplasm. Buratti E, Baralle FE. EMBO J. 2010 Aug 18;29(16):2769-71. IF: 10,124

Graziano Pesole

Call for Project 2010

REDISALS

STUDIO DELL'EDITING DELL'RNA NEI MOTONEURONI IN FORME SPORADICHE DI SLA ATTRAVERSO SEQUENZIAMENTO MASSIVO DEL TRASCRITTOMA

PRINCIPAL INVESTIGATOR

Graziano Pesole
CNR-IBBE Istituto di Biomembrane e Bioenergetica del Consiglio Nazionale delle Ricerche, Bari

PARTENARIATO

Partner 1 - Angela Gallo, Ospedale Pediatrico Bambin Gesù, Roma

VALORE DEL PROGETTO

56.000 euro

AMBITO DI RICERCA

Ricerca di base - Pilot Grant

DURATA

Dal 15/03/2011 al 15/07/2012 - 16 mesi

OBIETTIVI DEL PROGETTO

Il progetto di ricerca si è proposto di studiare il coinvolgimento dell'RNA editing nella patogenesi molecolare della forma sporadica di Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA). L'RNA editing è un meccanismo molecolare in grado di modificare chimicamente specifiche posizioni degli mRNA nel corso della loro maturazione. L'RNA messaggero o mRNA è un tipo di RNA che codifica e porta informazioni durante la trascrizione dal DNA ai siti della sintesi proteica, per essere sottoposto alla traduzione in proteine. Dati recenti indicano che le modifiche post-trascrizionali dovute a RNA editing potrebbero essere rilevanti nella patogenesi della SLA. Nell'ambito del progetto REDISALS, l'RNA editing è stato studiato mediante nuove tecnologie di sequenziamento massivo dell'RNA (RNA-Seq) a partire da estratti purificati di RNA totale da motoneuroni di tre pazienti con SLA sporadica.

IMPATTO SULLA MALATTIA

L'RNA da individui affetti e controlli non-SLA è stato sequenziato e i potenziali eventi di "editing" sono stati identificati confrontando le sequenze di RNA con i corrispettivi loci genomici di origine. Alcuni di tali eventi sono stati confermati sperimentalmente attraverso il sequenziamento diretto di DNA e RNA, estratti dagli stessi campioni. L'individuazione di nuovi eventi di "editing", coinvolti nella degenerazione dei motoneuroni, ha fornito preziose indicazioni per la ricerca di nuovi biomarcatori.

PUBBLICAZIONI

1 - ADARs: allies or enemies? The importance of A-to-I RNA editing in human disease: from cancer to HIV-1. Gallo A, Locatelli F. Biol Rev Camb Philos Soc. 2012 Feb;87(1):95-110. IF: 6,630

2 - A Novel Computational Strategy to Identify A-to-I RNA Editing Sites by RNA-Seq Data: De Novo Detection in Human Spinal Cord Tissue Picardi E, Gallo A, Galeano F, Tomaselli S, Pesole G. PLoS One. 2012;7(9):e44184. IF: 3,73

3 - ExpEdit: a webserver to explore human RNA editing in RNA-Seq experiments. Picardi E, D'Antonio M, Carrabino D, Castrignanò T, Pesole G.Bioinformatics. 2011 May 1;27(9):1311-2. IF: 5,468

Daniela Curti

Call for Projects 2011

SANET-ALS

IL RECETTORE SIGMA-1 COME NUOVO POTENZIALE TARGET TERAPEUTICO NELLA SLA

PRINCIPAL INVESTIGATOR:

Daniela Curti
Dipartimento di Biologia e Biotecnologia “L. Spallanzani”, Università degli Studi di Pavia

VALORE DEL PROGETTO

60.000 euro

AMBITO DI RICERCA

Ricerca di base - Pilot Grant

DURATA

Dal 01/03/2012 al 30/06/2013 - 16 mesi

OBIETTIVI DEL PROGETTO

“Sigma-1” (S-1R) è un recettore intracellulare ubiquitariamente espresso nei tessuti dei mammiferi ed in particolare nei motoneuroni, localizzato nelle membrane all’interfaccia tra il reticolo endoplasmatico (ER) e il mitocondrio (MAM, mitochondria-associated ER membrane). S-1R è una proteina ER-chaperone che agisce non solo a livello locale nelle MAM ma anche come modulatore dei segnali inter-organello. Infatti, questo recettore è considerato parte di una risposta endogena protettiva in condizioni di stress. In seguito a prolungato stress cellulare (alterazioni dell’omeostasi del calcio, eccitotossicità, stress ossidativo, ecc), S-1R trasloca dalla MAM all’ER tubolare o alla membrana plasmatica ed orchestra una vasta gamma di risposte cellulari protettive modulando canali ionici ed enzimi. Mutazioni del gene S-1R sono state recentemente associate a una forma familiare giovanile di Sclerosi Laterale Amiotrofica e ad una forma di demenza frontotemporale caratterizzata dalla co-presenza di disordini motori (FTLD-MND). Ciò suggerisce un possibile coinvolgimento delle disfunzioni di S-1R nei meccanismi patologici attivi in alcune proteinopatie, come la SLA. E’ interessante notare a questo proposito, che molecole in grado di legarsi a S-1R sono risultate protettive per i motoneuroni in modelli sperimentali di eccitotossicità mediata da glutammato e morte indotta per assotomia. In questo studio, sono stati utilizzati ligandi selettivi per S1-R in esperimenti in vitro su colture cellulari per comprendere meglio i meccanismi molecolari legati all’attivazione di questo recettore. Inoltre, l’effetto neuroprotettivo di un ligando di S1-R è stato testato in modelli murini di degenerazione motoneuronale per valutare la sopravvivenza, la performance motoria e la progressione della malattia.

IMPATTO SULLA MALATTIA

Nonostante i numerosi studi condotti negli ultimi 15 anni ed un certo numero di potenziali farmaci testati in studi randomizzati e controllati, la SLA manca ancora di trattamenti efficaci. Studi preliminari hanno evidenziato alterazioni di S-1R in motoneuroni ed astrociti in un modello murino di SLA, supportando la possibilità che questo recettore sia coinvolto nella degenerazione dei motoneuroni anche in questa patologia. I risultati di questo progetto hanno ulteriormente validato il recettore Sigma 1 come molecola coinvolta nella risposta endogena alla degenerazione motoneuronale nella SLA.

ADOZIONE

Nova Coop Piemonte - 40.000 euro

PUBBLICAZIONI

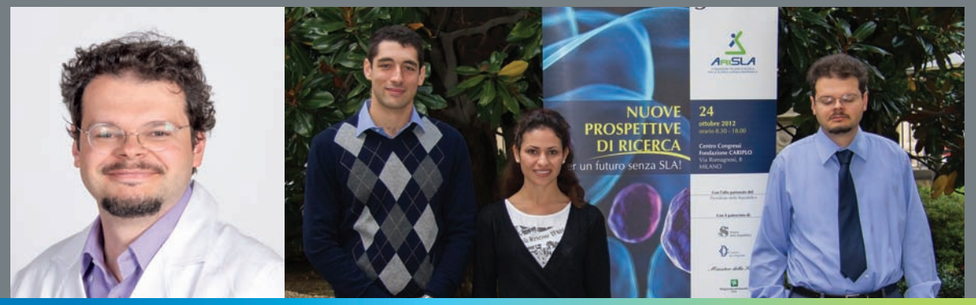
1 - Studies on the enantiomers of RC-33 as neuroprotective agents. Isolation, configurational assignment and preliminary biological profile. Rossi D, Pedrali A, Marra A, Pignataro L, Schepmann D, Wuensch B, Ye L, Leuner K, Peviani M. Curti D, Azzolina O, Collina S.

Chirality 2013 Nov;25(11):814-22. IF: 1,718

2 - Neuroprotective effects of the Sigma-1 receptor (S1R) agonist PRE-084, in a mouse model of motor neuron disease not linked to SOD1 mutation. Peviani M, Salvaneschi E, Bontempi L, Petese A, Manzo A, Rossi D, Salmona M, Collina S, Bigini P, Curti D. Neurobiol Dis. 2013 Oct 16. IF: 5,624

3 - Chemical, Pharmacological, and in vitro Metabolic Stability Studies on Enantiomerically Pure RC-33 Compounds: Promising Neuroprotective Agents Acting as 1 Receptor Agonists. Rossi D, Pedrali A, Gaggeri R, Marra A, Pignataro L, Laurini E, Dal Col V, Fermeglia M, Pricl S, Schepmann D, Wünsch B, Peviani M, Curti D, Collina S. ChemMedChem. 2013 Sep;8(9):1514-27. IF: 2,835

4 - Rossi D, Marra A, Picconi P, Serra M, Catenacci L, Sorrenti M, Laurini E, Fermeglia M, Pricl S, Brambilla S, Almirante N, Peviani M, Curti D, Collina S., Identification of RC-33 as a potent and selective 1 receptor agonist potentiating NGF-induced neurite outgrowth in PC12 cells. Part 2: g-scale synthesis, physicochemical characterization and in vitro metabolic stability, Bioorg Med Chem. 2013 May 1;21(9):2577-86. IF: 2,903



Fabrizio Chiti

Call for Project 2010

TDP43-ASSEMBLY

STUDIO DEL PROCESSO DI AGGREGAZIONE DI TDP43 E ANALISI DELLA CAPACITÀ DI QUESTI AGGREGATI DI CAUSARE DISFUNZIONI NEURONALI

CONCLUSO

PRINCIPAL INVESTIGATOR

Fabrizio Chiti
Dipartimento di Scienze Biochimiche, Università degli Studi di Firenze

PARTENARIATO

Partner 1 - Cristina Cecchi, Dipartimento di Scienze Biochimiche, Università degli Studi di Firenze

VALORE DEL PROGETTO

59.400 euro

AMBITO DI RICERCA

Ricerca di base - Pilot Grant

DURATA

Dal 01/05/2011 al 30/08/2012 - 16 mesi

OBIETTIVI DEL PROGETTO

L'aggregazione proteica e le inclusioni intra-cellulari sono tra i fenomeni patologici che maggiormente si verificano nella Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA), sia familiare che sporadica. In particolare l'aggregazione della proteina TDP-43 è uno degli eventi caratteristici della SLA sporadica. Il progetto ha proposto un approccio innovativo che integra lo studio degli aspetti biofisici del processo di aggregazione di TDP-43 allo studio della biologia cellulare riguardante la capacità degli aggregati proteici di causare disfunzioni cellulari. Sono state così raccolte informazioni morfologiche e strutturali degli aggregati al fine di definirne i meccanismi di cito-tossicità durante il processo di formazione degli stessi.

IMPATTO SULLA MALATTIA

Lo studio ha contribuito a svelare le basi molecolari e biologiche delle disfunzioni neuronali indotte dell'aggregazione di TDP-43, fornendo ulteriori dati riguardo ai meccanismi patogenetici legati alla SLA sporadica. La definizione delle specie proteiche responsabili della sofferenza e morte moto-neuronale nella SLA favoriscono lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche, volte ad interferire con la formazione di tali specie, ed applicabili sia alla SLA che ad altri disordini che coinvolgono alterazioni di TDP-43. Si è inoltre verificata la natura non-amilode di tale aggregati che hanno dimostrato un' intrinseca alta capacità di causare disfunzioni, sia quando rilasciate nel mezzo di coltura che quando vengono fatte esprimere nel citoplasma.

Immagine scattata da Cristiana Capotondi, contenuta nel book fotografico "In assenza di gravità", di Silvia Pastore, Add Editore, Torino, 2013 - pag 38

Conclusioni

LA RICERCA CHE SCOPRE: I PRIMI RISULTATI DELL'ATTIVITÀ DEL QUINQUENNIO

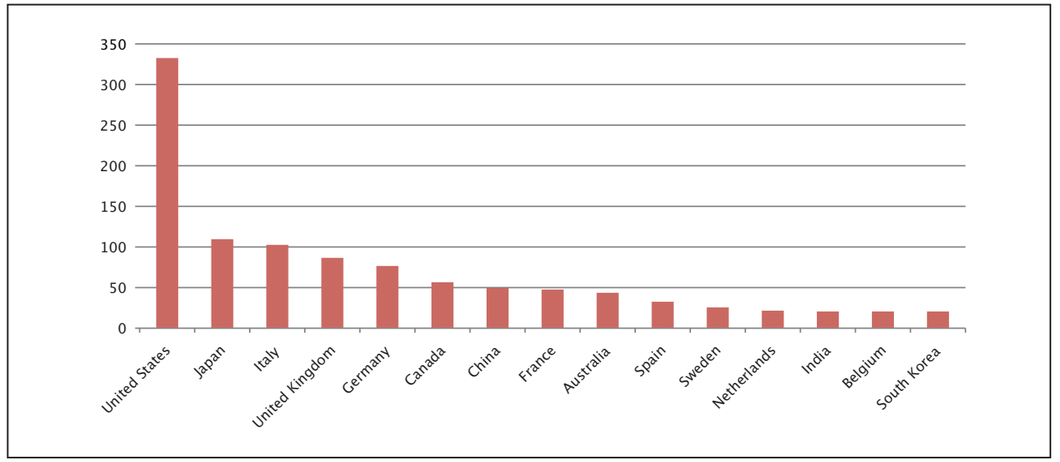
Giulio Pompilio - Direttore Scientifico

LA RICERCA CHE SCOPRE:
i primi risultati dell'attività del quinquennio

Lo sviluppo dell'attività di AriSLA ha avuto fin dall'inizio come comun denominatore la ricerca dell'eccellenza scientifica. Dopo cinque anni di attività, il nostro modello di finanziamento, perfezionato nel tempo, ha mostrato la sua efficacia con diversi importanti risultati scientifici ottenuti dai progetti finanziati. Questi risultati sono lo specchio del lavoro svolto sinora, sia nell'ambito del forte investimento nella ricerca di base durante i primi anni di vita della Fondazione, sia nei settori della ricerca clinica e traslazionale, che abbiamo successivamente cercato di espandere e valorizzare. I dati a nostra disposizione ci dicono che l'impatto di AriSLA nel panorama delle pubblicazioni scientifiche italiane sta aumentando anno dopo anno, arricchendo un contesto storicamente già molto attrezzato.

Nel 2013 il nostro Paese si colloca al terzo posto come numero di pubblicazioni sulla SLA nel panorama internazionale dell'ultimo quinquennio, risultato questo non di poco conto se pensiamo alla scarsità di fondi pubblici disponibili per la ricerca.

Credo quindi si possa affermare, senza timore di essere smentiti, che la ricerca sulla SLA in Italia possa essere divisa in un "prima" ed in un "dopo" AriSLA. L'intuizione iniziale dei nostri Soci Fondatori e del Presidente Melazzini sta dando dei risultati scientifici concreti anche se, come sappiamo, i tempi della ricerca non corrispondo purtroppo ancora a quelli della malattia.



Produzione delle pubblicazioni scientifiche sulla SLA nel 2013, suddivisa per Paese.
(Fonte: portale GOPUBMED; http://gopubmed.com)

Per un ricercatore il livello della pubblicazione della propria ricerca è un forte indicatore della qualità del lavoro svolto e della concretezza dei risultati raggiunti. Tra le numerose pubblicazioni scientifiche scaturite dai progetti finanziati vorrei citarne due, comparse su riviste di notevole rilevanza internazionale, a riprova dell'efficacia del sistema di valutazione adottato dalla Fondazione.

Nell'estate del 2012, i risultati della ricerca del gruppo coordinato dal Prof. Silani (progetto finanziato EXOMEFALS, *Call* 2009), all'interno di un team internazionale, sono stati pubblicati sulla rivista scientifica "*Nature*". Il lavoro ha portato all'identificazione di un nuovo gene causativo della SLA, codificante per la proteina Profilina-1. La scoperta di questo nuovo gene mutato ha aperto la strada a nuove ipotesi di ricerca circa i meccanismi alla base dell'insorgenza della patologia, soprattutto nelle forme genetiche, ma anche sulle forme di tipo sporadico, che rappresentano la maggior parte dei casi.

Nel settembre dell'anno successivo, un'altra pubblicazione sulla rivista "*Human Molecular Genetics"* del gruppo del prof. Giacomo Comi, *Principal Investigator* del progetto iPSALS, finanziato con il Bando AriSLA 2010, ha identificato un possibile ed efficace approccio terapeutico di tipo cellulare applicato alla SLA e anche ad altre patologie neurodegenerative. I risultati dello studio hanno infatti evidenziato, su un modello murino di SLA, che il trattamento con Cellule Staminali Neuronali (NSC) derivate da cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC) è in grado di migliorare le funzioni neuromuscolari e aumentare significativamente la sopravvivenza quando somministrate in particolare per via sistemica.

Le pubblicazioni scientifiche sono solo una parte dei risultati della Fondazione. Sono oggi, infatti, resi disponibili alcuni nuovi strumenti a supporto delle ricerca. Nel 2013 è stato creato un database online - ALS Variant Server (http://als.umassmed.edu/) - che raccoglie le varianti genetiche identificate durante lo svolgimento del progetto EXOMEFALS (coordinato dal Prof. Silani), con *exome sequencing* nei casi di SLA. L'obiettivo del database è di aumentare l'efficienza dei ricercatori nell'individuare i geni associati alla malattia, attraverso la condivisione dei risultati di ricerca di diversi gruppi. La condivisione dei risultati della ricerca è sempre stata un aspetto molto importante per la Fondazione, che ha da quest'anno modificato la propria *Policy* sulla diffusione e comunicazione per spingere i ricercatori a pubblicare su riviste *open access*, ossia gratuite per il lettore. Per una malattia rara e fenotipicamente molto variegata come la SLA è fondamentale avere la possibilità di unire e condividere i risultati raccolti, per poter aumentare il numero dei campioni collezionati ed accelerare l'identificazione delle cause patologiche.

Un altro strumento è stato messo a disposizione della comunità scientifica ormai da un anno. E' stata inserita all'interno del sito di divulgazione scientifica della Fondazione www.alscience.it una tavola sinottica dei trial clinici presenti in www.clinicaltrials.gov, il più completo database internazionale di studi clinici pubblici e privati. Questo database viene aggiornato con frequenza semestrale e consente una rapida consultazione di tutte le notizie relative alle molecole testate clinicamente per la cura della SLA.

Gli investimenti della Fondazione in questi anni hanno mantenuto l'attenzione al sostegno della ricerca tecnologica. Il concetto che sta alla base di questa scelta è la prossimità al paziente, nel tentativo di accelerare le ricadute concrete della ricerca volte anche al miglioramento della qualità di vita di chi è affetto da SLA.

Nell'ambito della tecnologia assistenziale, AriSLA ha sostenuto due progetti, che hanno portato alla realizzazione di due prototipi di ricerca. L'obiettivo è stato quello di permettere una maggiore autonomia dei pazienti affetti da gravi problemi motori, migliorandone la qualità di vita ed eliminando le barriere tecnologiche o funzionali che rallentano il processo relazionale.

Il primo, il progetto BRINDISYS, finanziato con la *Call* 2009, ha sviluppato un prototipo orientato a preservare la comunicazione del paziente, per mezzo di un'interfaccia utente che vuole impiegare efficacemente le sue funzioni residue, integrata ad un'interfaccia cervello-computer che permette di utilizzare il sistema anche in assenza di contrazione muscolare.

Il secondo progetto è stato invece finanziato attraverso gli investimenti "*top-down*" nel laboratorio tecnologico di AriSLA, sviluppato in collaborazione con la Fondazione Salvatore Maugeri. Il progetto COMUNI*CARE* si è posto l'obiettivo di creare un ausilio

per la comunicazione aumentativa alternativa per pazienti affetti da SLA ed altre malattie motorie o fono-articolatorie, capace di accompagnare il paziente nelle diverse fasi della malattia. COMUNI*CARE* è un software implementato su diversi sistemi operativi fruibili su Tablet nel rispetto dei principi di semplicità di utilizzo, velocità di accensione e spegnimento, leggerezza per l'uso in mobilità e costi molto contenuti.

L'orientamento della Fondazione verso una ricerca più traslazionale in grado di trasferire velocemente i risultati ottenuti fino al letto del paziente ha portato alla creazione di un network di piattaforme cliniche sul territorio nazionale, frutto della collaborazione tra i centri che partecipano ai progetti clinici EPOSS e PROMISE (Dott. Giuseppe Lauria - Fondazione IRCCS Istituto Neurologico «Carlo Besta») e CANALS (Prof. Giancarlo Comi - Fondazione Centro San Raffaele). Il network è composto da 25 centri di eccellenza, distribuiti in maniera omogenea tra Nord, Centro e Sud del Paese, ed ha una capacità di arruolamento di circa 250 pazienti all'anno.

Questo permette di accelerare le fasi di arruolamento e di poter offrire ai pazienti di tutta Italia la possibilità di accedere agli studi clinici in corso, oltre che valorizzare le sinergie tra gli scienziati impegnati nella ricerca di nuove molecole per la terapia. Considero questo un aspetto di forte innovazione per il nostro Paese, storicamente poco incline a creare sinergie tra le realtà distribuite nel territorio.

Penso che la prima fase dell'attività di AriSLA, che aveva l'obiettivo di accreditarsi come soggetto autorevole e credibile a livello della comunità scientifica nazionale ed internazionale, possa definirsi oggi compiuta. Per usare una metafora nautica che mi è cara, direi che abbiamo issato le vele e stiamo oggi navigando nella giusta rotta con una buona andatura. Si tratta ora, uscendo di metafora, di porci degli obiettivi ambiziosi per il ruolo che possiamo giocare nel futuro.

Per il prossimo quinquennio vedo in particolare un aspetto che ritengo essenziale nel rispondere al mandato ricevuto dai Soci Fondatori.
Nei limiti statutari e di budget, vorrei che la Fondazione si ponesse al centro dell'interazione di diversi soggetti, anche superando le barriere tra profit e no profit, con obiettivi concreti di sviluppo e sperimentazione di nuove terapie mediante strumenti propri che fungano da catalizzatore. Mi riferisco ad esempio all'Ufficio di Trasferimento Tecnologico, che abbiamo avviato nel 2013 grazie alla collaborazione con Fondazione Telethon, alla rete di sperimentazione clinica sul territorio nazionale, all'individuazione di nuove piattaforme scaturite dall'ingegno dei nostri ricercatori per lo sviluppo della ricerca applicata. Per fare questo occorreranno ovviamente importanti sinergie sul territorio nazionale ed internazionale.

In copertina: Immagine al microscopio a scansione di una coltura di neuroni ippocampali di ratto. Immagine 2 µm (autore Dott. Davide Marchesi - Piattaforma di Imaging - Fondazione Filarete)

Pag 81 (indice capitolo 5): l'immagine scattata da Giancarlo De Cataldo, è contenuta nel book fotografico "In assenza di gravità", di Silvia Pastore, Add Editore, Torino, 2013 - pag 58

www.arisla.org