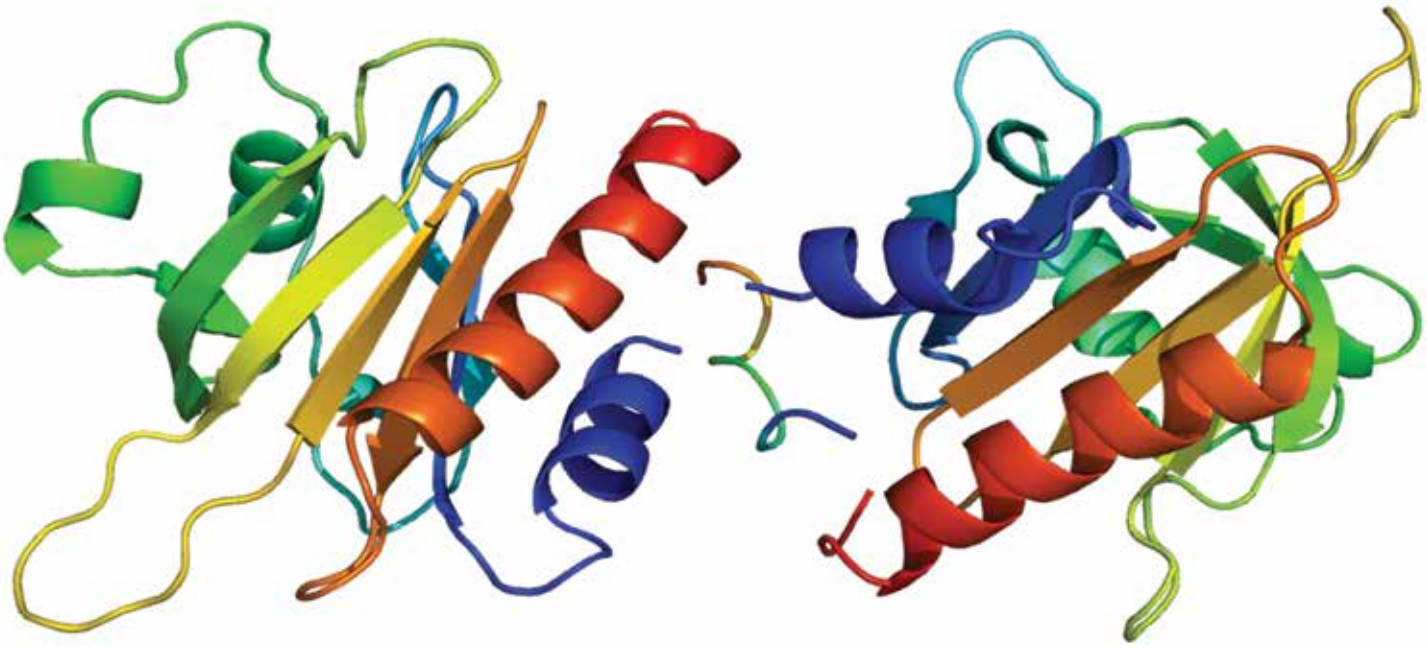
AriSLA

FONDAZIONE ITALIANA DI RICERCA
PER LA SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA

2012

AriSLA Book

Fondazione AriSLA racconta l'anno 2012 per costruire un futuro senza SLA



AriSLA

FONDAZIONE ITALIANA DI RICERCA
PER LA SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA

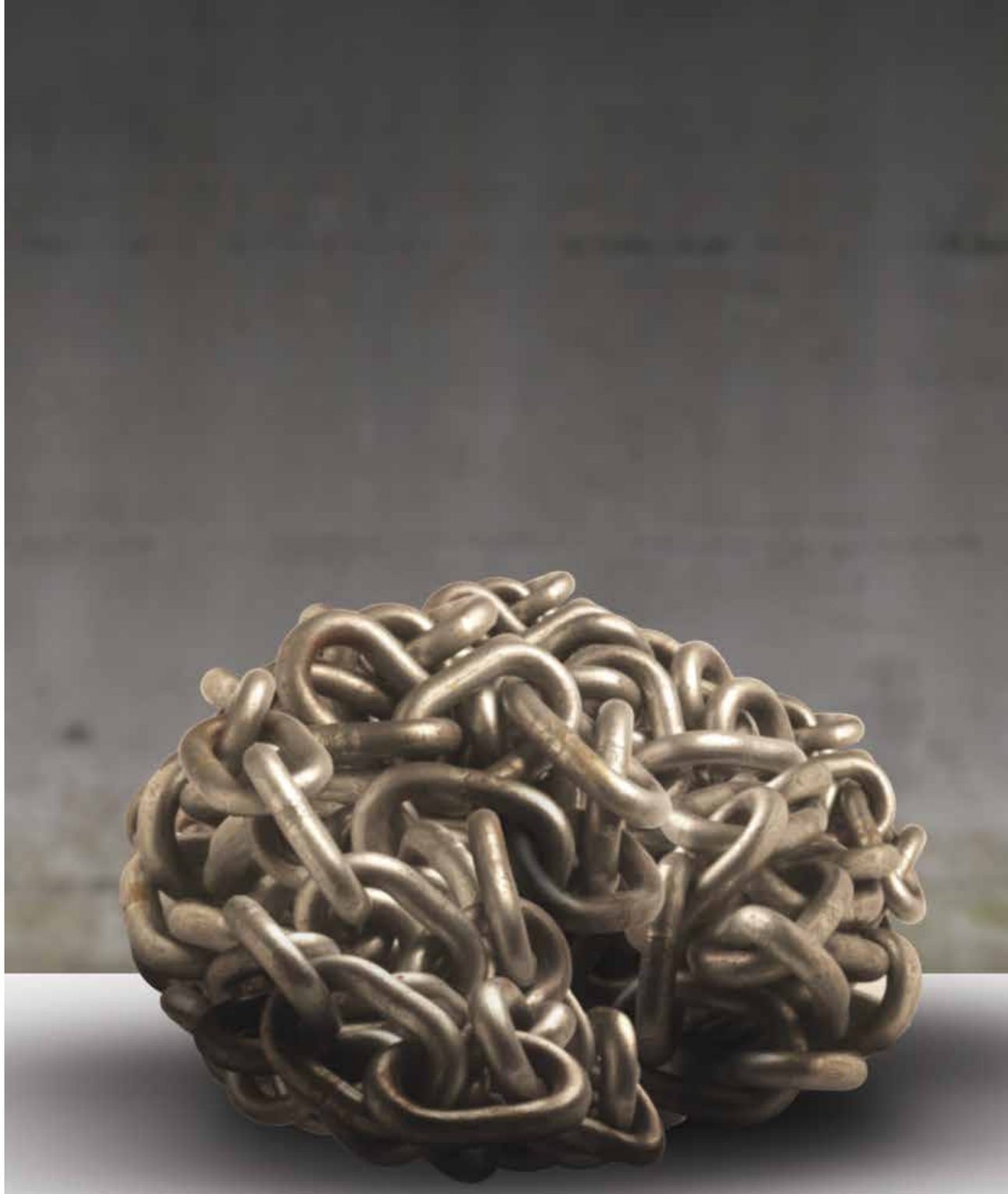
2012

AriSLA Book

Fondazione AriSLA racconta l'anno 2012 per costruire un futuro senza SLA

Tutti i diritti riservati
© Fondazione Italiana di ricerca per la SLA - Sclerosi Laterale Amiotrofica, Giugno 2013
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

Progetto grafico
Sofonisba - Commercial Art Agency
www.sofonisba.it



Consiglio di Amministrazione:

Alberto Fontana – Presidente (in carica dal 16 novembre 2012)
Gabriella Manera – Vice Presidente (in carica dal 16 novembre 2012)
Carlo Lucchina
Carlo Mango
Massimo Mauro
Mario Melazzini (Presidente in carica fino 16 novembre 2012)
Lucia Monaco
Francesca Pasinelli
Francesco Pierotti
Enrico Vallarolo (in carica fino al 16 novembre 2012)

Advisory Board

Lucie Bruijn
Brian Dickie
Piera Pasinelli

Collegio dei Revisori

Aldo Occhetta
Walter Bonardi
Paolo Masciocchi (in carica dal 26 aprile 2012)
Francesco De Marchi (in carica fino al 26 aprile 2012)

Nota Metodologica:

Il Bilancio di Fondazione AriSLA è predisposto al 31 dicembre di ogni anno, come stabilito in fase costitutiva e coerentemente con il ciclo di attività. Il Bilancio è stato redatto 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 per gli Enti Non Profit emanati dal Consiglio Nazionale dei Dottori Commercialisti ed Esperti Contabili, dall'Agenzia per il terzo Settore e dall'OIC. La valutazione delle voci del Bilancio è fatta secondo prudenza e, per i casi previsti dalla legge, con il consenso del Collegio dei Revisori.

Sul sito istituzionale **www.arisla.org** si trovano i bilanci d'esercizio precedenti.

"Solo un paese che investe
nella ricerca scientifica
e nei propri giovani
può avere un futuro".

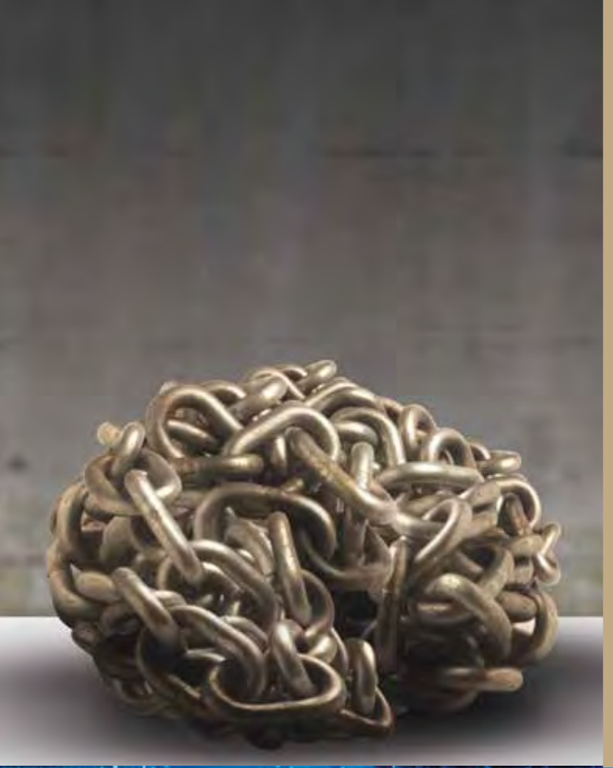
Barack Obama

aisla ONLUS
ASSOCIAZIONE ITALIANA SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA

fondazione cariplo

TeleThon

FONDAZIONE VIALLI E MAURO PER LA RICERCA E LO SPORT ONLUS



Introduzione

INVESTIRE, SELEZIONARE, FACILITARE, ACCELERARE: LE PRIORITÀ DI ARISLA PER UNA RICERCA EFFICACE

pag. 13

1

FONDAZIONE ARISLA:
UNA SFIDA
PER UN FUTURO SENZA SLA

pag. 19

2

LA RICERCA
DELL'ECCELLENZA

pag. 29

3

COMUNICARE LA RICERCA:
MODELLI E STRUMENTI
PER LA DIFFUSIONE

pag. 45

4

IL SOSTEGNO ALLA RICERCA:
L'AZIONE DI RACCOLTA FONDI

pag. 55

6

I PROGETTI FINANZIATI

pag. 79

5

LA GESTIONE DEI
FINANZIAMENTI:
IL BILANCIO

pag. 63

Conclusioni

LA RICERCA DI ARISLA
DALL'ANALISI DEI RISULTATI ALLA
DEFINIZIONE DI UNA ROAD MAP

pag. 149

ALBERTO FONTANA - MARIO MELAZZINI

Il cambiamento rappresenta un'esperienza ricorrente e fondamentale nel ciclo di vita delle organizzazioni; le situazioni di transizione, se percepite come occasioni di crescita e innovazione, diventano momenti preziosi di confronto e di focalizzazione delle priorità.

Anche AriSLA nel 2012 ha vissuto tale esperienza ad aprile con lo scadere del mandato del Consiglio di Amministrazione e a novembre con il cambio di presidenza. Siamo lieti di poter raccontare di un avvicendamento che non solo non ha minato la stabilità dell'Ente, ma ha permesso di darne continuità, mantenendo chiari gli obiettivi e le modalità di raggiungimento degli stessi. L'unità di intenti tra coloro che hanno pensato e voluto con grande tenacia il progetto di AriSLA rende solide le priorità della Fondazione, al di là dei ruoli occupati da ognuno dei soggetti coinvolti, e crea energia per pensare al futuro.

All'interno di un sistema pubblico poco efficiente nel garantire finanziamenti alla ricerca scientifica - in Italia gli investimenti in ricerca sul Pil rappresentano l'1,26% contro cifre ben diverse per gli altri Paesi europei, quali ad esempio Francia (2,25), Germania (2,82) e Regno Unito (1,76), secondo i dati dell'Innovation Union Competitiveness Report del 2011 - crediamo che AriSLA rappresenti un fiore all'occhiello per il nostro Paese ed un'opportunità reale per coloro che vogliono fare ricerca d'eccellenza per la conoscenza della SLA. Siamo consapevoli che per sostenere una ricerca innovativa, efficace e che si propone ricadute concrete per i pazienti, occorrano finanziamenti ingenti, ma pensiamo che Fondazione AriSLA stia dando il suo piccolo, ma prezioso contributo, avendo investito in ricerca ad oggi 5,3 milioni di euro, finanziando 29 progetti scientifici e coinvolgendo 105 ricercatori.

In questi anni AriSLA ha cercato di cogliere il bisogno di chi ogni giorno dedica energie e professionalità per la conoscenza della malattia, attivando i servizi necessari per valorizzare le buone pratiche scientifiche e creando un rapporto di collaborazione nel quotidiano con ogni gruppo di ricerca finanziato. Il messaggio che vogliamo trasferire ai "nostri" ricercatori è legato alla

stessa unità d'intenti che ha permesso la costituzione di AriSLA: creare sinergie ed unire risorse per raggiungere l'obiettivo della sconfitta della malattia.

Il nostro intento è quello di continuare ad operare per dare valore ad una comunità scientifica come quella italiana, considerata una delle più produttive al mondo: a fronte di finanziamenti pubblici più bassi, infatti, le pubblicazioni scientifiche del nostro Paese sono mediamente più alte,il 2,28% contro l'1,67% in Francia e l'1,62% in Germania. Tutto ciò con un numero di ricercatori nettamente inferiore, se consideriamo che secondo l'OCSE in Italia ci sono 2,8 ricercatori ogni mille abitanti, contro una media di 5,4 nell'Europa allargata. In questo scenario, i ricercatori italiani che si occupano di SLA hanno prodotto 116 pubblicazioni scientifiche nel 2012, quasi 10 al mese.

Il fermento e l'interesse dei ricercatori al tema della SLA è dimostrato anche dal numero di proposte progettuali che AriSLA ha ricevuto in questi anni, in occasione della pubblicazione delle Call annuali: in 4 anni abbiamo ricevuto 330 proposte progettuali, per una richiesta economica del valore di 80 milioni di euro, attivando un processo di revisione in *peer-review* che ha visto la partecipazione di 170 esperti all'interno del Comitato Scientifico Internazionale di AriSLA, per un totale di 1.584 revisioni in remoto.

I primi risultati scientifici ci confermano che il modello di sostegno alla ricerca sperimentato da AriSLA sembra essere efficace, nella misura in cui esso pone attenzione alla complessità dell'intero processo: trasparenza, oggettività e merito nell'assegnazione del finanziamento, efficienza nella gestione del *grant* ed attenzione alla diffusione dei risultati, avendo come prioritario l'impegno a trasferire alla comunità dei pazienti in primis e al grande pubblico una corretta cultura della comunicazione scientifica.

Ma questi risultati non si sarebbero potuti raggiungere senza il prezioso sostegno di tanti donatori, che negli anni hanno preso il loro posto contro la SLA insieme ad AriSLA, aiutandoci concretamente a sostenere il finanziamento della ricerca: ad oggi, infatti, il 50% dei progetti sono stati "adottati" da Enti terzi che hanno creduto nel nostro modello.

Questi numeri non vogliono solo offrire una prima immagine del lavoro compiuto dalla Fondazione, approfondita in dettaglio nelle pagine successive di questo bilancio sociale, ma intendono soprattutto trasferire la passione e l'impegno di tutti coloro che danno il proprio contributo per permettere a questo progetto di continuare a crescere.

A tutti loro va la nostra gratitudine.

Mario Melazzini e Alberto Fontana
Presidenti di Fondazione AriSLA

RENATO POCATERRA
Segretario Generale

INVESTIRE, SELEZIONARE, FACILITARE, ACCELERARE: LE PRIORITÀ DI ARISLA PER UNA RICERCA EFFICACE

Intervista a cura di Filippo Bezio, AISLA Onlus

Può fare un bilancio di questo anno 2012?

La scadenza del 2012 è sempre stata percepita all'interno del nostro Ente come un momento nodale per il progetto AriSLA: al termine dell'anno scade infatti l'accordo quinquennale che i Soci Fondatori hanno preso nel 2008 e che ha garantito ad AriSLA la possibilità di crescere e consolidarsi anche nel panorama internazionale. Il 2012 è stato senza dubbio un anno importante per la Fondazione, prima di tutto perché sono giunti a compimento sette dei progetti finanziati negli scorsi anni e poi perché, dopo quarantanove mesi di attività, è arrivato il momento di consolidare quanto sviluppato. C'è da parte nostra grande soddisfazione per il raggiungimento degli obiettivi che ci eravamo prefissati e la giusta attenzione a far diventare sempre più performante la Fondazione.

Cosa intende per raggiungimento degli obiettivi prefissati?

Al momento della sua nascita Fondazione AriSLA si è posta degli obiettivi prioritari: investire finanziamenti significativi in ricerca; selezionare i migliori progetti; valorizzare e facilitare il lavoro dei ricercatori; "comprimere" i costi della ricerca; accelerare i tempi della ricerca; tutto questo per realizzare il fine ultimo, cioè aumentare le conoscenze sulla malattia.

Partiamo dal primo obiettivo: investire finanziamenti significativi.

I soldi investiti non sono mai sufficienti per una malattia come la SLA, però Fondazione AriSLA ha impegnato nel corso dei primi 49 mesi di attività 5.330.000 euro in ricerca scientifica, pari all'80% del proprio budget. Ha finanziato 54 gruppi di ricerca, con oltre 100 ricercatori attivi. Sono stati sostenuti, attraverso il lancio di quattro bandi di concorso, 29 progetti di ricerca scientifica, di cui 19 progetti di ricerca di base, 6 progetti di ricerca traslazionale, 2 progetti di ricerca clinica, 2 progetti di ricerca tecnologica. Questi dati fanno si che Fondazione AriSLA sia divenuta il principale organismo in Italia e in Europa a occuparsi di promuovere, finanziare e coordinare esclusivamente la ricerca scientifica sulla SLA.

Immagino che non sia stato semplice selezionare i progetti più meritevoli.

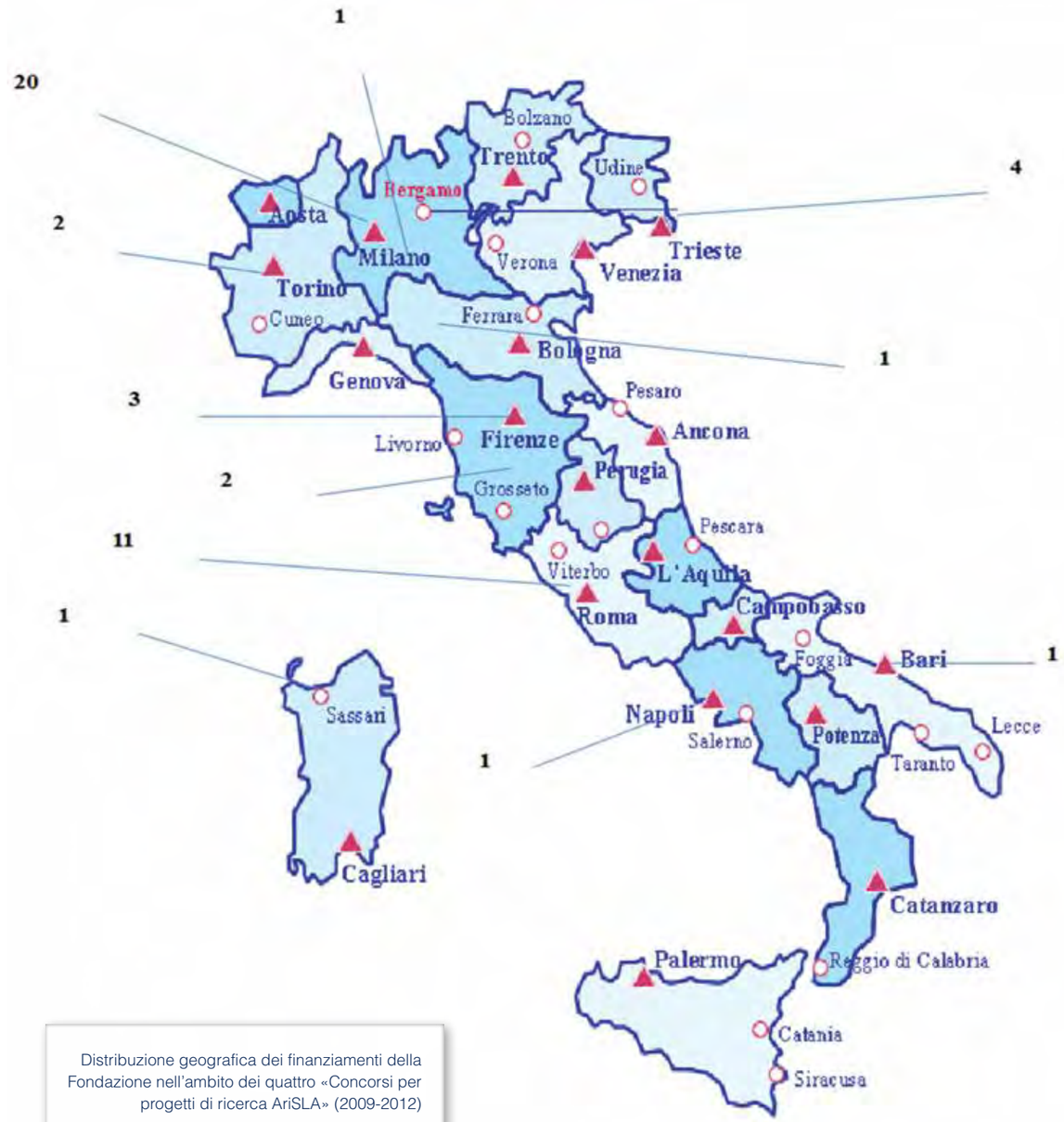
Possiamo affermare senza alcun dubbio di smentita che il nostro processo di revisione sia uno dei più moderni ed efficaci in grado di valorizzare al meglio meritocrazia e trasparenza: d'altro canto avere due Soci Fondatori come Fondazione Cariplo e Fondazione Telethon ci permette di essere all'avanguardia in questo settore. I principi generali che guidano la valutazione in *peer-review* di AriSLA sono la qualità, la trasparenza, il trattamento equo, l'imparzialità, l'efficienza e la rapidità. Ogni proposta progettuale è valutata una prima volta da 3 esperti internazionali in remoto, quindi per quelle ritenute meritevoli c'è una seconda selezione con altri 3 esperti ed infine un momento di analisi comparata nel corso di un Consensus Meeting, con 9 tra i maggiori esperti mondiali in materia. Possiamo affermare di aver sempre rispettato le scadenze e di aver garantito la massima trasparenza inviando ad ogni ricercatore partecipante al Bando i giudizi scritti dei revisori. Inoltre nel Bando 2012 abbiamo introdotto la possibilità di presentare una lettera di intenti per la prima valutazione, riducendo così sensibilmente ai ricercatori il tempo da investire nella presentazione delle idee progettuali al bando.

Come avete fatto a valorizzare e facilitare il lavoro dei ricercatori?

Fare ricerca al giorno d'oggi è un'attività complessa che richiede sempre più competenze diversificate, che spesso distolgono la concentrazione del ricercatore dal suo principale obiettivo. *Far fare ricerca al ricercatore e occuparci noi del resto*: ci è sembrata una soluzione ottimale. Per questo motivo "alleggeriamo" i ricercatori: ci occupiamo di gestire il progetto da un punto di vista economico e amministrativo, evitando loro inutili perdite di tempo; li affianchiamo con un ufficio stampa in grado di valorizzare al meglio le loro scoperte; abbiamo offerto loro una facility animale che possa permettere di comprimere i costi e che garantisca la replicabilità dei risultati ottenuti; abbiamo implementato un sito dedicato all'aggiornamento della ricerca, che fosse in grado anche di sintetizzare ed elaborare dati provenienti da più fonti. Crediamo molto in questo modello e cercheremo di investire sempre di più in "facilities" che possano aiutare concretamente i ricercatori a dedicare sempre più tempo e qualità ai processi di ricerca.

Credo che da questo punto di vista ha in parte già anticipato l'obiettivo "comprimere" i costi della ricerca senza alterarne la qualità.

Ovviamente si. Per un'azienda "sana" è importante spendere "bene" i propri soldi. Non ci basta investire quantità di denaro importanti in ricerca, ma vogliamo anche spendere bene gli euro che i nostri Soci Fondatori e la generosità degli italiani ci affidano. Essere competitivi negli acquisti può essere la chiave di volta per "liberare" nuove risorse da investire in ulteriori progetti di ricerca.



Distribuzione geografica dei finanziamenti della Fondazione nell'ambito dei quattro «Concorsi per progetti di ricerca AriSLA» (2009-2012)

Questo è un valore che deve diventare fondamentale per tutti gli attori che compongono il quadro, ai ricercatori interessa la qualità dei materiali che utilizzano, non il costo degli stessi. Avendo notevoli quantità di materiale da acquistare e un'ottima liquidità economica siamo riusciti ad ottenere dai fornitori prezzi migliori, che hanno avuto un impatto reale sui nostri bilanci e di conseguenza sul numero dei progetti finanziati.

Di pari passo al risparmio economico dovrebbe esserci anche quello relativo ai tempi della ricerca.

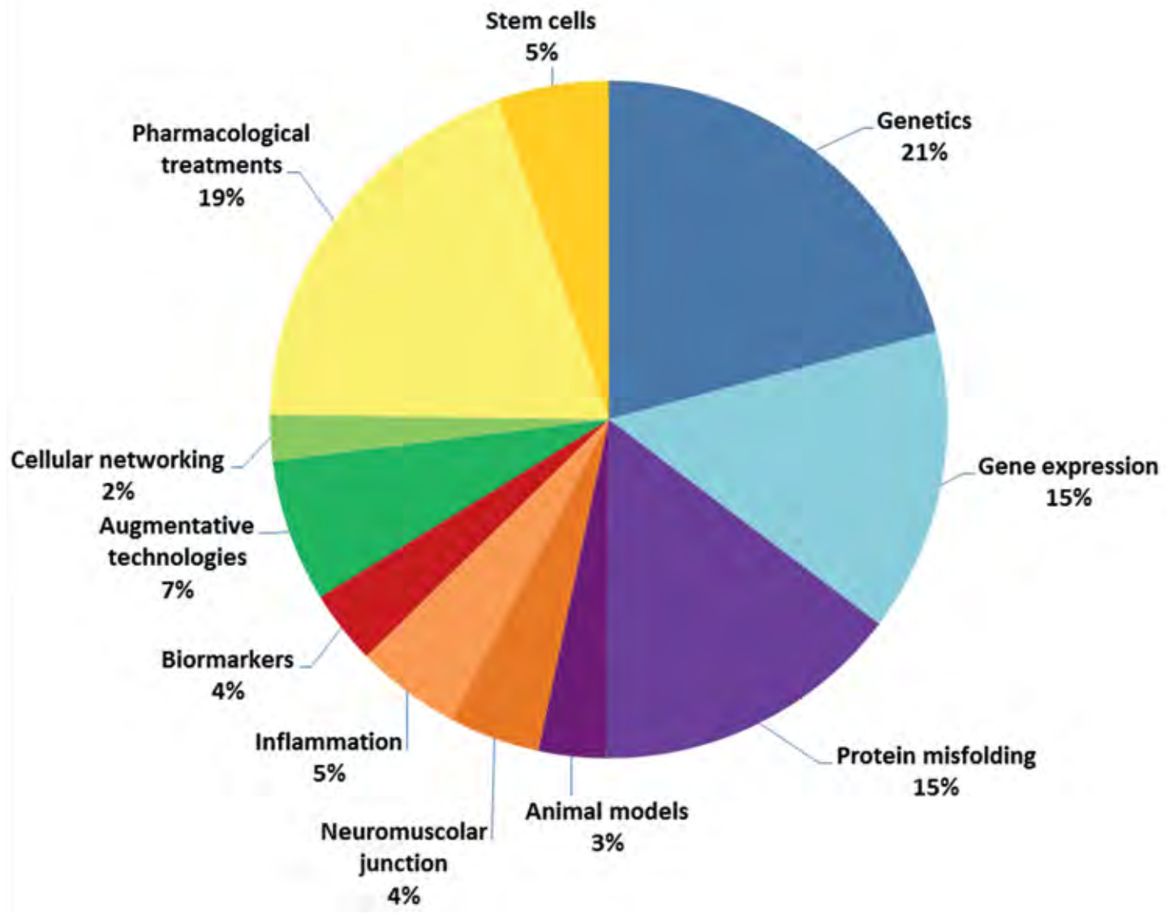
Accelerare i tempi della ricerca è una priorità che ci viene chiesta dalla comunità dei malati e delle loro famiglie. Accelerare non significa saltare i processi o eludere i tempi e gli step che la scienza richiede, ma sveltire gli aspetti amministrativi e burocratici per permettere ai ricercatori di fare prima il proprio lavoro e a tutti gli interessati di accedere alle informazioni prima possibile. Rispetto ai primi tre bandi abbiamo migliorato i tempi di partenza dei progetti, passando da una media di 173 giorni dal momento dell'assegnazione del finanziamento alla partenza delle attività, ad una media di 117 giorni per i progetti del Bando 2012, con una riduzione dei tempi del 32%.

Infine, lo scopo principale della Fondazione: aumentare le conoscenze sulla malattia.

Questo ovviamente è l'obiettivo principale e il parametro per misurare l'efficacia di una Fondazione come la nostra. Pur essendo ancora troppo giovani per poter valutare in maniera oggettiva tale indice, dal 2010 sono state prodotte 47 pubblicazioni scientifiche con un *Impact Factor* medio di 6,5 e un *Citation Index* di 322. Questo ha permesso alla comunità dei ricercatori che si occupano di SLA del nostro Paese di essere la seconda comunità al mondo per numero di pubblicazioni scientifiche, dietro solo agli Stati Uniti e a Milano di essere la seconda città al mondo per numero di pubblicazioni scientifiche sulla SLA. Inoltre il fiore all'occhiello di questo 2012 è rappresentato dalla pubblicazione sul numero di giugno di *Nature*, una delle più importanti riviste scientifiche al mondo, dei risultati del progetto EXOMEFALS coordinato dal Prof. Silani e finanziato da Fondazione AriSLA.

Si nota dalle sue parole un buon grado di soddisfazione.

Il 2012 è stato un anno difficile sotto tanti punti di vista, ma siamo orgogliosi del lavoro che abbiamo fatto tutti insieme, a partire dallo staff, formato da professionisti seri e fortemente coinvolti nella *mission,* dai consulenti "prestati" dai nostri soci fondatori, fino ad arrivare ai membri del Consiglio di Amministrazione e del Collegio dei Revisori dei Conti. Tutti hanno lavorato con grande impegno per permettere a Fondazione AriSLA di raggiungere gli obiettivi che ho raccontato. A tutti loro va il mio personale ringraziamento.



Distribuzione per settori di ricerca dei finanziamenti erogati da Fondazione AriSLA nell'ambito dei quattro «Concorsi per Progetti di Ricerca AriSLA» (2009-2012)

1

FONDAZIONE ARISLA: UNA SFIDA PER UN FUTURO SENZA SLA

Fondazione AriSLA: una sfida per un futuro senza SLA

A quattro anni dalla sua costituzione, AriSLA, Fondazione Italiana di ricerca per la Sclerosi Laterale Amiotrofica, rappresenta oggi il principale organismo in Italia e in Europa ad occuparsi esclusivamente di *promuovere, finanziare e coordinare* la ricerca scientifica contro la SLA.

L'azione quotidiana di sostegno alla ricerca vede la Fondazione impegnata nella gestione delle risorse economiche ed umane, con l'unica finalità di arrivare alla conoscenza della malattia in tempi brevi.

Attraverso un modello organizzativo e di finanziamento della ricerca mirato a rendere più incisivi gli investimenti economici e le sinergie all'interno della comunità scientifica, AriSLA conferma la volontà e la lungimiranza dei suoi Soci Fondatori, che hanno creduto nel progetto ambizioso di "aggredire" la SLA in modo efficace, unendo risorse, esperienze e competenze in tale ambito.

La malattia

La Sclerosi Laterale Amiotrofica è una malattia neurodegenerativa dell'età adulta, che comporta la perdita progressiva dei motoneuroni spinali, bulbari e corticali, ovvero le cellule nervose del cervello. Tale situazione determina la compromissione della muscolatura volontaria, fino ad arrivare al coinvolgimento delle funzioni vitali - deglutizione, fonazione e respirazione - mantenendo tuttavia quasi intatte le abilità cognitive e sensoriali di chi ne viene colpito.

Negli ultimi anni la ricerca ha fatto enormi passi avanti, ma la SLA oggi rimane ancora una malattia di cui non si conoscono le cause e la cui prognosi è infausta: mediamente in 3/5 anni dal suo esordio ha un'evoluzione fatale, anche se la sua manifestazione ed il decorso presentano specificità differenti per ognuno dei circa 5.000 italiani che ne sono affetti.

Nonostante la medicina e il supporto degli ausili tecnologici abbiano migliorato la qualità di vita dei pazienti, ad oggi non esistono ancora terapie farmacologiche efficaci: soltanto il riluzolo, un farmaco ad azione antieccitotossica, ha dimostrato di avere un qualche effetto nel rallentare la progressione della malattia. Vi è inoltre la necessità di identificare biomarcatori sia diagnostici che di progressione della malattia, per affiancare i clinici nella diagnosi, nella scelta della terapia palliativa più adatta e nel reclutamento dei pazienti in nuovi studi clinici.

Oggi la SLA viene annoverata dal Sistema Sanitario Nazionale tra le malattie rare multifattoriali, in quanto esistono numerose e diverse ipotesi patogenetiche che indirizzano la ricerca sulle sue cause (fattori genetici e ambientali, eccitotossicità, alterazioni mitocondriali, eccesso di stress ossidativo, alterazioni a livello dei fattori neurotrofici, apoptosi, alterazioni a livello dei neurofilamenti, etc.) e sembrano essere coinvolte non solo le cellule direttamente colpite, ossia i motoneuroni, ma anche tutte le cellule di supporto che li circondano.

I principali progressi della ricerca sulla SLA del 2012

Nel 2012 la ricerca sulla SLA ha raggiunto importanti tappe volte ad aumentare la conoscenza di base della malattia e alla conseguente ricerca di trattamenti farmacologici efficaci.

Tra le maggiori scoperte e attività svolte nel corso del 2012, a livello internazionale, si segnalano:

1. monociti, oligodendrociti e cellule T sono emersi come potenziali target per contrastare la malattia;
2. l'aumento delle conoscenze nel campo delle iPS, cellule staminali pluripotenti indotte, ha aperto la porta verso la scoperta di nuovi farmaci;
3. è partito il progetto di sequenziamento del DNA di 1.000 individui affetti da SLA familiare;
4. è stato identificato un nuovo gene causativo di SLA familiare: PFN1 ricerca finanziata da AriSLA;
5. l'FDA ha approvato il NeuRXDiaphragm-Pacing System per uso compassionevole nei malati di SLA allo scopo di migliorare la respirazione e aumentare la sopravvivenza (sono in corso studi di fase III per confermarne l'efficacia).

Inoltre, Ozanezumab (potenziale protettore della giunzione neuromuscolare), Nuedexta (regolatore dell'emotività), Fingolimoid (sequestratore di cellule T) e Mexiletine (riduttore dell'eccitabilità) sono pronti per entrare nella ricerca clinica di fase II mentre il fallimento dei trials di fase III con Ceftriaxone e Dexpramipexole ha aperto un importante dibattito su come rendere più efficace la selezione di molecole da inserire negli studi clinici di fase III e su come disegnare i relativi protocolli.

La mission della Fondazione: un'azione di sostegno, finanziamento e coordinamento della ricerca scientifica

Il modello di *sostegno* alla ricerca, che AriSLA ha sviluppato in questi anni, mira a supportare l'intero processo di sviluppo della ricerca scientifica sulla SLA, a partire dal *finanziamento* del progetto, al *coordinamento* con i ricercatori durante la gestione dello stesso, fino ad un'azione mirata di valorizzazione dei risultati scientifici e delle buone pratiche, anche attraverso lo sviluppo delle sinergie con le *funding agencies* internazionali che si occupano della malattia.

Nello specifico, il sostegno della ricerca scientifica si concretizza attraverso la pubblicazione di un bando di concorso annuale, grazie al quale vengono selezionate le idee progettuali eccellenti, secondo un modello di valutazione accreditato presso la comunità scientifica internazionale; ma anche attraverso la promozione dei progetti cosiddetti *top down*, attivati direttamente dalla Fondazione.

La garanzia della dotazione economica, che i Soci Fondatori mettono a disposizione, nonché il contributo fondamentale delle donazioni, rende possibile a Fondazione AriSLA il finanziamento dei progetti di ricerca.

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, che permettano di pensare ad una ricerca scientifica orientata ad avere ricadute concrete per i pazienti ed i loro familiari, attraverso:

- la creazione di network tra i ricercatori, con l'unica finalità di favorire lo scambio delle buone pratiche e la valorizzazione delle risorse, all'interno della comunità scientifica nazionale ed internazionale;
- lo sviluppo di servizi di supporto alla ricerca, per dare risposte concrete alle necessità e alle esigenze dei ricercatori, con l'obiettivo di contribuire a facilitare il loro impegno e migliorare i livelli di efficienza nella ricerca;
- la formazione dei ricercatori, grazie alle occasioni di aggiornamento professionale nell'ambito della ricerca delle malattie del motoneurone;
- la diffusione della conoscenza scientifica della malattia, per facilitare l'accesso alle informazioni a chi opera nel settore, ma anche per favorire la divulgazione dei risultati di ricerca ai "non addetti ai lavori".

I Soci Fondatori: le riflessioni sull'attività svolta.

A cinque anni dall'avvio del *progetto AriSLA*, i Soci Fondatori esprimono le loro riflessioni in merito all'attività svolta, con la consapevolezza che ciascuno di essi ha lavorato in questo periodo attraverso il confronto e la collaborazione reciproca, apportando al *progetto* le proprie competenze ed esperienze, costruite e sviluppate negli anni della loro attività.

Gli investimenti economici ed umani, messi a disposizione dai Soci Fondatori per AriSLA, rappresentano oggi strumenti imprescindibili, che consentono di valorizzare i risultati della ricerca scientifica sulla SLA, ambito nel quale essi sono impegnati con costanza e determinazione.

AISLA Onlus

Dopo questi primi quattro anni di attività da parte di Fondazione AriSLA, **l'Associazione Italiana Sclerosi Laterale Amiotrofica - AISLA Onlus** non può che esprimere la propria soddisfazione per le attività e i progetti attuati nel campo della ricerca sulla Sclerosi Laterale Amiotrofica. L'ottimizzazione dei finanziamenti alla ricerca sulla SLA e lo sviluppo di sinergie tra ricercatori e pazienti consentono di poter rispondere in modo sempre più concreto alle esigenze dei malati, rendendo meno drammatico il percorso che la malattia impone e offrendo migliori prospettive di cura.

Mario Melazzini e Massimo Mauro

Fondazione TELETHON

Luca Cordero di Montezemolo

Aderendo alla costruzione di AriSLA, **Fondazione Telethon** ha fatto un investimento di valore. Oltre al contributo economico - essenziale per far vivere una ricerca efficace nella lotta alla malattia - è nella condivisione di principi e pratiche per la valorizzazione del merito e per la trasparenza gestionale che si realizza fino in fondo questo progetto collaborativo. L'obiettivo comune è rispondere al bisogno delle persone affette da SLA: i risultati ottenuti finora dalla ricerca finanziata ci incoraggiano a proseguire sulla strada così tracciata.

Fondazione Cariplo

Giuseppe Guzzetti

Per **Fondazione Cariplo** il risultato della collaborazione e del lavoro svolto in questi anni con AriSLA, sia in termini di ricerca, che di ricadute sul malato, è in linea con la missione che essa stessa persegue nei suoi programmi, con la volontà di agire quale soggetto anticipatore e sussidiario. Questi temi sono particolarmente cari a Fondazione Cariplo poiché rappresentano due dei principi su cui si basa la sua attività. L'iniziativa si è quindi inserita in un processo che ha portato a un incremento delle risorse destinate a questa importante patologia, ma anche all'avvio di iniziative originali e alla progettazione di nuovi strumenti filantropici in linea con le più innovative esperienze a livello internazionale.

Massimo Mauro e Gianluca Vialli

Fondazione Vialli e Mauro per la Ricerca e lo Sport Onlus

Per **Fondazione Vialli e Mauro per la Ricerca e lo Sport Onlus**, AriSLA si è rivelata esattamente quanto sperato: l'intento di "fare ordine" e rendere più efficaci gli investimenti in ricerca sulla SLA è oggi realtà. AriSLA è diventata in pochi anni di attività un punto di riferimento riconoscibile e attivo per tutti i centri scientifici impegnati nella lotta a questa malattia e, contemporaneamente, ha sempre riconosciuto l'importanza e la centralità del malato non trascurando mai l'aspetto umano oltre a quello scientifico. Questo doppio aspetto rende l'approccio alla malattia estremamente innovativo e i suoi Soci Fondatori decisamente fieri e fiduciosi del suo operato.

Il modello organizzativo

Nel 2012 Fondazione AriSLA ha consolidato il proprio modello organizzativo, con l'intento di rispondere con efficacia ai bisogni degli *stakeholders*: la comunità scientifica e dei pazienti SLA *in primis*, ma anche le Istituzioni e le altre *funding agencies*.

La struttura dirigenziale di Fondazione AriSLA è composta dal Consiglio di Amministrazione, dal Presidente e dal Segretario Generale.

Il Consiglio di Amministrazione è composto da 8 membri e da un Presidente direttamente indicati dai Soci Fondatori e a questo organo competono tutti i poteri di ordinaria e straordinaria amministrazione della Fondazione.

Il 2012 ha visto alcuni cambiamenti all'interno del Consiglio di Amministrazione, con l'avvicendamento di Alberto Fontana nel ruolo di Presidente della Fondazione e di Gabriella Manera Cattani come Vice Presidente e con l'ingresso in Consiglio della stessa in sostituzione di Enrico Vallarolo.

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 -*Commissione tecnico-scientifica; Commissione comunicazione e raccolta fondi e Commissione 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 portate alla successiva adunanza del Consiglio di Amministrazione per la ratifica.

La struttura operativa di Fondazione AriSLA, che per l'anno 2012 ha visto l'attività di un team di 13 professionisti e 2 volontari, è suddivisa in quattro differenti uffici: Area Scientifica, Area Affari Generali, Area Fund Raising e Ufficio di Segretaria.

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 poi supportato anche dall'attività volontaria di Rosa Fazio che si occupa prevalentemente dell'aggiornamento del sito ALScience.it.

L'area Scientifica si occupa principalmente di dare assistenza al CdA e all'*Advisory Board* per l'attribuzione di un indirizzo scientifico, con la definizione delle linee di ricerca dei piani operativi e predisposizione dei documenti di programmazione. Attua un costante monitoraggio scientifico dei progetti finanziati, redige e pubblica il Bando 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 e 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 Fondazione Telethon; Lucia Brambilla di Fondazione Cariplo; Filippo Bezio di AISLA Onlus.

Fondazione AriSLA si avvale anche di una consulenza legale tributaria con lo Studio Cuonzo Montecchiani di Roma.

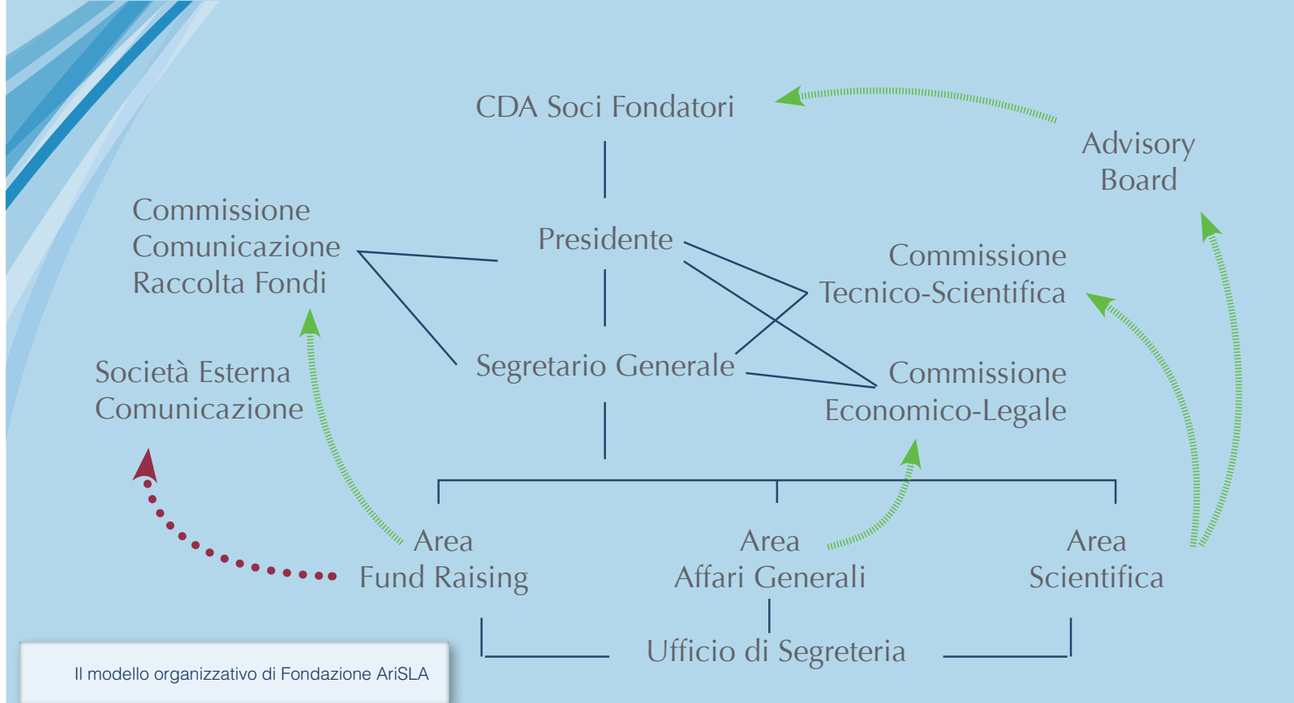
Le attività principali dell'area riguardano la gestione dei progetti di ricerca finanziati, lo sviluppo di progetti *top-down*, la supervisione dell'organizzazione del Convegno, del Consensus Meeting e delle Round Table, la redazione e cura della documentazione istituzionale, la gestione della cassa,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

Area Fund Raising

L'area è composta da due team, uno strettamente dedicato al FR ha sede a Torino preso la Fondazione Vialli e Mauro per la Ricerca e lo Sport Onlus ed è composto da Silvia Anceschi, Luisa Ierardi, Caterina Melito, Oriana Tavano, Marisa Santos e Valentina Ugo.

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.

Un secondo team dedicato alla comunicazione istituzionale, è coordinato da Stefania Pozzi



Il modello organizzativo di Fondazione AriSLA

e vede la consulenza di SEC Relazioni Pubbliche, nelle figure di Laura Arghittu e Carla Castelli e di Antonella Colombo per la consulenza grafica.

Ufficio di Segreteria

A supporto delle tre Aree, è presente un'attività di segreteria presidiata da Monica Agnesi e 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 Pannello Scientifico Internazionale.

Inoltre a supporto delle attività di Presidenza e del Consiglio di Amministrazione 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 alcuni tra i maggiori esperti nell'ambito della ricerca sulla SLA a livello mondiale:

- **Lucie Bruijn**, Direttore Scientifico e Vice Presidente di ALS Association, USA;
- **Brian Dickie**, Direttore Scientifico di MND Association, UK;
- **Piera Pasinelli**, Direttore Scientifico di Packard Center for ALS Research at Johns Hopkins, USA.

L'equilibrio tra il voler dare continuità a quanto è stato consolidato e la sperimentazione di nuove pratiche che portino risposte innovative 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*, *finanziamento e coordinamento* della ricerca, cui AriSLA si ispira.

Tutto questo è reso possibile grazie alla dedizione e alla disponibilità dei collaboratori che con notevole impegno, credono fortemente in questo progetto. L'occasione è favorevole per ringraziare ognuno di loro per l'impegno profuso.

Lo staff AriSLA 2012

2

LA RICERCA DELL'ECCELLENZA

Il modello di finanziamento

"Finanziare la migliore ricerca possibile per sconfiggere la malattia" è lo scopo principale di Fondazione AriSLA, che per raggiungere tale obiettivo si avvale di un modello di finanziamento che segue due differenti strategie o linee di azione.

La strategia definita "*bottom-up*", nella quale il ricercatore presenta una proposta progettuale in risposta ad una *Call for Ideas* annuale pubblicata dalla Fondazione, prevede un processo di selezione mediante *peer-review* internazionale. La linea di azione definita "*top-down*", nella quale la selezione del progetto è stabilita dalle priorità individuate dalla Fondazione stessa, individua un settore o un'area di finanziamento come prioritaria.

Il "*bottom-up*" è un modello altamente competitivo che permette alla Fondazione di sostenere progetti di ricerca selezionati sulla base dell'eccellenza scientifica e della forza innovativa dell'idea progettuale. Il processo valutativo in *peer-review*, metodo di revisione fortemente accreditato presso la comunità scientifica internazionale, permette una valutazione esperta eseguita "in esterno" da specialisti del settore per verificare la qualità delle proposte di finanziamento, ponendo i ricercatori all'interno di un meccanismo competitivo che li stimola a perseguire i migliori standard internazionali.

Con i propri Bandi annuali, Fondazione AriSLA ha finanziato, a partire dal Bando 2010, due tipologie di proposte progettuali. Da un lato si sono sostenuti progetti *Full Grant,* ossia progetti caratterizzati da linee di ricerca già avviate e un solido razionale scientifico, proposti da équipe di ricerca con percorsi di carriera consolidati, dall'altro si è voluto aprire a idee fortemente innovative con i *Pilot Grant*, ossia proposte di ricerca ad alto potenziale, ma con dati preliminari ancora da assemblare.

In particolare per progetti *Full Grant* è richiesta e valutata in sede di revisione, oltre alla forza innovativa dell'idea progettuale, un'elevata competenza scientifica ed un curriculum di comprovato profilo internazionale nell'area tematica di applicazione del *Principal Investigator,* oltre ad una posizione garantita per tutta la durata del progetto da parte del proprio Ente di appartenenza.

Al contrario con i progetti *Pilot Grant* si punta su idee innovative con originali ipotesi di ricerca, seppur con dati preliminari da consolidare o non disponibili, e su giovani ricercatori o ricercatori provenienti da altri settori di ricerca, anche con limitata esperienza scientifica nel campo della Sclerosi Laterale Amiotrofica. Inoltre per questa tipologia di progetti è prevista la possibilità di destinare parte del finanziamento anche alla copertura parziale o totale del compenso del responsabile 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.

Attraverso il modello di finanziamento "*bottom-up*" Fondazione AriSLA ha finanziato in questi primi 4 anni 27 progetti di ricerca per un investimento complessivo di oltre 5 milioni di euro. I dettagli dei progetti finanziati sono consultabili nel capitolo 6.

Nella logica del finanziamento "*top-down*" la Fondazione, in seguito alla valutazione delle necessità più evidenti in determinati settori di ricerca, individua un'attività su cui investire. Uno degli scopi di questa modalità di finanziamento è anche quello di offrire strumenti che sostengano e rendano più efficace l'impegno dei ricercatori, in particolare facilitando l'accesso a strutture e tecnologie con alti standard qualitativi.

Fino ad oggi la Fondazione ha attivato 2 azioni "*top-down*": l'Animal Facility e il Laboratorio Tecnologico.

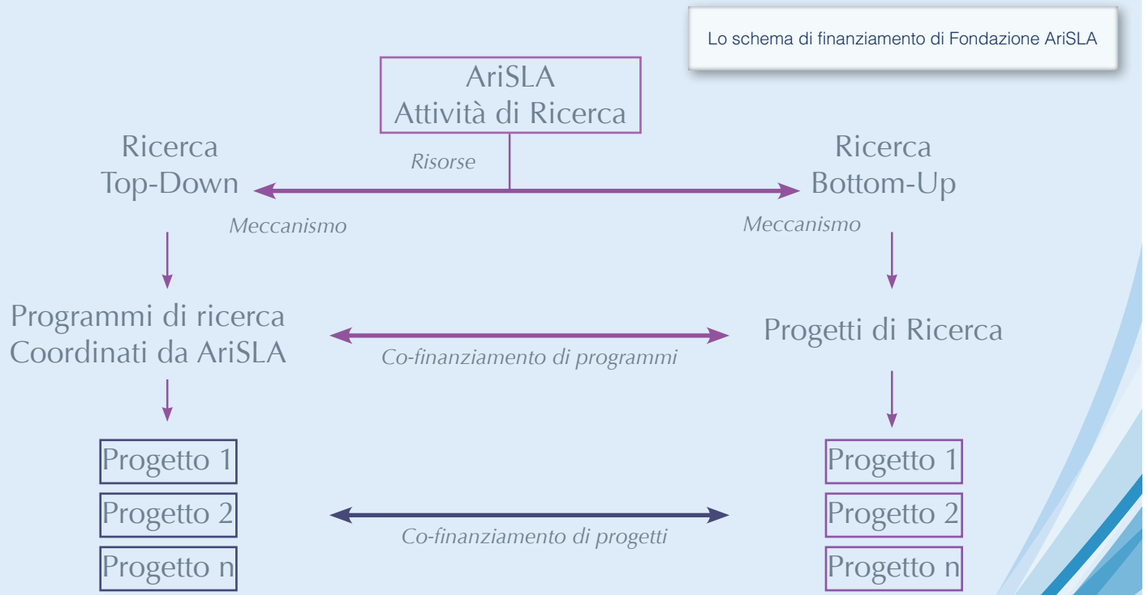
Le aree di ricerca

La Sclerosi Laterale Amiotrofica è una malattia molto complessa e multifattoriale, di cui purtroppo non si conoscono né le cause patogenetiche, né si hanno a disposizione validi biormarcatori per una diagnosi precoce o per la valutazione della sua progressione. Si può idealmente immaginare il percorso verso la cura della malattia come una scala in cui i diversi gradini indicano l'andamento e il progresso della ricerca, partendo dagli studi di laboratorio, fino ad arrivare all'applicazione clinica.

I primi gradini sono rappresentati dalla ricerca di base e consistono nell'individuazione della causa della malattia e dei meccanismi sottesi. Grazie a queste informazioni, si passa al gradino successivo, ossia alla ricerca pre-clinica. In questa fase vengono sviluppate le strategie terapeutiche in grado di compensare il meccanismo individuato: il primo passo è testarne l'efficacia su modelli cellulari, per poi passare a modelli animali. Solo quando la terapia si dimostra efficace negli animali, si può salire al gradino più alto della scala, quello della clinica, in cui la soluzione individuata viene testata sui pazienti per valutarne la sicurezza e l'efficacia.

La **ricerca di base** sulla SLA ha come obiettivo primario l'avanzamento della conoscenza e la comprensione delle relazioni tra i numerosi e diversi meccanismi cellulari e molecolari alla base delle alterazioni che conducono

Lo schema di finanziamento di Fondazione AriSLA



alla degenerazione dei motoneuroni. È una ricerca di tipo esplorativo, anche se i suoi risultati possono avere ricadute applicative inaspettate. Attraverso la generazione di nuove teorie, la ricerca di base fornisce le fondamenta per ulteriori ricerche, raccogliendo informazioni cruciali per lo studio di nuove strategie diagnostiche e terapeutiche.

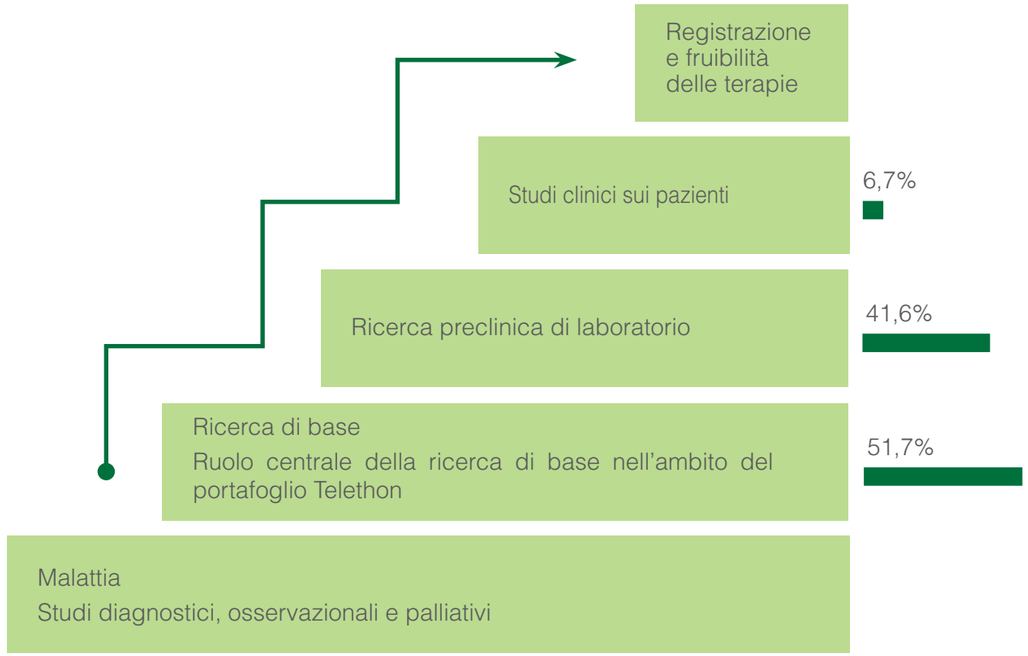
La **ricerca traslazionale** ha lo scopo di produrre risultati rapidamente trasferibili all'attività clinica e rappresenta l'integrazione tra l'attività di ricerca di base e quella clinica, favorendo il trasferimento dei risultati scientifici ottenuti in laboratorio al letto del paziente. Questo percorso è in realtà una "strada a doppio senso", in cui lo sviluppo della cura è completato dalla ricerca della comprensione della malattia e della sua complessità, e quindi da uno scambio di informazioni, risultati ed osservazioni tra i ricercatori di base e i clinici. La ricerca traslazionale include gli studi scientifici di base che definiscono gli effetti biologici dei trattamenti nell'uomo; le indagini nell'uomo che delineano la biologia della patologia e forniscono il fondamento scientifico per lo sviluppo o il miglioramento di nuove terapie; gli studi pre-clinici condotti con lo scopo di testare o migliorare le soluzioni terapeutiche più innovative.

La **ricerca clinica** sulla SLA comprende sia studi epidemiologici con cui si cerca di aumentare la conoscenza sull'incidenza, eziologia, diagnosi e terapia della malattia, come ad esempio la ricerca di un'associazione fra la SLA ed un ipotizzato agente causale o tra una terapia e un beneficio, sia studi clinici condotti per raccogliere dati sulla sicurezza e sull'efficacia di nuovi farmaci, terapie di supporto o di nuovi dispositivi. La ricerca in ambito clinico può essere di tipo osservazionale (studi longitudinali, studi trasversali o di prevalenza, studi di correlazione geografica o temporale, studi descrittivi) oppure di tipo sperimentale (studi di intervento che valutano gli effetti di un nuovo trattamento su di un gruppo di pazienti o studi finalizzati ad identificare nuovi marcatori diagnostici e di progressione correlati con lo stato clinico del paziente).

Inoltre c'è un ultimo ed altrettanto importante ambito di ricerca, quello **tecnologico**, che fornisce dispositivi e attrezzature che vengono utilizzati per preservare, aumentare o supportare le capacità funzionali e di autonomia del paziente. Le tecnologie assistenziali sono di fondamentale importanza per la qualità della vita delle persone affette da SLA. I recenti progressi nella tecnologia rendono questo campo di ricerca molto promettente: tali dispositivi sono realizzati considerando sia le difficoltà e i limiti nella comunicazione e nel movimento dei pazienti SLA, sia la natura progressiva della malattia. La maggiore sfida della ricerca tecnologica è quella di rendere i prodotti disponibili a prezzi accessibili, riuscendo così ad avere un decisivo impatto positivo sulla vita quotidiana dei malati e dei loro familiari.

Il finanziamento della ricerca: il Bando 2012

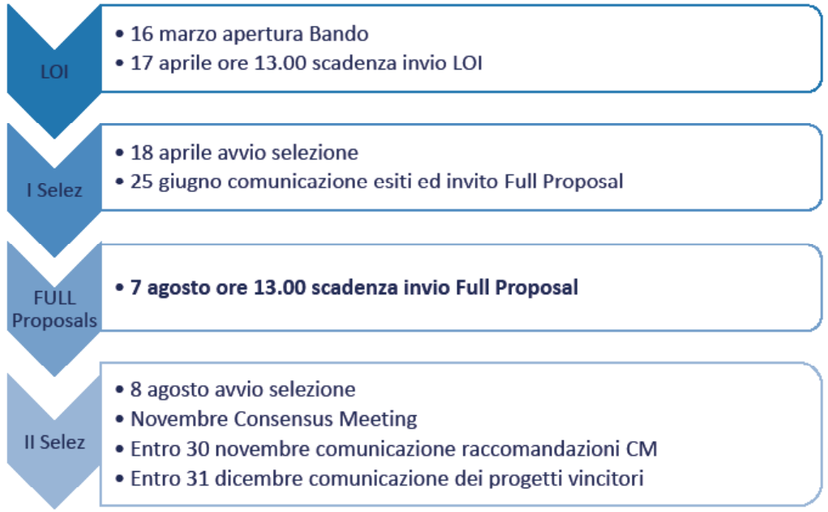
Fondazione AriSLA pubblica annualmente un "Concorso per Progetti di Ricerca", al fine di selezionare le migliori idee progettuali. Il IV Concorso per Progetti di Ricerca 2012, in analogia ai precedenti, è stato finalizzato a rendere più incisivi ed efficaci gli investimenti in ricerca sulla SLA per accelerarne le ricadute cliniche, nel tentativo di offrire ai malati maggiori speranze di cura e migliori condizioni ed aspettative di vita. Ha previsto la possibilità di presentare proposte progettuali di due distinte tipologie di progetti di ricerca:



Distribuzione dei finanziamenti AriSLA sui gradini della scala della ricerca
(Immagine modificata tratta da: bilancio sociale Fondazione Telethon 2012)

1. *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, un contributo erogabile da parte della Fondazione fino a 300.000 euro e la possibilità di condurre la ricerca in collaborazione scientifica con altri Partner.
2. *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. Le proposte per progetti *Pilot Grant* hanno previsto una durata di 12 mesi ed un massimo di 60.000 euro di finanziamento erogabile da parte di Fondazione AriSLA, eventualmente destinabile anche alla copertura parziale o totale del compenso del responsabile 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.

Per entrambe le tipologie di progetti presentati, i requisiti privilegiati sono stati innovazione e priorità rispetto alla scienza corrente, rilevante interesse scientifico e forte impatto sulla comprensione ed il trattamento della malattia.



Timetable del Bando AriSLA 2012

Sono stati considerati soggetti ammissibili a partecipare al Concorso per Progetti di Ricerca AriSLA 2012 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. Al *Principal Investigator* (PI) e agli eventuali Partner è stato richiesto di essere ricercatori di dimostrata competenza ed indipendenza scientifica, cioè in grado di condurre autonomamente il progetto (o la componente di progetto) proposto.

La valutazione delle proposte, in collaborazione con i membri del Comitato Scientifico Internazionale di AriSLA si è svolta in tre fasi, due in remoto e una in presenza.

Al Bando AriSLA 2012 sono state presentate 90 proposte progettuali, sotto forma di Lettere di Intenti (LOI), 59 *Pilot Grant* e 31 *Full Grant,* per una richiesta di finanziamento complessiva di 20.572.500 euro.

Le LOI presentate sono state per il 60% di ricerca di base, per circa il 37% proposte di ricerca traslazionale e per il 6% di quella clinica, coinvolgendo 130 gruppi di ricerca.

Il Bando 2012 si è concluso con il finanziamento dei migliori 7 progetti, per un valore complessivo di 892.700 euro.

Il processo di valutazione per il finanziamento dei progetti

Il processo di valutazione in *peer-review* permette a Fondazione AriSLA di essere garante dei principi di oggettività, terzietà e merito scientifico, avvalendosi di un proprio Comitato Scientifico Internazionale (ISC), composto da oltre 40 esperti stranieri e rinnovato annualmente di almeno il 30%.

Il Comitato Scientifico di AriSLA del 2012 è composto per il 47% da ricercatori europei, per il 45% da scienziati provenienti dagli Stati Uniti e per l'8% da Canadesi.

La valutazione delle proposte sottomesse al Bando AriSLA 2012 è avvenuta in tre fasi: nella prima fase, un *Panel* di membri del Comitato Scientifico Internazionale di AriSLA ha effettuato una valutazione in remoto delle Lettere di Intenti presentate, ciascuna delle quali è stata valutata da tre esperti con comprovate competenze nell'area del progetto di ricerca. Al termine di questa fase è stata redatta una graduatoria in base alla quale sono state selezionate le proposte ammesse alla seconda fase e che sono state invitate a presentare una *Full Proposal*.

Nella seconda fase, le *Full Proposal* sono state assegnate ad altri tre revisori del

I progetti vincitori del IV bando di concorso AriSLA 2012

Acronimo	Titolo	Partecipanti	Host Institution	Tipo progetto	Area di ricerca	Durata	Finanziato
TARMA	TDP-43-altared RNA metabolism in als	Francisco Baralle	International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology (ICGEB), Trieste	FG	BR	24	€ 250.000,00
		Antonia Ratti	Istituto Auxologico Italiano				
NOVALS	Identification of de novo mutations in Amiotrophic Lateral Sclerosis using a trio-based exome sequencing approach	Vincenzo Silani	Istituto Auxologico Italiano	FG	BR	24	€ 250.000,00
		John Landers	University of Massachusetts Mediacal School, US				
		Cinzia Gellera	Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta"				
OligoALS	New strategies to remove protein aggregates in ALS	Maria Teresa Carrì	Fondazione Santa Lucia IRCCS	FG	BR	24	€ 160.000,00
CSMNs in ALS	Excitatory and Inhibitory signalling in CorticoSpinalMotorNeurons of animal models of ALS	Massimiliano Renzi	Dipartimento di Fisiologia e Farmacologia "Vittorio Erspamer", Università degli Studi di Roma "La Sapienza"	PG	BR	12	€ 58.000,00
ALSsiMO	Morpholino antisense oligomer against SOD1 for the development of ALS therapy	Monica Nizzardo	Dipartimento di Fisiopatologia Medico Chirurgica e dei Trapianti, Università degli Studi di Milano	PG	TR	12	€ 59.850,00
FUSinteractor	Biochemical and genetic analysis of the interaction between FUS and NonA	Gianluca Cestra	IBPM- Consiglio Nazionale delle Ricerche c/o Università degli Studi di Roma "La Sapienza"	PG	BR	12	€ 59.850,00
GOALS	Antibody profiling for the diagnosis of ALS by massive sequencing of biomarkers selected from orfeome phage display libraries	Paolo Edomi	Dipartimento di Scienze della Vita, Università degli Studi Trieste	PG	BR	12	€ 55.000,00

Comitato Scientifico Internazionale di AriSLA, ed è stata redatta una classifica provvisoria delle proposte.

Nella terza fase, il *Panel* dei 9 revisori coinvolti nella seconda fase del processo di revisione ha effettuato una valutazione complessiva e comparativa dei progetti, durante due giorni di intenso lavoro *(Consensus Meeting)*, che ha dato esito ad una graduatoria finale di merito sulla base delle priorità di finanziamento.

La classifica finale è stata infine sottoposta all'attenzione del Consiglio di Amministrazione che, in base al budget a disposizione, ha stabilito il numero di progetti finanziabili.

La valutazione di merito ed il giudizio sulla qualità complessiva della proposta progettuale *(LOI e Full Proposal)* formulati dal Comitato Scientifico Internazionale di AriSLA sono stati effettuati in base ai seguenti criteri, diversificati per le due tipologie *Pilot* e *Full Grant.*

I *Full Grant* sono stati valutati in base alla coerenza degli obiettivi e del *background* del progetto di ricerca con le finalità del Bando; all'innovazione, alla rilevanza e alla priorità del progetto proposto rispetto alla scienza corrente; alle metodologie adottate nella conduzione della ricerca; alla disponibilità di solidi dati preliminari; alla trasferibilità dei risultati della ricerca all'applicazione in clinica e/o allo sviluppo industriale; ai risultati di ricerca suscettibili di tutela della proprietà intellettuale; alla capacità del proponente (e dei Partner) di realizzare il programma di ricerca proposto; al curriculum del Principal Investigator/Partner; alla composizione del *network* dei proponenti; all'integrazione reciproca delle unità operative e valore aggiunto apportato da ciascun Partner nell'implementazione del progetto.

I *Pilot Grant* sono stati valutati in base all'originalità ed innovazione rispetto allo stato dell'arte; alla coerenza degli obiettivi del progetto di ricerca; alla trasferibilità dei risultati della ricerca all'applicazione in clinica e/o allo sviluppo industriale; alle metodologie adottate nella conduzione della ricerca; ai risultati di ricerca suscettibili di tutela della proprietà intellettuale; alla capacità del proponente di realizzare il programma di ricerca proposto.

A tutti i *Principal Investigator* delle proposte progettuali presentate al Bando AriSLA 2012 sono state inviate le indicazioni dei revisori, per permettere loro di migliorare le eventuali criticità rilevate.

La provenienza dei revisori che compongono il Comitato Scientifico Internazionale di Fondazione AriSLA nel 2012

LE POLICIES DI FONDAZIONE ARISLA

Per favorire la massima trasparenza ai donatori e agli *stakeholder*, Fondazione AriSLA invita i vincitori dei suoi bandi a formalizzare l'accettazione delle regole di finanziamento, contenute nel Disciplinare AriSLA, e a sottoscrivere alcune policies che Fondazione AriSLA ritiene fondamentali:

- la *Policy* sui diritti di proprietà intellettuale, nella quale vengono indicate le informazioni dettagliate sulla tutela e sulla protezione dei diritti di proprietà che dovessero derivare da attività di ricerca finanziate da Fondazione AriSLA;
- la *Policy* sulla comunicazione e disseminazione, nella quale vengono indicate le informazioni dettagliate sulla pubblicazione dei risultati di progetto, sulle modalità di comunicazione del finanziamento ottenuto e sull'utilizzo del logo AriSLA. In linea di principio, la *Policy* sulla comunicazione e disseminazione dei risultati è lo strumento grazie al quale AriSLA disciplina l'azione di trasferimento della conoscenza scientifica;
- la *Policy* per le "adozioni" dei progetti, nella quale vengono esplicitate le linee guida in merito ad eventuali "adozioni" - totali e parziali - da parte di Enti terzi, del progetto che gode del contributo della Fondazione.

Inoltre, per formalizzare il contratto di ricerca è importante che i Beneficiari accettino i principi espressi nel Disciplinare AriSLA. Tra questi ci sono i seguenti.

CONFORMITÀ DEL PROGETTO

Il contributo deve essere destinato esclusivamente al finanziamento del progetto approvato da Fondazione AriSLA e ogni eventuale difforme impiego deve essere autorizzato dalla stessa.

ELEGGIBILITÀ DEL BENEFICIARIO

Il contributo è erogato al soggetto Beneficiario che, al momento della formalizzazione del contratto di collaborazione con Fondazione AriSLA, abbia i requisiti di eleggibilità previsti dal "Bando AriSLA". Gli stessi requisiti dovranno essere mantenuti dal Beneficiario per l'intera durata del progetto.

ESCLUSIVITÀ DEL FINANZIAMENTO

Il Beneficiario dichiara che il progetto non gode di alcun contributo proveniente da Enti terzi, esclusa la quota di co-finanziamento segnalata nella proposta presentata,e di eventuali sovrapposizioni dal punto di vista economico e finanziario con le altre attività di ricerca in corso. Il Beneficiario si impegna altresì a segnalare eventuali future sovrapposizioni, nel corso della durata del progetto. Per il Beneficiario, tale documento costituisce responsabilità civili e penali derivanti da dichiarazioni non conformi al vero o incomplete.

FACOLTÀ DI FONDAZIONE ARISLA

É facoltà della Fondazione revocare il contributo nel caso in cui risulti, dal monitoraggio svolto, che il progetto sia attuato in forme, modalità o tempistiche che si discostano da quelli approvati; sospendere o revocare il contributo nel caso in cui le informazioni sottoscritte dal Beneficiario nel documento di "Autocertificazione di esclusività del finanziamento" non corrispondano al vero o risultino essere incomplete.

Il monitoraggio scientifico dei progetti finanziati

Oltre alla gestione del Bando, Fondazione AriSLA ha monitorato da un punto di vista scientifico i progetti finanziati, per valutarne l'andamento delle attività e dei risultati raggiunti.

Le azioni di monitoraggio si sono svolte attraverso:

- ***relazioni periodiche***, a scadenze prefissate - 6 mesi per i "*Pilot Grant*" e 12 mesi per i "*Full Grant*"- ed in armonia con il Piano di lavoro presentato dal *Principal Investigator* del progetto. Fondazione AriSLA richiede la compilazione di schede tecniche di monitoraggio scientifico che raccolgono dati ed informazioni sullo stato di avanzamento del progetto e che permettono, tra l'altro, di conoscere per tempo l'eventuale insorgenza di criticità che possono condizionare l'andamento dei lavori. Nel 2012 sono state raccolte 10 relazioni intermedie.
- ***visite on site***, i *Grant Manager* di Fondazione AriSLA, o esperti esterni incaricati ad hoc, effettuano periodiche visite presso i laboratori di ricerca dove vengono condotti gli studi, con l'obiettivo di avere una verifica fattiva dello svolgimento delle attività di progetto. Nel 2012 sono state effettuate tre visite presso i laboratori di ricerca, ottenendo un livello di soddisfazione elevato.
- ***report scientifico finale***, a chiusura del progetto il *Principal Investigator* presenta una relazione finale che fornisce una sintesi del lavoro svolto con i dettagli dei risultati attesi raggiunti, nonché i metodi e gli strumenti utilizzati. Nel 2012 si sono conclusi 7 progetti di ricerca, con relativi report scientifici finali.
- ***audit***, a supporto del corretto svolgimento delle attività amministrative e scientifiche, è facoltà di Fondazione AriSLA richiedere ai ricercatori finanziati audizioni in sede per analizzare le problematiche emergenti e mettere in atto piani di riorganizzazione adeguati. Nel 2012 si è organizzato un solo audit con esito positivo.
- ***interviste e questionari***, sono finalizzati a raccogliere dati, informazioni, documenti e materiali relativi alle modalità seguite per l'attuazione del progetto, ai suoi punti di forza e debolezza, nonché all'impatto determinato sulla comunità e/o utenza di riferimento. Nel 2012 sono stati elaborati gli strumenti di valutazione per i 7 progetti conclusi.

I servizi alla ricerca

Animal Facility

L'*Animal Facility* è un servizio che mette a disposizione modelli transgenici che riproducono le caratteristiche della Sclerosi Laterale Amiotrofica a ricercatori che necessitano di effettuare studi pre-clinici e traslazionali. Il progetto nasce dalla volontà di AriSLA di garantire ai propri ricercatori *partnership* e collaborazioni con enti qualificati, dotati delle strutture e dell'esperienza adeguate per l'attivazione di trial pre-clinici. Inoltre risponde al principio della ricerca di eccellenza garantendo qualità, efficacia e riproducibilità dei protocolli terapeutici su modelli animali.

Allestita nel 2011 l'*Animal Facility* è una piattaforma tecnologica organizzata per valutare l'efficacia di interventi terapeutici di varia natura (farmacologici, cellulari o di terapia genica) in topi SOD1G93A, il modello murino transgenico di SLA più utilizzato.

La *Facility* è situata presso l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri di Milano e comprende aree per la stabulazione degli animali, laboratori di supporto, aree di quarantena, aree di servizio. La strumentazione in uso soddisfa gli standard tecnologici previsti dalla struttura ospitante. E' una struttura *pathogen free* in grado di garantire elevati standard di *animal care*, stato igienico sanitario e benessere animale attraverso il controllo delle procedure e delle tecniche di anestesia e di analgesia.

Responsabile della *Facility* e incaricata del suo coordinamento è Caterina Bendotti, direttrice del laboratorio di Neurobiologia Molecolare del Mario Negri. La ricercatrice è un'autorità internazionale in materia di modelli pre-clinici di SLA ed ha partecipato alla stesura delle linee guida e dei protocolli per l'uso del modello transgenico nella ricerca pre-clinica. I servizi disponibili sono elencati in un Catalogo dell'*Animal Facility;* l'accesso è regolato da un "Disciplinare" ed il Comitato Etico - Scientifico Interno (C.E.S.I.) della *Facility* garantisce la qualità del lavoro svolto da parte dei tecnici specializzati e la corretta applicazione delle norme in vigore in Italia (DL 116/92 e norme successive) riguardanti autorizzazioni ministeriali per progetti in comunicazione o deroga connessi all'allevamento ed alla sperimentazione animale.

La *Facility* comprende le seguenti prestazioni e servizi:

1. espansione, svezzamento, mantenimento, controllo della omogeneità della colonia composta da modelli murini transgenici SOD1G93A;
2. analisi del deficit neuromotorio;
3. somministrazione sottocutanea continua delle molecole da testare;
4. prelievo del tessuto secondo il protocollo di progetto;
5. analisi statistica dei dati;
6. supporto tecnico per la stesura del documento di richiesta di autorizzazione per la conduzione di sperimentazione su modelli animali al Ministero della Salute e dei rapporti degli stati di avanzamento del progetto.

Nel 2012 presso la *Facility* sono stati organizzati e condotti gli esperimenti per i progetti SaNet-ALS, eCypALS e IMMUNALS finanziati da AriSLA mediante il Concorso per Progetti di Ricerca 2011. Per l'avanzamento dei singoli progetti si rimanda alle schede del capitolo 6.

Il Convegno Scientifico

Giunto alla sua terza edizione, il Convegno Scientifico di Fondazione AriSLA, *Nuove prospettive di ricerca. Per un futuro senza SLA!*, ha avuto luogo il 24 ottobre 2012, presso il Centro Congressi di Fondazione Cariplo, in Milano.

L'evento ha visto la presenza di quasi 300 ospiti in sala, con la partecipazione attiva di altre 400 persone collegate in diretta streaming.

I contributi portati dai relatori hanno dato vita ad un confronto scientifico di alto profilo, grazie alle letture magistrali dal Prof. Don W. Cleveland del Ludwig Institute for Cancer Research di San Diego e dalla Prof.ssa Orla Hardiman del Trinity College di Dublino. Il primo, pioniere degli studi sullo sviluppo delle cellule neuronali, ha condiviso i nuovi risultati ottenuti dal suo *team* di ricerca relativi ad una nuova possibile terapia in grado di modulare l'espressione di alcuni geni mutati nella SLA; Orla Hardiman ha illustrato i notevoli passi avanti che la ricerca clinica in ambito SLA sta compiendo in questi anni, grazie alle recenti scoperte di nuovi geni associati alla patologia.

Attività centrale della giornata è stata la discussione sui risultati scientifici dei progetti AriSLA finanziati con le *Call* 2009/2011: sul tavolo dei relatori si sono alternati i *Principal Investigator* dei progetti EXOMEFALS (Prof. Vincenzo Silani), miRALS (Prof.ssa Silvia Barabino), REDISALS (Prof. Graziano Pesole), HMGB1 and ALS (Dott. Maurizio Capogrossi Colognesi), PETALS II (Prof. Piero Salvadori) e TDP43-ASSEMBLY (Prof. Fabrizio Chiti). I progetti hanno presentato dati di notevole interesse ed impatto, suscitando una vivace risposta dalla comunità dei ricercatori presenti. Un'altra novità del Convegno AriSLA 2012 è stata la consegna del premio per il miglior Poster "Cesare Scoccimarro - Giovani per la Ricerca 2012" a Giulia Romano, del gruppo del dott. Fabian Feiguin (*Full Grant*, AriSLA *Call* 2010, ALSMNDTDP-43) e a Stefania Corti, del gruppo coordinato dal Prof. Giacomo Comi (*Full Grant*, AriSLA *Call* 2010, IPSALS).

Il premio di 1.000 euro è alla memoria di Cesare Scoccimarro, amico e sostenitore della Fondazione, recentemente scomparso a causa della SLA, che AriSLA vuole ricordare con affetto in occasione dell'appuntamento scientifico annuale con la comunità dei ricercatori e dei pazienti. Il miglior poster è stato selezionato dalla giuria composta da Lucia Monaco - Direttore scientifico di Telethon - Lucie Bruijn e Brian Dickie - membri dell'Advisory Board di AriSLA. I lavori sono stati premiati per le seguenti ragioni: obiettivi di progetto esposti in modo chiaro e ben descritti; avanzamento del progetto giudicato effettivo ed efficace; ottima conoscenza, coinvolgimento e capacità descrittive del lavoro condotto da parte delle giovani ricercatrici.

Anche nell'edizione 2012, il Convegno ha goduto dell'Alto Patronato della Presidenza della Repubblica e del patrocinio non oneroso delle Alte Istituzioni dello Stato, del Senato e della Camera dei Deputati, del Ministero della Salute, di Regione Lombardia, della Provincia di Milano, dell'Agenzia Italiana del Farmaco e della Società Italiana di Neurologia.

Infine, Banca Alpi Marittime e Farmindustria hanno sostenuto concretamente l'iniziativa con un contributo non condizionato: a loro va il ringraziamento della Fondazione.

ALScience

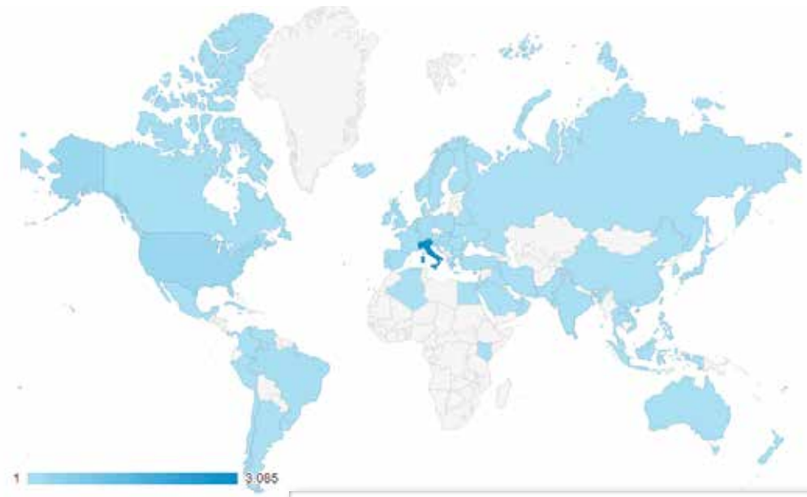
La finalità istituzionale della Fondazione, legata alla promozione e diffusione della ricerca si è tradotta - a partire dal dicembre 2010 - anche nel sostegno concreto all'attività dei ricercatori, attraverso l'apertura del sito www.ALScience.it , esclusivamente dedicato agli aggiornamenti sulla ricerca nazionale ed internazionale in ambito SLA. Il portale è stato pensato in lingua inglese allo scopo di aggiornare i ricercatori internazionali sulle pubblicazioni del settore, sulle risorse e sulle *facilities* disponibili, sui convegni e sui meeting internazionali e sulle attività di supporto alla ricerca, come la pubblicazione di nuovi bandi o di nuove proposte di formazione.

Dalla data della sua apertura on line, il sito è stato visitato da 8.613 utenti di cui circa metà dall'Italia e per l'altra metà da diversi paesi europei (in particolare Francia, Gran Bretagna, Spagna, Portogallo, Germania, Svizzera, Russia) ed extraeuropei (in particolare Stati Uniti e Giappone, ma anche Brasile, Canada, India, Israele, Sud Africa, Cina).

Nel 2012 è stata inserita una sinossi dei trial clinici sulla SLA presenti in www.ClinicalTrials.gov, il più completo database internazionale di studi clinici pubblici e privati.

Il documento riprende la lista delle sostanze potenzialmente *disease-modifying* testate in passato o in corso di valutazione. Per ogni trial è riportato il titolo, la fase dello studio, la sigla del composto, il numero di pazienti arruolati, il nome del PI, le nazioni in cui è condotto lo studio, il potenziale meccanismo d'azione del principio attivo e le eventuali relative pubblicazioni presenti in *Pubmed*.

Nel solo anno 2012 i visitatori del sito sono stati più di 4.000 con quasi il 20% di nuove visitatori rispetto agli anni precedenti e oltre mille visitatori in più rispetto al 2011.



Distribuzione dei visitatori del sito www.alscience.it nell'anno 2012

La tavola rotonda

Dal 2010, con cadenza annuale, viene organizzata una *round table* per la comunità scientifica di riferimento. L'evento permette di fornire un aggiornamento di quanto è stato condotto dalla Fondazione nel corso dell'annualità e di raccogliere contributi in termini di proposte, necessità ed osservazioni da parte dei ricercatori.

La tavola rotonda, inoltre, assicura uno spazio di lavoro e confronto tra i maggiori esperti del nostro Paese nei settori della ricerca di base, traslazionale e clinica.

La *round table* 2012 ha visto la partecipazione di 20 ricercatori, che nel corso della giornata hanno potuto indicare suggerimenti e sollecitazioni per migliorare e rendere più efficaci le attività della Fondazione.

Il laboratorio tecnologico

Il laboratorio tecnologico nasce dalla convinzione che le *policies* che governano i bandi di ricerca non sono le più adeguate a soddisfare le necessità di gruppi di lavoro che si occupano di ricerca tecnologica. Per questo motivo si è deciso di sviluppare un percorso alternativo alla *Call* volto a perseguire lo scopo di migliorare la qualità di vita delle persone affette da SLA, attraverso il sostegno della ricerca scientifica nell'ambito della tecnologia assistenziale.

È stata avviata in tal senso una convenzione con la Fondazione Maugeri che prevede una collaborazione con il laboratorio tecnologico dell'Istituto Scientifico della Fondazione, che ha sede a Veruno (NO).

In particolare, dall'esperienza del dott.

Il Sig. Giorgio sperimenta l'utilizzo del software per la comunicazione alternativa.

Marco Caligari è nata l'idea del progetto Comuni*Care*, progetto "*top-down*" finanziato da Fondazione AriSLA nel 2012. Il progetto Comuni*Care (Comunicazione Aumentativa Alternativa per le Disabilità Motorie - CAADM) Progetto di ricerca per lo sviluppo e la sperimentazione di sussidi nell'ambito della comunicazione aumentativa* ha come obiettivo lo studio e la realizzazione di software per la comunicazione alternativa per pazienti affetti da SLA e da malattie che danno un quadro di gravi disabilità motorie e fonoarticolatorie, utilizzando tecnologie disponibili sul mercato. Attraverso l'introduzione di ausili per la comunicazione ad alta accessibilità, il progetto si propone di avere notevoli ricadute sulla qualità della vita dei pazienti, volendo eliminare le barriere tecniche o funzionali che rallentano il processo relazionale.

La gestione dei finanziamenti: l'adozione del modello di gestione diretta

Nei primi tre anni di Fondazione AriSLA, a fianco al più tradizionale regime di rendicontazione dei contributi applicato alla maggior parte dei progetti finanziati, è stato sperimentato il modello della gestione diretta. Il successo di questa esperienza ha portato Fondazione AriSLA a sceglierlo come unico modello di gestione dei contributi per tutti i progetti vincitori del Bando AriSLA a partire da quelli iniziati nel 2012.

Il modello della gestione diretta prevede che il finanziamento non venga trasferito all'ente vincitore del Bando, ma sia a disposizione del Responsabile di progetto che inoltrerà qualsiasi richiesta di spesa agli uffici amministrativi di Fondazione AriSLA sulla base di quanto espresso nel Piano Economico Integrato. Il Piano Economico Integrato esplicita l'allocazione del budget di progetto, per anno e per partner nel caso di *Full Grant*, sulle specifiche voci di costo. Sono quindi direttamente gli uffici amministrativi di Fondazione AriSLA a inoltrare gli ordini di acquisto di materiali e servizi ai fornitori, così come ad attivare contratti di collaborazione o borse di studio per i ricercatori operativi sul progetto, sempre su precisa indicazione del *Principal Investigator* e in accordo con quanto da lui stabilito nel Piano Economico Integrato. Restano comunque trasferibili direttamente all'Ente beneficiario risorse per la copertura di eventuali spese di struttura, assegni di ricerca (che Fondazione AriSLA non può bandire in quanto ente non abilitato) e rimborsi per altri costi. Tale accordo viene formalizzato in sede di avvio progetto tramite la dichiarazione di accettazione della gestione diretta e la sottoscrizione del Disciplinare che la regolamenta. I vantaggi della gestione diretta sono diversi. Il team di ricerca, "delegando" a Fondazione AriSLA ogni attività di tipo amministrativo, è libero di impegnarsi esclusivamente al raggiungimento degli obiettivi scientifici del progetto, senza tuttavia trascurare il monitoraggio costante della gestione economica del contributo.

Inoltre, affidare la gestione del contributo agli uffici amministrativi di AriSLA significa permettere un'amministrazione più efficace ed efficiente dei fondi, grazie a fattori quali trasparenza, flessibilità e specializzazione.

Infine, assicurare compensi mensili a giovani ricercatori e pagamenti a 30 giorni ai fornitori, sono garanzie di supporto al mondo della ricerca particolarmente indebolito da questo periodo di congiuntura economica negativa.

La soddisfazione dei ricercatori riscontrata a seguito dell'implementazione della gestione diretta è per Fondazione AriSLA una conferma del fatto che il modello adottato sta perseguendo positivamente gli obiettivi preposti.

3

COMUNICARE LA RICERCA: MODELLI E STRUMENTI PER LA DIFFUSIONE

Comunicare la ricerca: modelli e strumenti per la diffusione

Dalla sua costituzione, Fondazione AriSLA ha tra gli obiettivi lo sviluppo di strategie e strumenti mirati alla diffusione dei risultati della ricerca e delle attività ad essa correlate.

Il 2012, in particolare, ha visto impegnata la Fondazione nel caratterizzare la comunicazione verso i target specifici ai quali essa si rivolge, ma ha anche sperimentato nuove modalità di divulgazione, per sensibilizzare alla conoscenza della malattia e all'attenzione verso la ricerca scientifica, con l'intento di operare per accreditarsi, anche verso il pubblico dei "non addetti ai lavori", come punto di riferimento autorevole sul tema.

I siti web

Attraverso i suoi siti web, AriSLA vuole rendere disponibili le informazioni nel modo più dettagliato e trasparente possibile, attraverso la differenziazione delle modalità di comunicazione, orientando i tre strumenti in relazione al target di riferimento e alle aree tematiche affrontate.

Il sito istituzionale www.arisla.org rappresenta il "biglietto da visita" della Fondazione, attraverso il quale AriSLA comunica la propria *mission* e le proprie finalità, dando valore ai significati sottostanti la nascita di questo *progetto*. Il sito, inoltre, presenta in sintesi le attività di AriSLA, con una particolare attenzione ai progetti vincitori dei Bandi di finanziamento e alla comunicazione degli eventi e delle campagne di raccolta fondi a sostegno della ricerca. Il sito istituzionale ha una sezione dedicata alla pubblicazione del Bando di Concorso annuale. Dalla sua home page è possibile accedere agli altri due siti di AriSLA, cosiddetti di servizio: www.alscience.it dedicato all'informazione e all'aggiornamento scientifico sulla SLA e www.eventiarisla.org per la divulgazione degli eventi scientifici di AriSLA, attraverso il quale la Fondazione dà spazio in particolare al Convegno Scientifico annuale.

La newsletter

La newsletter è lo strumento di informazione periodica di Fondazione AriSLA; essa viene inviata a cadenza mensile, fatta eccezione di alcuni momenti dell'anno nei quali vengono pensate edizioni straordinarie e monotematiche, in relazione alla specificità degli appuntamenti dell'Ente: ne sono un esempio il Bando di Concorso per i Progetti di Ricerca e il Convegno Scientifico.

Anche per la newsletter, i contenuti vengono declinati in funzione del target dei destinatari: ricercatori, giornalisti, donatori, partner e istituzioni. Nel 2012 sono state inviate 15 edizioni della newsletter di AriSLA, che conta un totale di quasi 1.300 iscritti.

La partecipazione agli eventi scientifici e istituzionali

La comunicazione della ricerca vede nel 2012 Fondazione AriSLA impegnata anche nella partecipazione a Convegni ed appuntamenti promossi da Enti terzi. Tali interventi confermano l'accreditamento della Fondazione quale soggetto di riferimento per la ricerca sulla SLA, nell'ambito della comunità scientifica e istituzionale. In particolare, si citano:

- *Conferenza Stampa, "Trovato un nuovo gene che causa la SLA", Milano, Luglio 2012* - AriSLA ha partecipato alla conferenza stampa di diffusione dei risultati scientifici del progetto *EXOMEFALS* - finanziato con il Bando AriSLA 2009 e coordinato da Vincenzo Silani dell'Istituto Auxologico Italiano - e pubblicati sulla prestigiosa rivista scientifica *Nature*.
- *XLII Congresso SIN, Rimini, Agosto 2012* - AriSLA ha partecipato all'appuntamento scientifico annuale della Società Italiana di Neurologia, presentando alla comunità dei neurologi le proprie attività.
- *The 23rd International Symposium on ALS/MND, Chicago, Motor Neuron Desease Association, Dicembre 2012* - AriSLA ha partecipato al Congresso Internazionale sulla SLA promosso ogni anno per le Associazioni di pazienti e i ricercatori di tutto il mondo. Nei tre giorni di lavoro previsti, dove hanno relazionato i maggiori esperti di SLA, anche AriSLA è stata presente con un contributo scientifico.
- *IV Convegno AISLA, Milano, Dicembre 2012* - AriSLA ha partecipato al Convegno che ogni anno l'Associazione Italiana Sclerosi Laterale Amiotrofica organizza per i propri associati, al fine di aggiornare i pazienti ed i loro familiari sugli sviluppi della ricerca scientifica. AriSLA è stata presente con una relazione e con la partecipazione del Direttore Scientifico, in qualità di moderatore di una delle sessioni dei lavori della giornata.
- *Congresso "Il calcio professionistico e la medicina dello sport a Cuneo", Cuneo, Associazione Medico Sportiva della Provincia di Cuneo, Dicembre 2012* - AriSLA ha partecipato, con un intervento scientifico sul tema della relazione tra SLA e calcio.

Infine è importante segnalare la presenza dei "ricercatori AriSLA" in 62 convegni nazionali e internazionali, con interventi scientifici relativi ai loro progetti finanziati grazie al contributo della Fondazione.

La dott.ssa Caterina Bendotti fornisce consulenze durante il Family Day svoltosi presso la Fondazione Talamona a Cornaredo nel Giugno 2012.

Le azioni di sensibilizzazione sulla SLA

Il tema della divulgazione delle informazioni sulla malattia, in particolare nei confronti del pubblico dei "non addetti ai lavori", è stato uno degli obiettivi a cui AriSLA ha dedicato impegno nel 2012. La strategia adottata ha visto una stretta collaborazione tra la Fondazione e AISLA Onlus, Socio Fondatore di AriSLA che rappresenta la voce dei pazienti e dei loro familiari, nella volontà di sensibilizzare alla malattia attraverso un percorso virtuoso legato alla conoscenza scientifica e al modello di presa in carico della persona che ne è affetta.

La sinergia tra i due Enti ha dato vita a tre esperienze di rilievo, ognuna delle quali ha valorizzato le specificità di tale percorso.

Forum sulla SLA del Corriere della Sera

(da Maggio 2012)

La redazione Salute del Corriere della Sera ha avviato - nell'ambito delle pagine Salute del Corriere della Sera online - un forum dedicato alla SLA - http://forum.corriere.it/sclerosi-laterale-amiotrofica/ - la cui gestione è stata affidata alla consulenza degli esperti di AriSLA e di AISLA.

Attraverso il forum, AriSLA ha modo di rispondere alle domande che i lettori pongono in merito agli aggiornamenti della ricerca scientifica, dando informazioni puntuali e legate a fonti scientifiche. Il forum è un'opportunità concreta per "fare cultura dell'eccellenza sulla SLA" in merito alla ricerca, ma anche in relazione all'assistenza, alla presa in carico e all'ascolto dei pazienti e delle loro famiglie. Un team multidisciplinare di esperti è gratuitamente a disposizione del progetto per rispondere alle domande.

Nel suoi primi 7 mesi di vita, sono state fornite risposte a 133 quesiti, il 61% dei quali ha fatto riferimento a richieste su aggiornamenti e chiarimenti nell'ambito della ricerca; il 16,5% ha sottoposto agli esperti richieste di conferma e dubbi sui sintomi legati alla malattia; il 9,8% di chi scrive ha chiesto spiegazioni e approfondimenti in merito alle cause della SLA; il 7,5% ha fatto domande sui trattamenti e sui centri clinici nei quali essi vengono effettuati; infine il 5,2% ha chiesto di approfondire il tema della diagnosi di malattia.

Meeting per l'amicizia fra i popoli

(Rimini, Agosto 2012)

AriSLA ha partecipato alla manifestazione annuale, insieme ad AISLA Onlus. L'evento ha rappresentato una preziosa occasione per far conoscere l'azione sinergica dei due Enti, ad un target differenziato ed in un contesto favorevole alla sensibilizzazione sulla malattia.

Family Day

(Milano, Giugno 2012)

Nell'ambito delle azioni di sensibilizzazione della "Giornata Mondiale per la lotta alla SLA", AISLA ha organizzato una giornata di festa dedicata alle famiglie dei pazienti, nella quale AriSLA ha collaborato per aggiornare i partecipanti sugli sviluppi della ricerca. L'iniziativa ha visto la presenza di alcuni ricercatori finanziati dalla Fondazione, che gratuitamente hanno fornito consulenze presso lo stand di AriSLA.

Indagine di Nielsen Italia sulle malattie neuromuscolari

(Milano, Marzo 2012)

L'azienda multinazionale Nielsen Italia, leader nelle misurazioni e informazioni di marketing, nel 2012 ha sposato la "causa della SLA e delle malattie del motoneurone", realizzando gratuitamente per AriSLA e AISLA Onlus un'indagine su tale tema. La ricerca quali-quantitativa ha rappresentato un'occasione preziosa non solo per conoscere ed interpretare la percezione sociale sulla malattia, ma ha fornito agli Enti nuove chiavi di lettura, sulla base delle quali strutturare le strategie di comunicazione e fund raising.

L'esperienza di collaborazione tra AriSLA e Nielsen ha dato origine anche ad un incontro di diffusione dei risultati rivolto a tutti i collaboratori dell'azienda (14 giugno 2012), nel quale è stato dato ampio spazio alla testimonianza di Mario Melazzini, intervistato dalla giornalista Michela Vuga.

Nielsen Italia ha rappresentato un'importante esperienza generativa per AriSLA, grazie ad un confronto costruttivo con il gruppo di lavoro, che ha investito impegno, professionalità e sensibilità nell'indagare temi cari alla Fondazione, impegnata a trasferire una nuova cultura della disabilità e della ricerca scientifica, nonché la concezione di un non profit che mira all'efficienza.

Meeting di Rimini 2012

Ricerca Nielsen

Il piano di ricerca ha previsto l'elaborazione e la somministrazione di un questionario, orientato a rilevare:

- *la rappresentazione della disabilità motoria,* con un'attenzione particolare alle malattie del motoneurone ed un focus specifico sulla SLA, analizzando il livello di conoscenza della patologia, la percezione dei bisogni di un paziente e dei suoi familiari, nonché il grado di consapevolezza relativo alla possibilità di essere coinvolti in prima persona nel contribuire a migliorare la qualità di vita del paziente stesso;
- *la rilevazione della conoscenza delle realtà di AriSLA e AISLA Onlus,* nell'ambito delle Associazioni e degli Enti che si occupano di ricerca e assistenza delle malattie del motoneurone;
- *la propensione alla donazione e al coinvolgimento,* da parte degli italiani. L'indagine è stata svolta ad aprile 2012, sono stati intervistati 7.620 individui di età superiore ai 14 anni, attraverso un questionario online inviato e auto-compilato dall'intervistato.

In parallelo all'indagine quantitativa, Nielsen ha attivato un'analisi qualitativa sul "sentiment" che si rileva all'interno dei social network, nell'ambito degli stessi temi di analisi.

La ricerca ha presentato un quadro interessante ed inaspettato per alcuni aspetti; in sintesi si presentano i risultati dell'indagine quantitativa:

- *il vissuto delle malattie neuromuscolari* - in linea generale, gli aggettivi associati alle malattie neuromuscolari assumono valenze negative, legati a concetti relativi a dati di contesto (73%) e allo stato fisico di chi ne soffre (53%). Le espressioni più utilizzate dal campione per descrivere queste patologie fanno emergere un certo distacco emotivo e un atteggiamento razionale verso l'esperienza della disabilità: quasi un intervistato su due, infatti, associa queste malattie alla degenerazione fisica (45%), alla ricerca scientifica (33%) o più semplicemente a una sedia a rotelle (29%);
- *l'identificazione dei bisogni dei pazienti* - per il 50% della popolazione il bisogno dei pazienti è legato alla ricerca scientifica. Allo stesso tempo viene ritenuta prioritaria la qualità della vita, infatti il 31% individua, tra le necessità principali, strutture e attrezzature adeguate a garantire una vita dignitosa. Se poi si domandano le priorità per un malato, di cui la comunità deve farsi carico, al primo posto viene indicata l'assistenza (76%), seguono la ricerca (66%), le cure (61%) e le politiche di sostegno (42%). Ma chi si fa realmente carico di queste necessità? Sono familiari e amici per il 78% degli intervistati e le Associazioni per il 38%. Seguono le ASL (33%) lo Stato (16%), le Regioni e le Province (11%): emerge la convinzione/consapevolezza che lo Stato e il pubblico in generale siano poco presenti e che a farsi carico dei malati suppliscano i privati;
- *la conoscenza della malattia* - le malattie neuromuscolari non sembrano molto conosciute, soprattutto se rapportate ad altre patologie. La SLA, nonostante la sua scarsa diffusione, è conosciuta almeno per sentito dire da quasi 30 milioni di italiani. Una maggiore conoscenza si registra presso gli uomini e le persone tra i 35 e i 44 anni. Le fonti che influenzano la conoscenza sono i media (44%) e il fatto che la malattia abbia colpito personaggi famosi (33%).
  Se poi la conoscenza viene approfondita, emerge un livello di informazione giudicato basso: solo il 16% dichiara di conoscerla tra "molto" e "abbastanza". Inoltre, la percezione che si ha della patologia non è del tutto corretta; se infatti il 48% delle persone che dichiara di conoscere la SLA sa che colpisce gli adulti, che non è necessariamente ereditaria (41%), che non è curabile ed è degenerativa (74%), ci sono tuttavia delle informazioni diffuse che non corrispondono alla realtà: ad esempio il 55% degli intervistati ritiene che la SLA abbia un lento decorso;
- *la percezione della gravità della malattia* - i dati rilevano come in linea generale la SLA venga considerata una malattia molto grave: in una scala da 1 a 10, un punteggio di 9,49 viene attribuito alla SLA, seguono Leucemia (9,18), Distrofia muscolare (9,14), SMA (9,06) e Meningite (8,48);
- *il comportamento nei confronti della donazione* - la ricerca fa emergere la propensione virtuosa degli italiani a donare: nel corso degli ultimi 12 mesi, infatti, più di un italiano su tre dichiara di aver fatto una donazione. Si parla di oltre 20 milioni di persone; di queste, ben il 58% ha donato a favore della ricerca medica. Tuttavia, chiamati a rispondere sulla disponibilità a donare nei prossimi mesi, il 29% degli italiani ha dichiarato "non so se farò una donazione", l'11% dice che probabilmente non farà una donazione e il 10% è sicuro che non donerà. Se si approfondisce il dato, emerge che per il 38% l'ostacolo principale è la mancanza di fiducia sull'utilizzo dei fondi, per il 31% non vi è trasparenza, mentre per il 30% ci sono delle oggettive difficoltà economiche.

Un ulteriore aspetto interessante della ricerca è stata la lettura del tema in oggetto, attraverso l'osservazione delle discussioni sul web: l'analisi della percezione della disabilità in rete si è compiuta attraverso uno strumento di ascolto del passaparola digitale (NMIncite), che raccoglie e analizza oltre 180 milioni di siti/web/forum/Blog nel mondo.

Dall'analisi emerge che il tema della disabilità viene affrontato sui blog (42,4% delle discussioni), sui forum (32,7%), su Twitter (14,1%) e su Facebook (9,7%). I blog in particolare evidenziano uno specifico interesse: in un anno 22.400 blog hanno ospitato discussioni sul tema, anche se emerge una frammentazione della tipologia di notizie e commenti. I forum (circa 5.000) sono il luogo in cui si cerca sostegno affettivo e sociale, condividendo in particolare le difficoltà con chi vive la stessa esperienza. Twitter invece viene tendenzialmente utilizzato come strumento di denuncia di disservizi, non solo da giornalisti e blogger, ma anche da semplici cittadini che manifestano la loro solidarietà (es. commenti a casi di cronaca, denuncia di barriere architettoniche, appelli alle istituzioni, diffusione delle buone pratiche).

In linea generale, l'aspetto interessante che emerge dall'analisi qualitativa è la differenza

di atteggiamento da parte di chi scrive: se nelle risposte al questionario emerge una visione razionale e di distacco emotivo nei confronti della disabilità, la rete lascia spazio alle emozioni, ai vissuti anche più intimi e all'esperienza personale.

Dall'analisi degli oltre 70 mila messaggi rilevati, emerge come il web crei e diffonda non solo informazioni, ma una vera e propria "cultura sulla disabilità", talvolta una sorta di "contro-cultura": accoglie, infatti, temi diversi e inediti, questioni talvolta non convenzionali, estranee all'agenda dei media tradizionali.

Nella totalità dei messaggi analizzati, quelli delle malattie neuromuscolari emergono, nell'intero anno, in 20.000 di essi: circa il 21% è relativo alla SLA (4.398 messaggi). Per queste patologie si registra un picco di interesse in relazione ad annunci e scoperte scientifiche. I luoghi privilegiati di dibattito sono forum (40,7%) e Blog (31,7%), ma anche Twitter svolge un ruolo interessante (17%); Facebook invece si mostra meno sensibile (7,7%):

"Scoperto il gene responsabile della Sla: si studieranno anche i calciatori - E' stato scoperto di recente, un gene responsabile della Sclerosi Laterale Amiotrofica. Secondo il professor Adriano Chiò, neurologo e direttore del Centro Sla, questa scoperta, rappresenta un importante passo avanti … la causa sarebbe dunque più attribuibile ad una componente genetica che ambientale".
[Tuttoperlei.it-23/09/11]

"Scoperto il gene che causa la SLA!!!!!!! - Anche io, appena sentita la notizia, ne ho esultato con mia moglie, pensando all'amico e collega. Anche se la strada per le applicazioni pratiche è ancora lunga. Mi è venuto in mente anche un servizio di Report sull'Università a Torino e su come sono messi i loro ricercatori che sembrano essere tra i migliori in assoluto".
[Comuni.it/servizi - 22/09/11]

L'immagine che il popolo del web ha della SLA è legata alla paura, in particolare paura generata dalla difficoltà della diagnosi, al "mistero" che ancora circonda la patologia nel percepito di chi non la conosce, all'impatto invalidante che essa ha agli occhi di chi la incontra e ne sente parlare, nonché alla sofferenza psicologica che può generare. La sintesi di tale percezione negativa sta nel messaggio:

"Vuoi sapere cosa è peggio dell'HIV?
La SLA! ….Toglie la possibilità di esserci".
[tratta da forum anlaids.org – 31/01/2012]

L'ufficio stampa

L'obiettivo che l'ufficio stampa di AriSLA si è posto per il 2012 si è orientato in particolare a dare prosecuzione all'azione di accreditamento della Fondazione presso i media, attraverso:

- la valorizzazione dell'attività istituzionale di AriSLA (la promozione del Bando di Concorso per i Progetti di Ricerca, il Convegno Scientifico annuale);
- la promozione della ricerca finanziata da AriSLA, dando valore ai risultati dei suoi progetti a termine;
- la valorizzazione delle figure di riferimento della Fondazione (Presidente, Segretario Generale, Direttore Scientifico);
- lo sviluppo delle sinergie con AISLA Onlus;
- la promozione delle iniziative della Fondazione a sostegno della ricerca.

Il 2012 oltre alle iniziative sopra descritte è stato caratterizzato anche da importanti risultati scientifici prodotti dai progetti di ricerca a termine e le uscite stampa sono più che raddoppiate, registrando un incremento generale di oltre il 110%. È ad esempio più che raddoppiata la presenza sui quotidiani e sono più che triplicati i servizi televisivi. Questi dati rappresentano un importante risultato che, da un lato, riflette la qualità della ricerca scientifica finanziata da AriSLA e delle iniziative promosse dalla Fondazione, dall'altro è l'esito del lavoro di accreditamento presso i media, svolto con costanza nel corso degli ultimi tre anni. Importanti uscite sulla stampa sono state ad esempio i servizi sulle televisioni nazionali, tra cui il TG1, il TG2, gli articoli apparsi sui principali quotidianie periodici nazionali, quali ad esempio il Corriere della Sera, Repubblica o l'Espresso. Risultati significativi per una Fondazione "giovane"come AriSLA.

4

IL SOSTEGNO ALLA RICERCA: L'AZIONI DI RACCOLTA FONDI

Il sostegno alla ricerca: l'azione di raccolta fondi

Anche se il 2012 è stato un anno difficile per la raccolta fondi a causa della crisi economica che ha colpito il nostro Paese, Fondazione Arisla ha saputo perseguire con costanza l'obiettivo di incrementare il budget da mettere a disposizione della comunità scientifica. Grazie alla fondamentale collaborazione con la Fondazione Vialli e Mauro per la Ricerca e lo Sport Onlus è stato possibile nel 2012 il raggiungimento di risultati interessanti.

Si sono sviluppate diverse possibilità per permettere a chiunque di "prendere il proprio posto nella lotta contro la SLA", affiancando la Fondazione nel sostegno alle attività di ricerca contro la malattia:

Donazione liberale

Le numerose persone che hanno voluto supportare le attività di Fondazione AriSLA, hanno potuto farlo attraverso un bonifico bancario sul conto corrente intestato ad AriSLA, presso Banca Alpi Marittime (IBAN: IT53U0845001000000050112590) oppure presso Banca Prossima (IBAN: IT71E0335901600100000005190). In alternativa è stato possibile utilizzare un bollettino postale sul c/c n. 3462023, intestato a Fondazione Italiana di Ricerca per la SLA - Sclerosi Laterale Amiotrofica. *Ci fà piacere ricordare in questa occasione, Renato Castoldi che con il suo costante contributo è stato tra i primi e più assidui sostenitori del progetto AriSLA.*

5 per mille

In sede di dichiarazione dei redditi è possibile destinare il proprio 5 per mille a sostegno di Fondazione AriSLA, apponendo la propria firma nello spazio dedicato a *"Enti della ricerca scientifica e dell'università"* o *"Enti della ricerca sanitaria"* e inserendo il codice fiscale di AriSLA: 97511040152. La quota raccolta in questo esercizio è stata pari a €134.077, per un totale di 3.449 persone, ed è stata dedicata all'adozione del progetto EXOMEFALS.

Adozione di progetti

La possibilità di "adottare" un progetto vincitore del "Bando AriSLA" rappresenta una modalità efficace per orientare gli investimenti in ricerca, compiuti da soggetti terzi (aziende, associazioni, privati, enti pubblici, fondazioni, gruppi di sostegno), verso il supporto a specifici e concreti progetti, finanziati da Fondazione AriSLA, a seguito della valutazione del Comitato Scientifico Internazionale. Nel 2012 sono 6 i progetti adottati. In particolare si evidenzia l'adozione del progetto ComuniCare da parte di numerose sedi locali di AISLA Onlus, tra le quali Arezzo, Asti, Brescia, Cremona, Parma, Firenze e Varese e dei Lions di Borgomanero - Cusio.

SMS solidale

La Lega Nazionale Professionisti Serie B ha sostenuto l`iniziativa "Prendi il Tuo Posto nella Lotta contro la SLA" promossa dalla Fondazione Vialli e Mauro per la Ricerca e lo Sport Onlus. Dal 18 febbraio al 7 aprile 2012, grazie al progetto B Solidale, la Lega ha offerto la possibilità a chiunque avesse a cuore la mission della Fondazione di supportare l'iniziativa e finanziare la Ricerca sulla SLA, diffondendo la campagna sui campi di calcio durante le partite del Campionato di Serie BWIN. Dal 6 al 26 marzo, effettuando una donazione al numero 45505 -da cellulare e rete fissa, sono stati raccolti 52.943,82 euro finalizzati all'adozione del progetto ALSMNDTDP-43, grazie alla disponibilità dei gestori di telefonia.

Eventi locali

Numerose sono state le raccolte fondi spontanee sul territorio, come ad esempio la giornata di sensibilizzazione organizzata dagli studenti del Liceo Classico Romagnosi di Parma in onore della Professoressa Mazzoni o il quadrangolare di calcetto promosso dalla comunità di Castelletto Ticino (NO) in memoria dell'amico Daniele o il Concerto "Il contrabbasso e il sogno" a Turi (BA), ormai giunto alla sua terza edizione, dedicato ad Antonio da parte dei suoi amici o l'incontro con il Novara Calcio organizzato dalla Società sportiva Karate San Sui Kan o il BIG BANG MUSIC FESTIVAL di Nerviano, organizzato dall'associazione Giovaninervianesi.it.

Grandi eventi

Sotto la regia della Fondazione Vialli e Mauro sono stati organizzati eventi di risonanza nazionale, grazie ai quali, accanto all'obiettivo della raccolta fondi, è stato anche possibile far conoscere l'operato di Fondazione AriSLA.

OBBLIGAZIONI ETICHE
Banca Alpi Marittime

Grazie alla disponibilità di Banca Alpi Marittime, banca di Credito Cooperativo con sede a Carrù (CN), è stato possibile realizzare un'obbligazione etica 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 al BTP di medesima scadenza, di contribuire, senza esborso diretto, ad una buona causa, la lotta alla SLA e di godere un beneficio fiscale grazie alla deducibilità delle somme devolute.

CONCERTO SLANCIO DI VITA

Stadio Olimpico di Torino, 11 luglio 2012

Una kermesse musicale sulle ali della poesia di famosi artisti, uniti per una serata ricca di emozioni, divertimento e solidarietà.
L'evento si è avvalso dell'organizzazione generale di Lucio Presta e la produzione esecutiva della Società Arcobaleno tre ed ha visto la partecipazione speciale di: Modà, Emma, Gigi D'Alessio, Anna Tatangelo, Annalisa, Jarabe de Palo, Micaela, I Moderni, presentati da Paola Perego, Marco Berry e Angelo Baiguini.

CAMPAGNA NATALIZIA NOVA COOP

Prodotti sardi d'eccellenza al profumo di solidarietà. Una Regione per una buona ragione

L'iniziativa, promossa con il patrocinio della Regione Sardegna, ha previsto la vendita dal 7 dicembre 2012 al 6 gennaio 2013 di due confezioni di prodotti tipici che rappresentano l'eccellenza enogastronomica del territorio sardo, forniti dal Consorzio Pan Bio Sardynia. I prodotti sono stati venduti nei 16 ipermercati, 32 supermercati e 13 superstore di Nova Coop, la grande catena di distribuzione che con questa campagna, rinsalda uno dei suoi valori fondanti: la solidarietà.

TORNEI GOLF PRO-AM E BAGNAIA

7 maggio e 17 settembre 2012

Come consuetudine la Fondazione Vialli e Mauro ha organizzato l'unica PRO AM nel nostro Paese capace di far incontrare sul green fenomeni del golf, stelle del calcio e dello spettacolo e rappresentanti del mondo imprenditoriale. Nel 2012 insieme alla IX PRO AM VIALLI E MAURO GOLF CUP tenuta presso il Royal Park I Roveri di Torino è stata organizzato anche, presso il Royal Golf La Bagnaia di Siena, un altro appuntamento golfistico in formula PRO AM.
Sono state due giornate all'insegna dello sport e della solidarietà, in cui si sono affrontate diverse celebrità, tra cui Alessandro Del Piero, Johan Cruyff, Giancarlo Antognoni, Pavel Nedved, Christian Panucci, Andrea Agnelli, Claudio Amendola, Valerio Staffelli Alessandro Bonan e Marco Berry.

MILANO MARATHON CITY

15 aprile 2012

Più di ottanta corridori delle squadre targate AriSLA hanno tagliato insieme il traguardo della maratona milanese. In testa al gruppo di maratoneti in corsa, Gianluca Vialli ha spinto per gli ultimi 100 metri la carrozzina di Mario Melazzini, presidente di AriSLA che, anche se malato di SLA, non ha rinunciato a "correre" per ricordare l'importanza della ricerca. Hanno scelto di partecipare anche numerosi ricercatori AriSLA che, tolti i camici da laboratorio, hanno indossato maglietta e pantaloncini, numerosi fan di Mauro e Vialli e anche tanti familiari di malati SLA.

Studenti del Liceo Classico Statale
G. D. Romagnosi - Parma

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

5

LA GESTIONE DEI FINANZIAMENTI: IL BILANCIO

La gestione dei finanziamenti: il bilancio

Il Bilancio di AriSLA è predisposto al 31 dicembre di ogni anno, come disposto in fase costitutiva e coerentemente con il ciclo di attività.

Il Bilancio d'esercizio risulta composto dallo "Stato patrimoniale", dal "Rendiconto della gestione" (acceso ai proventi e agli oneri, a sezioni divise e contrapposte), e dai seguenti allegati: "Prospetto di movimentazione delle componenti del patrimonio netto" (Allegato 1), "Rendiconto finanziario" (Allegato 2).

I dati sono presentati in forma comparativa.

Lo "Stato patrimoniale" rappresenta le singole voci secondo il criterio espositivo della liquidità crescente.

Il "Rendiconto della gestione" acceso ai proventi ed oneri, redatto a sezioni contrapposte, informa sul modo in cui le risorse di AriSLA sono state acquisite e sono state impiegate, nel periodo, 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 accoglie l'attività svolta ai sensi delle indicazioni previste dallo Statuto. Principalmente, essa recepisce le poste da cui origina la formazione dei fondi vincolati per decisione degli organi istituzionali o anche per decisione dei soggetti erogatori, destinati ad attività di ricerca, mirata al perseguimento degli obiettivi istituzionali.

Accoglie altresì gli oneri operativi sostenuti per favorire le attività più strettamente collegate alla ricerca; accoglie altresì gli oneri di funzionamento dell'ufficio scientifico.

Con riferimento ai proventi, gli stessi possono accogliere il valore delle rettifiche operate dagli organi deliberativi di AriSLA, in relazione ad assegnazioni di fondi accantonati per la ricerca, per decadenza di termini o altre cause interruttive.

Area delle attività promozionali e di raccolta fondi: è l'area che accoglie gli oneri e i proventi relativi all'organizzazione e alla promozione da parte di AriSLA degli eventi connessi alle attività di raccolta fondi, inclusi gli eventi connessi a campagne pubbliche di sensibilizzazione.

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 strumentali all'attività di AriSLA.

Area delle attività di natura straordinaria: è l'area che accoglie gli oneri e i proventi a carattere straordinario, incluso, ove applicabili, le "rinunce" operate spontaneamente dai ricercatori a progetti finanziati, 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 accoglie le poste, principalmente oneri, di 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, facente 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	Totale	Percent
Quota Soci Fondatori	2.000.000	1.000.000	1.000.000	1.000.000	5.000.000	72%
Fondi raccolti	236.000	234.000	873.000	590.358	1.933.358	28%
Totale proventi	2.236.000	1.234.000	1.873.000	1.590.358	6.933.358	100%
Fondo dotazione	200.000				200.000	
Spese gestione	146.000	170.000	241.000	301.160	858.160	13%
Spese comunicazione e Found Raising	47.000	131.000	185.000	167.261	530.261	8%
Spese istituzionali	102.000	223.000	248.000	206.092	779.092	12%
Progetti finanziati	1.452.300	930.658	1.197.125	968.229	4.582.925	68%
Totale	1.554.300	1.153.658	1.445.125	1.174.321	5.362.017	79%
Totale oneri					6.750.438	100%

Bilancio di gestione

Nel corso dei primi cinque anni di attività di Fondazione AriSLA sono stati raccolti fondi per un totale di 6.933.000 euro, a fronte di spese complessive di 6.750.000 euro, con 200.000 euro investiti nel fondo di dotazione (destinato a vincolo permanente verso gli scopi istituzionali di Fondazione AriSLA) e 5.360.000 euro investiti in attività istituzionali (di cui 4.582.000 euro in finanziamento diretto a progetti di ricerca).

Per quanto riguarda il bilancio 2012, l'attività istituzionale presenta 1.174.000 euro investiti pari al 71,5% del bilancio di esercizio, l'attività di raccolta fondi il 10,2% e l'attività di supporto è pari al 18,3%.

La quota di fondi raccolti nel 2012 è di 590.000 euro, pari al 37;12% del budget complessivo e al 59% della quota dei soci fondatori.

È di fondamentale importanza evidenziare che nel corso dei primi cinque anni, le donazioni in beni e servizi che, *in primis* i soci fondatori, hanno fornito a Fondazione AriSLA e che non trovano traccia nelle scritture di bilancio, hanno contribuito a determinare questi risultati.

L'azione costante, le consulenze professionali e l'impegno profuso dai membri del Consiglio di Amministrazione sono il primo e forse più importante servizio reso alla crescita della Fondazione AriSLA.

Inoltre, con Fondazione Telethon si è firmata una convenzione triennale per il supporto amministrativo, con particolare attenzione alla gestione del funzionamento, alla tenuta della contabilità e della tesoreria, agli adempimenti fiscali e contabili, alla redazione dei bilanci, alla gestione della contrattualistica e del personale. Di fondamentale importanza è risultato l'affiancamento all'implementazione del servizio della gestione diretta dei finanziamenti.

Fondazione Cariplo ha messo a disposizione di Fondazione AriSLA il proprio supporto alle fasi operative di *grant making*, supportando lo staff dell'area scientifica nei momenti di criticità. Inoltre grazie all'interessamento di Fondazione Cariplo è stato possibile individuare in Fondazione Filarete l'attuale sede.

Grazie al supporto di Associazione AISLA è stato possibile contenere le spese di affitto e le utenze e con il passaggio nella nuova sede di viale Ortles si sono condivise con l'Associazione risorse di supporto nelle attività di segreteria di organizzazione degli eventi.

Del contributo fondamentale della Fondazione Vialli e Mauro all'attività di raccolta fondi si è già ampiamente scritto, preme in questo contesto sottolineare l'attività di volontariato di Massimo Mauro nel coordinamento dell'area.

STATO PATRIMONIALE

AL 31 DICEMBRE 2012 (comparazione con il 2011)

	31-Dec-12	31-Dec-11
ATTIVO		
A) CREDITI VS ASSOCIATI PER VERSAMENTO QUOTE	0	
B) IMMOBILIZZAZIONI		
I) - Immobilizzazioni immateriali		
3) Diritti di brevetto industriale e diritti di utilizzazione delle opere dell'ingegno	0	0
Totale	0	0
3) Altri beni	33.804	55.440
Totale	**33.804**	**55.440**
C) ATTIVO CIRCOLANTE		
II) - Crediti, con separata indicazione, per ciascuna voce dei crediti degli importi esigibili entro l'esercizio successivo		
3) Verso enti collegati	400.000	400.000
4) Verso altri	305.325	426.704
Totale	**705.325**	**826.704**
III) - Attività finanziarie che non costituiscono immobilizzazioni		
2) Altri titoli	0	196.340
Totale	0	196.340
IV) - Disponibilità liquide		
1) Depositi bancari e postali	2.828.415	2.401.655
3) Denaro e valori in cassa	68	439
Totale	**2.828.483**	**2.402.094**
D) RATEI E RISCONTI ATTIVI	32.440	382
TOTALE ATTIVO	**3.600.052**	**3.480.960**

STATO PATRIMONIALE

AL 31 DICEMBRE 2012 (comparazione con il 2011)

		31-Dec-12	31-Dec-11
PASSIVO			
A) PATRIMONIO NETTO			
I) - Patrimonio libero			
1) Risultato della gestione esercizio in corso		-56.354	-10.659
2) Risultato gestionale da esercizi precedenti		31.508	42.168
	Totale	**-24.846**	**31.509**
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	92.787
2) Fondi vincolati per decisione degli organi istituzionali, a ricerca esterna		3.203.510	3.022.742
	Totale	**3.221.663**	**3.115.529**
B) FONDI PER RISCHI ED ONERI			
3) Fondo accantonamento oneri futuri		0	0
C) TRATTAMENTO DI FINE RAPPORTO DI LAVORO SUBORDINATO		6.136	621
5) debiti verso fornitori		184.356	125.307
6) debiti tributari		3.010	6.881
7) debiti verso istituti di previdenza e sicurezza sociale		4.771	1.113
8) altri debiti		4.962	0
	Totale	197.099	133.301
E) RATEI E RISCONTI PASSIVI		0	
	TOTALE PASSIVO	**3.600.052**	**3.480.960**

RENDICONTO DELLA GESTIONE A PROVENTI E ONERI

SEZIONI DIVISE E CONTRAPPOSTE AL 31 DICEMBRE 2012 (UNITA' DI EURO)
comparazione con il 2011

		31-Dec-12	31-Dec-11
ONERI			
1) Oneri da attività istituzionali			
1.1.1) delibere ricerca esterna		893.595	1.197.125
1.1.2) utilizzo fondo oneri futuri		0	0
	Totale	**893.595**	**1.197.125**
1.2) Oneri di ricerca interna			
1.2.1) spese di struttura		15.652	2.204
1.2.2) servizi		54.843	32.409
1.2.4) personale		4.139	0
	Totale	**74.634**	**34.613**
1.3) Oneri operativi su attività istituzionali			
1.3.1) spese di struttura		4.792	3.037
1.3.2) servizi		153.121	184.636
1.3.4) personale		48.179	25.801
	Totale	**206.092**	**213.474**
2) Oneri promozionali e di raccolta fondi			
2.1) spese di struttura		2.169	1.013
2.2) servizi		78.143	117.577
2.4) personale		86.949	66.611
	Totale	**167.261**	**185.201**
4) Oneri finanziari e patrimoniali			
4.1) Da operazioni bancarie e postali		887	764
4.2) Da altre attività		0	10.332
	Totale	**887**	**11.086**
5.1) Da attività finanziarie		28	54
5.3) Da altre attività		3.055	1.056
	Totale	**3.083**	**1.110**
6.1) spese di struttura		2.999	5.219
6.2) servizi		179.609	186.220
6.3) godimento beni di terzi		26.554	0
6.4) personale		57.317	12.101
6.5) ammortamenti		26.173	32.465
6.6) oneri diversi di gestione		8.508	5.231
	Totale	**301.160**	**241.236**
	TOTALE ONERI	**1.646.712**	**1.883.845**

		31-Dec-12	31-Dec-11
PROVENTI			
1) Proventi da attività istituzionali			
1.1) contributi da fondatori		1.000.000	1.000.000
1.2) contributi vincolati ad attività istituzionale		74.634	34.613
1.3) rettifiche a delibera ricerca esterna		36.567	0
	Totale	**1.111.201**	**1.034.613**
2) Proventi da raccolta fondi			
2.1) sottoscrizioni bancarie e postali		159.596	258.288
2.2) contributi diretti ricerca		115.244	458.613
2.3) 5 per mille		134.075	95.673
	Totale	**408.915**	**812.574**
4) Proventi finanziari e patrimoniali			
4.1) Da depositi bancari e postali		62.364	1.734
4.2) Da altre attività		6.878	24.265
	Totale	**69.242**	**25.999**
5) Proventi straordinari			
5.1) Da attività finanziarie		44	0
5.3) Da altre attività		956	0
	Totale	**1.000**	**0**
7) Altri proventi			
	Totale	**0**	**0**
TOTALE PROVENTI		**1.590.358**	**1.873.186**
Avanzo gestionale		-56.354	-10.659

PROSPETTO DI MOVIMENTAZIONE DELLE COMPONENTI DEL PATRIMONIO NETTO AL 31 DICEMBRE 2012 (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 2011	200.000	0	92.787	92.787	3.022.743	0	3.022.743	31.508	3.347.038
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	-74.634	-74.634	0	0	0	0	-74.634
Avanzo/(Disavanzo) di gestione	0	0	0	0	0	0	0	-56.354	-56.354
Rettifiche a delibere	0	0	0	0	-36.567	0	-36.567	0	-36.567
Delibere del periodo	0	0	0	0	893.595	0	893.595	0	893.595
Erogazioni/utilizzi del periodo	0	0	0	0	-676.261	0	-676.261	0	-676.261
Situazione al 31 dicembre 2012	200.000	0	18.153	18.153	3.203.510	0	3.203.510	-24.846	3.396.817

RENDICONTO FINANZIARIO

AL 31 DICEMBRE 2012 (MIGLIAIA DI EURO)

	2012	2011
A) CASH FLOW DELL'ATTIVITA' OPERATIVA		
Fondi raccolti	487	517
Incassi per contributi vincolati e adozioni	39	0
Incassi da fondatori	1.000	1.400
Interessi e proventi bancari e su titoli netti	68	15
Stipendi	-173	-94
Pagamenti a fornitori e altri pagamenti	-435	-480
Totale cash flow netto da attività operativa	**986**	**1.358**
B) CASH FLOW DELL'ATTIVITA' DI INVESTIMENTO		
Acquisto/dismissione immobilizzazioni	-5	15
Acquisto titoli	0	-1.995
Dismissione titoli	196	2.689
Totale cash flow netto dell'attività di investimento	**191**	**709**
C) CASH FLOW DALL'ATTIVITA' DI EROGAZIONE		
Erogazioni da fondi vincolati	-75	
Erogazioni da fondi deliberati alla ricerca esterna	-676	-339
Erogazioni da fondi deliberati alla ricerca interna	0	-35
Cash flow netto dall'attività di erogazione	-751	-374
D) CASH FLOW GENERATO (ASSORBITO) NELL'ESERCIZIO D=(A+B+C)	426	1.693
DISPONIBILITA' LIQUIDE ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO	2.402	709
DISPONIBILITA' LIQUIDE ALLA FINE DELL'ESERCIZIO	2.828	2.402
(DIMINUZIONE) / INCREMENTO DELLA LIQUIDITA'	426	1.693

6

I PROGETTI FINANZIATI

Febo Cincotti

CALL FOR PROJECT 2009

BRINDISYS

Sistemi di interfaccia cervello-computer per il supporto dell'autonomia in individui in stato di Locked-In

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 ha l'obiettivo di sviluppare un dispositivo interfaccia cervello-computer, che permetta una maggiore autonomia dei pazienti affetti da gravi problemi motori. Scopo di Brindisys è lo sviluppo e la validazione di un sistema di ausilio volto a preservare la comunicazione di una persona che perda progressivamente le sue capacità motorie, per mezzo di un'interfaccia utente che impieghi efficacemente le funzioni residue. Nell'interfaccia utente verrà integrata un'interfaccia cervello-computer che, anche in assenza di contrazione muscolare, permetterà all'utente di adoperare il sistema.

IMPATTO SULLA MALATTIA

Il progetto prevede lo sviluppo e la verifica, direttamente nel contesto domiciliare dei pazienti, di un sistema prototipo semplice, accessibile, personalizzabile ed evolutivo, calibrabile sulle capacità residue di ogni paziente. Tale ausilio promette un notevole impatto sull'autonomia e sulle capacità di comunicazione del paziente con un conseguente miglioramento della condizione di vita generale, sia del degente, sia della famiglia e dei "care-giver".

OBIETTIVI INTERMEDI RAGGIUNTI

Il progetto Brindisys ha sviluppato il sistema di ausilio che consiste in un dispositivo composto da due moduli principali.

1. L'intelligenza del sistema è fornita da un tablet: tramite un'interfaccia accessibile l'utente può accedere alle funzioni di comunicazione (scritta e con sintesi vocale) o di controllo dei dispositivi domotici (luci, TV, letto motorizzato, etc). L'interfaccia con cui le scelte sono presentate è stata studiata per la massima accessibilità. L'utente può interagire col sistema utilizzando il touch screen, oppure servendosi di altri dispositivi di input (joystick, bottoni, microswitch) più adatti all'uso, in presenza di deficit di forza.
2. Il secondo modulo è un'interfaccia cervello-computer (Brain Computer Interface, BCI), ossia un apparato per rilevare i comandi dell'utente direttamente dall'attività del cervello, senza far uso di alcun muscolo. A sua volta il BCI include: (i) una cuffia di elettrodi che raccolgono i segnali elettrici generati dal cervello; (ii) un dispositivo indossabile, con certificazione di dispositivo elettromedicale, per l'amplificazione dei segnali elettrici e la loro conversione per la successiva elaborazione digitale; (iii) un piccolo dispositivo hardware realizzato con elettronica dedicata che esegue le elaborazioni del BCI, e che comunica la scelta dell'utente al tablet. Il modulo BCI è leggero ed è interamente indossabile. È stato deciso l'inserimento del prototipo Brindisys nel testing per domotica ("Easy Home" di Fondazione Santa Lucia) e al tempo stesso sono stati definiti i criteri di inclusione nel gruppo sperimentale.

Dopo la determinazione delle caratteristiche concernenti l'interazione dell'utente con il primo prototipo è stato definito il protocollo sperimentale per valutare l'efficacia e la fruibilità del sistema. Il prototipo è stato valutato in un primo esperimento che ha coinvolto 8 pazienti affetti da SLA. Gli utenti sono stati invitati a visitare l'ambiente domotico per la sperimentazione, e su più sessioni hanno familiarizzato con la funzionalità del sistema e le diverse modalità di accesso, tra cui il BCI. Sono stati raccolti dati per la valutazione neuropsicologica.

Un secondo prototipo sarà sviluppato tenendo in considerazione l'esito della prima validazione da parte degli utenti.

ADOZIONE

Aisla Onlus - 100.000 euro.

PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE

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: 1,409
2. Eye-gaze independent EEG-based brain-computer interfaces for communication
   A. Riccio, D. Mattia, L. Simione, M. Olivetti and F. Cincotti
   J Neural Eng. 2012 Aug;9(4):045001. IF: 3,837
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: 3,837

Giancarlo Comi

CALL FOR PROJECT 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 - Massimo Corbo, NEuroMuscular Omnicentre (NEMO), Fondazione Serena, Milano

Partner 3 - Gianni Sorarù, Universita' degli Studi di Padova, Azienda Ospedaliera di Padova, Dipartimento di Neuroscienze

VALORE DEL PROGETTO

53.050 euro

AMBITO DI RICERCA

Ricerca clinica - Full Grant

DURATA

Dal 01/01/2010 al 31/12/2013 - 36 mesi

OBIETTIVI DEL PROGETTO

Il 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. Nella SLA, nonché in altre malattie simili quali la Sclerosi Laterale Primaria, la spasticità rappresenta uno dei sintomi che maggiormente influenza 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 una perdita di tono muscolare ed effetti collaterali spesso importanti.

IMPATTO SULLA MALATTIA

Il trattamento con 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, neuroproteina e di stimolazione dell'appetito.

OBIETTIVI INTERMEDI RAGGIUNTI

Il progetto ha ottenuto l'approvazione del protocollo da parte dei Comitati Etici delle quattro sedi in cui verrà attivato. Il farmaco, dopo alcuni iniziali problemi con le autorizzazioni all'importazione, è arrivato sia al centro coordinatore che nelle altre sedi. E' ora in corso la fase di reclutamento dei pazienti che inizieranno il trial a partire dalla prima visita.

ADOZIONE

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

Nadia D'Ambrosi

CALL FOR PROJECT 2009

PRALS

Il recettore P2X7 nella Sclerosi Laterale Amiotrofica

PRINCIPAL INVESTIGATOR

Nadia D'Ambrosi

Istituto di 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

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

OBIETTIVI DEL PROGETTO

Il progetto si propone 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 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 all'attivazione delle cellule microgliali e una sua sovra-espressione 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 nei modelli SLA.

IMPATTO SULLA MALATTIA

La prova di efficacia di un trattamento farmacologico e genetico volto a bloccare il recettore P2X7, permetterebbe di chiarire l'importanza di questo meccanismo nel modificare la progressione della malattia. Si potrebbero altresì identificare nuovi target ed agenti con potenziale terapeutico. In questo modo i risultati dello studio sarebbero immediatamente trasferibili per lo sviluppo di nuovi approcci terapeutici.

OBIETTIVI INTERMEDI RAGGIUNTI

Il gruppo di ricerca ha analizzato 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 l'effettiva capacità di questo antagonista di superare la barriera ematoencefalica per raggiungere le aree dove il recettore P2X7 è effettivamente localizzato per i successivi esperimenti "in vivo", nel modello murino. E' stata generata una colonia murina, che esprime la proteina SOD1 mutata e la metà del normale quantitativo del recettore P2X7: questa condizione sembrerebbe aumentare la sopravvivenza dei topi femmina di circa il 6%. 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.

ADOZIONE

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

PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE

1. 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 [Epub 2012 Jun 15]. IF: 3,663
2. Mitochondrial dysfunction in ALS
   Cozzolino M, Carrì MT
   Prog Neurobiol. 2012 May; 97(2):54-66. IF: 8,874
3. 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
4. ALS: focus on purinergic signalling
   Volonté C, Apolloni S, Carrì MT, D'Ambrosi N
   Pharmacol Ther. 2011; 132:111-22. IF: 8,562
5. 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
6. SOD1 and mitochondria in ALS: a dangerous liaison
   Carrì MT, Cozzolino M
   Bioenerg Biomembr. 2011; 43:593-9. IF: 2,813

Fabian Feiguin

CALL FOR PROJECT 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), Trieste

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

Il progetto di ricerca si propone di chiarire il ruolo fisiologico di TDP-43 in vivo ed i meccanismi che conducono alla neurodegenerazione. TDP-43 è una proteina che si lega all'RNA, evolutivamente conservata ed attiva in diversi processi cellulari, come la trascrizione, lo splicing, la stabilità e il trasporto dell'mRNA. Recentemente, TDP-43 è stata identificata anche come la principale componente delle inclusioni intracellulari che si ritrovano nei tessuti neuronali di pazienti affetti da Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA). Alla luce di questi presupposti, il gruppo del Dr. Feiguin ha generato diversi modelli, utilizzando il moscerino della frutta o Drosophila, creando mosche transgeniche che esprimono la proteina TDP-43 umana. Questi modelli di Drosophila mostrano che la mancanza di funzionalità di TDP-43, in assenza di aggregati proteici, produce un fenotipo paralitico con alterati comportamenti locomotori, una ridotta sopravvivenza e terminali presinaptici atrofici in corrispondenza delle giunzioni neuromuscolari. In particolare, la ri-espressione della proteina TDP-43 umana nei 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.

OBIETTIVI INTERMEDI RAGGIUNTI

Per lo studio dei geni e dei possibili meccanismi coinvolti nella patogenesi delle malattie neurodegenerative, il laboratorio si sta avvalendo dell'utilizzo della Drosophila Melanogaster, un modello animale per il quale è stato sviluppato un vasto numero di sofisticati strumenti genetici che permettono di sviluppare ricerche ad alto livello.

Recentemente il laboratorio si è focalizzato sullo studio del possibile meccanismo che provoca il fenotipo patologico nel moscerino mutante. E' stato condotto uno screening di diversi fattori notoriamente coinvolti nella formazione delle sinapsi e nel corretto sviluppo dei bottoni sinaptici.

L'obiettivo dei ricercatori è quello di determinare se i fenotipi alterati derivino da problemi nella funzionalità di TDP-43 già durante il differenziamento motoneuronale o solo nelle fasi mature e di definire i tempi di espressione di TDP-43 e l'impatto sul movimento della mosca e sulla formazione della giunzione neuromuscolare in vivo. L'analisi ha dimostrato un'emivita di TDP-43 molto breve, indicando che questa proteina è richiesta permanentemente nel sistema nervoso per determinare l'organizzazione funzionale dei motoneuroni e delle connessioni sinaptiche.

Inoltre sono stati valutati i fenotipi indotti dalla soppressione acuta di TDP-43 nei neuroni già completamente differenziati e in mosche adulte. Queste mosche hanno mostrato evidenti problemi locomotori quasi immediatamente, a dimostrazione che la soppressione acuta della TDP-43 in mosche adulte è sufficiente per indurre alterazioni neurologiche nei comportamenti locomotori. Inoltre, la sopravvivenza è apparsa seriamente compromessa. Infine i ricercatori hanno studiato se i fenotipi privi di TDP-43 possono essere annullati tramite l'espressione della proteina transgenica nei tessuti adulti. I risultati ottenuti hanno dimostrato che una ripresa funzionale tardiva dell'attività neuronale è possibile in mosche prive di TDP-43.

ADOZIONE

Fondazione Vialli e Mauro per la Ricerca e lo Sport Onlus - 52.944 euro

PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE

1. Alterations in phosphatidylethanolamine levels affect the generation of Aß
   Nesic I, Guix FX, Vennekens K, Michaki V, Van Veldhoven PP, Feiguin F, De Strooper B, Dotti CG, Wahle T
   Aging Cell. 2012 Feb;11(1):63-72. IF: 6,265
2. Down-regulation of the ATP-binding cassette transporter 2 (Abca2) reduces amyloid-ß production by altering Nicastrin maturation and intracellular localization
   Michaki V, Guix FX, Vennekens K, Munck S, Dingwall C, Davis JB, Townsend DM, Tew KD, Feiguin F, De Strooper B, Dotti CG, Wahle T
   J Biol Chem. 2012 Jan 6;287(2):1100-11. IF: 4,773
3. TDP-43 regulates Drosophila neuromuscular junctions growth by modulating Futsch/MAP1B levels and synaptic microtubules organization
   Godena VK, Romano G, Romano M, Appocher C, Klima R, Buratti E, Baralle FE, Feiguin F.
   PLoS One. 2011 Mar 11;6(3):e17808. IF: 4,092
4. Drosophila Answers to TDP-43 Proteinopathies
   Romano M, Feiguin F, Buratti E
   J Amino Acids. 2012;2012:356081. IF: 3,248

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"

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

Il presente studio ha lo scopo di valutare la sicurezza e la tollerabilità dell'Eritropoietina ricombinante (rhEPO) fornita a tre diversi dosaggi per via subcutanea e intravenosa a 50 pazienti affetti da Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA). L'EPO è un fattore trofico multifunzionale che in alcuni studi pre-clinici 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 (EPC) e la regolazione della produzione di fattori trofici come il VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) e NO (Ossido Nitrico). La capacità di rallentare la progressione della SLA è stata suggerita da un recente studio pilota eseguito dal gruppo del dr. Lauria su 23 pazienti. Nel presente progetto saranno valutati la sicurezza e 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. I dati sui livelli di VEGF e NO potranno dare informazioni sull'efficacia biologica e sul dosaggio ottimale di rhEPO. Inoltre sarà valutata la capacità della rhEPO di attraversare la barriera emato-encefalica nei pazienti SLA e la sua biodisponibilità.

IMPATTO SULLA MALATTIA

L'impatto atteso dello studio comprende il trasferimento dell'uso di rhEPO nella terapia dei pazienti SLA e contemporaneamente la definizione di nuovi biomarcatori utili per il monitoraggio della progressione della terapia e la valutazione del trattamento. Anche se lo scopo del presente progetto non è quello di determinare l'efficacia del farmaco, i risultati ottenuti potranno fornire informazioni per gli studi clinici di fase III e promuovere la partecipazione di aziende farmaceutiche nello sviluppo del farmaco.

OBIETTIVI INTERMEDI RAGGIUNTI

Lo studio ha ottenuto l'approvazione da parte dei Comitati Etici. I primi 15 pazienti, reclutati e già sottoposti alle analisi ematiche di screening ed al prelievo del liquor, hanno avviato il trattamento sperimentale.

50 pazienti sono stati sottoposti a screening tra dicembre 2011 e giugno 2012. 24 non sono stati inclusi per i seguenti motivi: mancato rispetto dei criteri di inclusione, ripensamento, morte, occorrenza di complicanze mediche, altre diagnosi, altri motivi. 8 pazienti hanno test di laboratorio ancora in corso; 18 pazienti sono rientrati nei criteri di inclusione,12 dei quali hanno iniziato il trattamento, mentre 6 sono in attesa della prima somministrazione.

Attualmente nei pazienti trattati, non ci sono stati eventi avversi significativi o violazioni di protocollo. Campioni di liquor ed ematici di 15 pazienti non inclusi nel trattamento attivo sono stati già raccolti.

ADOZIONE

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

Giacomo Comi

CALL FOR PROJECT 2010

IPSALS

Cellule staminali neurali derivate da iPS 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

Il progetto si propone di sviluppare una possibile strategia terapeutica per la Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) basata sull'utilizzo di Cellule Staminali Neurali (NSC) umane derivate da cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC) riprogrammate da fibroblasti cutanei e di testarne l'efficacia in modelli murini di SLA.Le iPSC sono cellule staminali pluripotenti, derivate

dallariprogrammazionedicellule somatiche adulte, come i fibroblasti della cute, mediante l'espressione di particolari geni associati alla staminalità.

In questo progetto saranno generate linee iPSC da pazienti affetti da SLA per creare modelli sperimentali in vitro di malattia, utilizzabili sia per lo screening di nuovi farmaci che per eventuali strategie di trapianto con cellule autologhe.

IMPATTO SULLA MALATTIA

Questo lavoro contribuirà allo sviluppo di nuovi approcci terapeutici per il trattamento della SLA e di altre malattie del motoneurone. Oltre che per lo sviluppo di protocolli di generazione di cellule trapiantabili e per l'ottimizzazione delle tecniche di trapianto, le cellule derivate dai pazienti saranno testate come possibile sorgente per trapianti autologhi e come modello in vitro di malattia per studi di base e screening molecolari preclinici.

OBIETTIVI INTERMEDI RAGGIUNTI

Il gruppo di ricerca ha differenziato cellule staminali neuronali (NSC) partendo da cellule staminali pluripotenti indotte e successivamente selezionato una popolazione omogenea di NSC, mediante FACS, in modo da ottenere una popolazione cellulare con caratteristiche vantaggiose per il loro impiego nel trapianto, quali la capacità di migrazione e attecchimento nel tessuto ricevente. Queste cellule sono state caratterizzate per la loro capacità di autorinnovamento e multipotenza. E' stato inoltre testato se le iPSC e le NSC da esse derivate fossero in grado di differenziare in motoneuroni, le cellule colpite dalla malattia. Per il differenziamento è stato utilizzato un metodo già descritto in letteratura per le cellule staminali murine e umane (Li et al., 2007, Dimos et al., 2008; Ebert et al., 2008). E' stato effettivamente dimostrato che sia le iPS che le NSC sono in grado di dare origine efficacemente a motoneuroni maturi e funzionali. I motoneuroni ottenuti sono stati caratterizzati per quanto riguarda l'espressione genica, proteica e fenotipica. La fase successiva del progetto sarà il trapianto delle NSC, derivate da iPSC, in un modello murino di SLA.

PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE

1. 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: 6,570
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. 2012 Oct 3. [Epub ahead of print] IF: 1,524

Angelo Poletti

CALL FOR PROJECT 2011

ALS_HSPB8

Sovra-regolazione di HSPB8 come potenziale approccio terapeutico nella SLA familiare e sporadica

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

Il progetto di ricerca di base si propone di chiarire come l'autofagia, il processo cellulare che consente alle cellule di riciclare il proprio contenuto e di rimuovere in modo selettivo mitocondri e altri organelli danneggiati, e la degradazione mediata dalla proteina HSPB8, vengano alterati dalla presenza di proteine aggregate o non correttamente ripiegate (misfolded). HSPB8 è una proteina detta chaperone (accompagnatrice) cioè in grado di riconoscere e legare le proteine misfolded prevenendone l'aggregazione, facilitandone la degradazione ed esercitando così un'azione protettiva. È stato visto, infatti, che la sovra-espressione di HSPB8 previene l'aggregazione delle proteine mutate SOD1 e TDP-43, associate con le forme sporadiche e familiari di Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA), aumentandone la degradazione tramite autofagia. Il progetto ha l'obiettivo di verificare se e come HSPB8 può avere un'azione protettiva nella SLA, cercando dapprima in un modello cellulare di individuare i siti specifici di azione di HSPB8 per la promozione/rispristino dell'eliminazione degli aggregati proteici e successivamente testando l'effetto protettivo anche in modelli SLA di Drosophila. Sarà inoltre avviata la ricerca di un induttore della proteina HSPB8 clinicamente applicabile, nel modello cellulare e l'eventuale composto sarà poi testato anche su modelli murini di malattia.

IMPATTO SULLA MALATTIA

Il progetto si propone di effettuare uno screening dei possibili composti attivi in grado di indurre l'espressione di HSPB8 che potranno in futuro essere utilizzati per rallentare la progressione della malattia. Nel complesso verrà chiarito se la proteina HSPB8 possa rappresentare un nuovo e promettente approccio per la cura della SLA e si farà luce su nuovi meccanismi patogenetici che coinvolgono l'autofagia e la degradazione proteica.

Luca Muzio

CALL FOR PROJECT 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

Il progetto pilota di ricerca di base si propone di studiare in vitro la complessa interazione tra cellule gliali e neuroni 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. Le interazioni tra le

cellule delle glia e i neuroni rappresentano un aspetto critico per il mantenimento dell'omeostasi neuronale. Infatti la complessa attività elettrica di un network neuronale è regolata da cellule gliali mediante la secrezione di fattori solubili. In questa proposta progettuale verrà 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 esprimenti i geni SOD1 e TDP-43 mutati nella Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA);
2. determinare 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 potrebbe fornire nuovi dettagli riguardanti il ruolo delle cellule gliali nella degenerazione neuronale tipica della SLA. Inoltre i proponenti valideranno la piattaforma MEA che potrà essere utilizzata in futuro per screening farmacologici, in particolare quando in una seconda fase dei drug screening sono necessarie colture cellulari primarie.

Valentina Bonetto

CALL FOR PROJECT 2011

eCypALS

La Ciclofillina A 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

Il progetto di ricerca si propone di testare nuovi approcci terapeutici basati sulla modulazione della funzione extracellulare della ciclofillina A (CypA) in vitro e in vivo, su modelli animali di Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA). Questa proteina è conosciuta soprattutto perché è responsabile

dell'effetto immunosoppressivo del farmaco Ciclosporina (CsA). Con questo studio i proponenti vogliono confermare alcuni loro dati preliminari promettenti che suggeriscono che CypA in modelli animali di SLA 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. In lavori precedenti CypA è stata trovata maggiormente espressa nelle cellule del sangue di pazienti affetti da SLA sporadica e ratti transgenici SOD1G93A, e accumulata in aggregati insolubili nel midollo spinale di topi transgenici SOD1G93A e pazienti SLA.

IMPATTO SULLA MALATTIA

CypA, essendo un marcatore di malattia sia in modelli animali di SLA che nei pazienti, potrebbe rivelare meccanismi patogenetici coinvolti sia nelle forme sporadiche che familiari di SLA. I risultati ottenuti nel modello animale potrebbero quindi essere trasferiti all'uomo e accelerare lo sviluppo di terapie efficaci per la malattia.

OBIETTIVI INTERMEDI RAGGIUNTI

Dopo aver messo a punto le co-colture di astrociti e neuroni spinali di topi SOD1G93A, sono state testate le seguenti molecole:

- anticorpo anti CD147;
- analoghi di CSA.

L'obiettivo è stato quello di verificare quali tra queste molecole fosse la più promettente da testare in vivo in modelli di topi transgenici SOD1G93A e a quale concentrazione. Trattamenti cronici con l'anticorpo anti-CD147 sono risultati tossici per il motoneurone in vitro, perciò non si è ulteriormente considerato quest'approccio per i successivi trattamenti farmacologici in vivo.

Sono quasi conclusi gli esperimenti con gli analoghi di CsA e la selezione del miglior candidato verrà presa sulla base di questi dati.

Alberto Chiarugi

CALL FOR PROJECT 2011

HDACALS-2

Isoforme selettive degli inibitori delle deacetilasi in modelli sperimentali di SLA: effetti terapeutici e molecolari

PRINCIPAL INVESTIGATOR

Alberto Chiarugi

Dipartimento di Preclinica e Clinica Farmacologica, 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

Il progetto di ricerca di base si propone di utilizzare inibitori selettivi di differenti isoforme dell'enzima istone deacetilasi (sHDACi) per modulare alcuni processi epigenetici, in modo da poter comprendere i meccanismi molecolari alla base della patogenesi della Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) e la

rilevanza dei diversi sHDACi nelle terapia.

Gli HDACi sono un gruppo di molecole in grado di inibire gli enzimi responsabili della de-acetilazione del DNA fenomeno che promuove la trascrizione genica. E' interessante notare come diminuiti livelli di acetilazione istonica siano riscontrati nei motoneuroni in degenerazione in un classico modello animale di SLA (topi transgenici SOD1G93A). In linea con questo, è stato dimostrato come l'aumento dei livelli di acetilazione indotto da HDACi produca effetti neuroprotettivi in topi SOD1G93A.

Recenti scoperte non confermano tuttavia gli effetti di HDACi sulla sopravvivenza di topi affetti da SLA. Questi risultati negativi potrebbero essere correlati alla scarsa potenza e all'insufficiente specificità degli HDACi finora utilizzati.

L'obiettivo della proposta progettuale è di analizzare gli effetti di HDACi più potenti e selettivi nella regolazione di geni rilevanti per la patogenesi della SLA e di indagare sul loro potenziale terapeutico.

IMPATTO SULLA MALATTIA

I risultati che si otterranno con il presente progetto potrebbero potenzialmente essere trasferiti alla clinica e condurre allo sviluppo di una nuova terapia farmacologica che, partendo da studi di epigenetica, arrivi a rallentare la progressione della malattia. I composti che saranno utilizzati sono stati sviluppati e sottoposti a screening da Italfarmaco SPA.

Caterina Bendotti

CALL FOR PROJECT 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

AMBITO DI RICERCA

Ricerca traslazionale - Full Grant

DURATA

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

OBIETTIVI DEL PROGETTO

Il progetto di ricerca traslazionale si propone di capire il ruolo della chemochina CCL2, nella patogenesi e nella progressione della malattia in modelli animali e nei pazienti con Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA). Il progetto si basa sull'ipotesi che un aumento precoce dell'espressione di CCL2/MCP-1 osservato nel midollo spinale dei topi e presumibilmente dei pazienti SLA, possa attrarre monociti e linfociti dal sangue in grado di esercitare un potenziale effetto protettivo sui motoneuroni danneggiati. Tuttavia, poiché il recettore di CCL2, CCR2, è meno espresso nei monociti dei topi SOD1G93A, un modello di SLA familiare analogamente a quanto accade nei pazienti con SLA sporadica, questo farebbe ipotizzare un ridotto reclutamento di queste cellule nel tessuto nervoso danneggiato. Lo scopo del progetto è quindi di comprendere il ruolo dell'asse CCL2/CCR2 nell'induzione e nel mantenimento della risposta immunitaria nella SLA.

In particolare si vuole determinare se la minore espressione di CCR2 nei monociti, che si riscontra sia nei topi SOD1G93A che nei pazienti affetti da SLA sporadica, 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, si valuterà se inducendo la sovra-espressione di CCR2 in cellule immunitarie periferiche con caratteristiche anti-infiammatorie (Treg) sia possibile migliorare la loro capacità di reclutamento nel midollo spinale dei topi SOD1G93A e 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 si prefigge lo scopo di sviluppare nuove strategie che possano rallentare la progressione della malattia e chiarire alcuni meccanismi della risposta infiammatoria legata alla SLA.

Daniela Curti

CALL FOR PROJECT 2011

SaNeT-ALS

Il recettore Sigma-1 come nuovo potenziale target terapeutico nella SLA

PRINCIPAL INVESTIGATOR

Daniela Curti

Dipartimento di Biologia e Biotecnologie "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

Il progetto pilota di ricerca di base si propone di validare il recettore Sigma 1 (S1-R) come nuovo target farmacologico coinvolto nella risposta endogena alla degenerazione motoneuronale nella Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA). S1-R è un recettore intracellulare localizzato all'interfaccia tra il reticolo endoplasmatico e il mitocondrio dove modula i flussi di calcio. S1-R può, sotto l'influsso di

diversi stimoli (condizioni stressanti, manipolazioni farmacologiche ecc.), traslocare in membrana plasmatica e coordinare l'attività di diverse proteine, inclusi canali ionici e chinasi, con effetto neuroprotettivo.

Ligandi selettivi per S1-R saranno utilizzati in esperimenti in vitro su colture cellulari per comprendere meglio i meccanismi molecolari legati all'attivazione di questo recettore. Inoltre, l'effetto neuroprotettivo di due agonisti di S1-R, fra i quali un composto di nuova sintesi, verrà testato sulla sopravvivenza, la performance motoria e la progressione della malattia in modelli murini di degenerazione motoneuronale.

IMPATTO SULLA MALATTIA

Il progetto potrebbe portare all'identificazione di un nuovo bersaglio molecolare nella SLA, quindi ad una nuova strategia terapeutica. Lo studio degli effetti biologici in vivo e in vitro dell'agonista per S1-R, recentemente sintetizzato da Simona Collina (Med. Chem. UNIPV) porterà ad una ottimizzazione della molecola per una eventuale, futura sperimentazione clinica.

OBIETTIVI INTERMEDI RAGGIUNTI

A 4 mesi dall'inizio del progetto è stato sintetizzato un nuovo ligando di S-1R, in forma racemica per la caratterizzazione chimico-fisica e per l'analisi biologica in vitro ed in vivo. La base ottenuta è stata quindi convertita nel corrispondente cloridrato, al fine di renderla solubile in acqua e quindi adatta per saggi biologici.

Sono stati inoltre effettuati studi in vitro su colture cellulari NSC-34 differenziate per analizzare la distribuzione di S-1R in condizioni fisiologiche e di stress. L'esposizione a tapsigargina (un induttore di stress del reticolo endoplasmatico, ER) per 8h e 16h provoca un aumento della colorazione di S-1R e una sua co-localizzazione con i mitocondri a livello perinucleare. L'esposizione a tapsigargina per 24h induce una notevole riorganizzazione della rete mitocondriale con un loro accumulo perinucleare. Una frazione di S-1R viene de-localizzata alla membrana plasmatica, lontano dalla rete mitocondriale.

Il trattamento con un altro agonista di S-1R, da solo o in combinazione con riluzolo, diminuisce significativamente l'attivazione delle caspasi e impedisce parzialmente la stimolazione della tapsigargina.

Sono stati inoltre iniziati i trattamenti in vivo su topi wobbler e si è scoperto che la manipolazione farmacologica con l'agonista di S-1R influisce positivamente sulla sopravvivenza dei motoneuroni e sul comportamento motorio. La somministrazione altera la distribuzione delle molecole chaperone tra i motoneuroni e le cellule gliali circostanti; diminuisce l'astrogliosi e aumenta il numero di cellule microgliali, suggerendo un coinvolgimento del recettore S-1 nel recupero dei tessuti e nella ripresa funzionale. Sebbene i meccanismi legati a S-1R e coinvolti nella neuroprotezione/immunomodulazione devono essere indagati più approfonditamente, questi risultati supportano l'utilizzo di S-1R come nuovo obiettivo terapeutico nelle malattie del motoneurone.

ADOZIONE

Nova Coop - 40.000 euro

Adriano Chiò

CALL FOR PROJECT 2011

SARDINIALS

Studio genomico della SLA in Sardegna

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

Il progetto si propone di:

1. identificare nuovi geni coinvolti nella patogenesi della SLA attraverso il sequenziamento esomico, o exome sequencing, dei casi familiari di SLA in Sardegna. L'exome sequencing è una tecnica potente utilizzata per identificare le varianti patogenetiche all'interno della collezione esistente di casi familiari, già in possesso del Consorzio;
2. 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. L'ipotesi è che l'omogeneità genetica della popolazione sarda permetta, attraverso uno studio di associazione genome-wide di 380 casi e 380 controlli appaiati, di individuare nuovi loci patogenetici;
3. stabilire un registro prospettico della popolazione sarda, secondo l'ipotesi che l'incidenza della SLA familiare sia più alta sull'isola sarda rispetto alle altre popolazioni europee.

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, non solo di quelli familiari.

ADOZIONE

Consorzio PanBio Sardinya, Nova Coop, Regione Sardegna - Raccolta Fondi in corso

FONDAZIONE SALVATORE MAUGERI
CLINICA DEL LAVORO E DELLA RIABILITAZIONE
I.R.C.C.S.

Marco Caligari

RICERCA "TOP DOWN" DI ARISLA

LABORATORIO TECNOLOGICO

Progetto ComuniCare - Comunicazione Aumentativa Alternativa per le Disabilità Motorie

PRINCIPAL INVESTIGATOR

Marco Caligari

Laboratorio Tecnologico dell'Istituto Scientifico della Fondazione Maugeri di Veruno (NO)

PARTENARIATO

Fondazione Salvatore Maugeri - Clinica del Lavoro e della Riabilitazione, I.R.C.C.S. Via Salvatore Maugeri 4, Pavia

VALORE DEL PROGETTO

112.864 euro

AMBITO DI RICERCA

Ricerca tecnologica

DURATA

Dal 01/07/2012 al 31/12/2013 - 15 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 ComuniCare ha come obiettivo lo studio e la realizzazione di software per la comunicazione alternativa, finalizzati 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, il progetto è orientato allo sviluppo di software su piattaforma ANDROID, ossia un sistema operativo open source che permette 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.

Inoltre, il progetto intende introdurre nei software tecnologie predittive con lo scopo di velocizzare la scrittura (predizione di parola, predizione di lettera successiva, predizione di sostituzione ultima battitura) e le funzioni che, nonostante ne sia stata dimostrata l'efficacia, non sono presenti in tutti gli ausili per la comunicazione dedicati ai pazienti SLA. Dal punto di vista della gestione ed utilizzo finale, i software per la comunicazione intendono essere altamente intuitivi e semplici da utilizzare, adatti a tutte le tipologie di utente/paziente.

IMPATTO SULLA MALATTIA

Attraverso l'introduzione di ausili per la comunicazione ad alta accessibilità, il progetto potrà avere 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, per un totale di 29.800 euro.

Le sedi che ad oggi hanno aderito al progetto sono: Arezzo, Asti, Brescia, Cremona, Firenze, Parma, Varese.

Fondazione AriSLA

RICERCA "TOP DOWN" DI ARISLA

ANIMAL FACILTY

Progetto Animal Facility - Gestione di un servizio di "Facility" per lo studio di protocolli terapeutici in modelli animali di malattia del motoneurone

PARTNERSHIP

ASL Milano e Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano

VALORE DEL PROGETTO

209.536 euro

AREA DI RICERCA

Ricerca Traslazionale

DURATA

Dal 01/09/2011 al 31/12/2013 - 27 mesi

OBIETTIVI DEL PROGETTO

Il progetto è iniziato nel 2011 con l'obiettivo di facilitare il raggiungimento di risultati di ricerca che possano essere rapidamente traslati ai pazienti. In particolare esso riguarda le 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 (prezzo commerciale: 264 dollari/topo transgenico);
- il bisogno di avere accesso ad un impianto che rispetti gli standard ministeriali di prestazione;
- l'importanza del 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 l'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 faciliterà l'accesso dei ricercatori ai modelli animali in grado di riprodurre diverse caratteristiche della malattia e consentirà 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.

OBIETTIVI INTERMEDI RAGGIUNTI

Nel 2012 presso la Facility sono stati organizzati e condotti gli esperimenti per i progetti SaNet-ALS, eCypALS e IMMUNALS finanziati da AriSLA mediante il Concorso per Progetti di Ricerca 2011. Per l'avanzamento dei singoli progetti si rimanda alle schede di progetto.

Monica Nizzardo

CALL FOR PROJECT 2012

ALSsiMO

L'oligomero antisenso Morpholino contro SOD1 per lo sviluppo di una terapia della 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 30/01/2014 - 12 mesi

OBIETTIVI DEL PROGETTO

Attualmente non esiste un trattamento efficace per la SLA. Un possibile approccio terapeutico è rappresentato dagli oligonucletidi antisenso (ASO) allo scopo di ridurre l'espressione delle proteine tossiche come la SOD1 mutata, e interferire con alcuni degli eventi patogenetici chiave

della SLA. La variante chimica dell'oligonucleotide antisenso fosforodiamidate morfolino (MO) è adatta a questo tipo di applicazione. MO presenta riconosciute vantaggiose proprietà utili per l'applicazione in clinica, come il forte legame con l'acido nucleico (alta efficienza), la resistenza alle nucleasi (eccellente stabilità), minimi effetti non-antisenso (sicurezza), alta solubilità acquosa (buona distribuzione) e costi di sintesi relativamente bassi. Queste caratteristiche fanno ritenere MO superiore ad altri ASO anche in assenza di studi di confronto diretto.

L'obiettivo di questo progetto traslazionale è quello di utilizzare una nuova sequenza oligomerica di MO contro il gene umano mutato SOD1 e di valutare il suo effetto terapeutico in topi transgenici SOD1G93A.

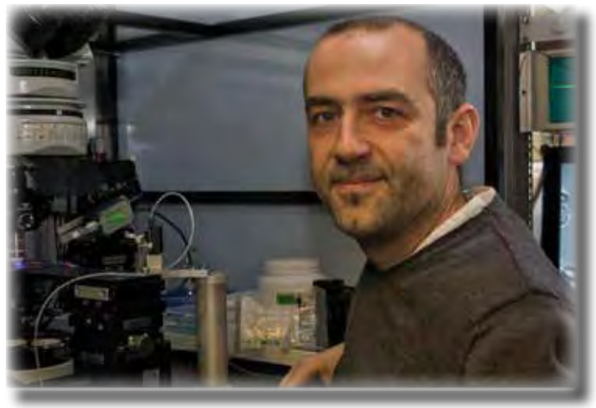
Verrà testata la somministrazione locale (intracerebroventricolare e/o intratecale) e/o sistemica (endovenosa) di MO sia come tale che in forma octa-guanidina coniugata e verrà valutata la bio-distribuzione in vivo. Si indagherà sull'effettiva capacità di MO di ridurre l'espressione di SOD1 portando ad un sostanziale miglioramento neuromuscolare e a un prolungamento della sopravvivenza. A questo scopo verranno effettuate analisi neuropatologiche dei topi transgenici SOD1 trattati, verrà fatta la conta dei motoneuroni e degli assoni e verrà valutata la fisiologia, il fenotipo e la funzione neuromuscolare degli animali trattati.

L'obiettivo finale è quello di dimostrare che la terapia con MO contro SOD1 è efficace e che questo approccio può rappresentare una possibile strategia terapeutica nell'uomo, avendo come bersaglio SOD1 o altre specifiche molecole.

IMPATTO SULLA MALATTIA

Lo scopo finale di questo progetto è di dimostrare che la terapia con MO disegnato contro la proteina mutata SOD1 è efficace e sicura. Se questa ipotesi si dimostrasse corretta questo approccio potrebbe rappresentare una possibile strategia terapeutica per la SLA, sia per i pazienti familiari portatori di una mutazione di SOD1, ma anche per quanto riguarda altre forme familiari che presentano mutazioni di altre proteine conosciute.

Verrà inoltre valutata dal gruppo di ricerca la possibilità di brevetto del protocollo.



Massimiliano Renzi

CALL FOR PROJECT 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 20/02/2013 al 27/02/2014 - 12 mesi

OBIETTIVI DEL PROGETTO

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 (MNs), registrando l'attività

elettrica su cellule di fettine di tessuto nervoso di modelli murini di SLA a diversi stadi di malattia, dai presintomatici fino allo stadio finale. I ricercatori sono riusciti ad ottenere fettine di neuroni vitali di corteccia motoria primaria (PMC) in animali più vecchi con sintomi di malattia già manifesti oltre che in animali giovani ancora asintomatici. I motoneuroni cortico spinali (CSMNs) della PMC innervano direttamente i motoneuroni del midollo spinale e gli interneuroni e, come i motoneuroni del midollo spinale vanno incontro a una perdita selettiva nei pazienti SLA e nei modelli animali di malattia. I ricercatori indagheranno sulle alterazioni della fisiologia dei CSMN che avvengono nel corso della malattia e che conducono alla perdita di CSMN, marcando in maniera retrograda i CSMN del tratto corticospinale (C3) con FluoroGold (FG) o con sfere di lattice fluorescenti, una procedura che non interferisce con la sopravvivenza delle cellule.

Come modello di SLA verranno utilizzati topi SOD1G93A, un modello ben caratterizzato di malattia. A lungo termine questo tipo di studi potrebbe essere esteso a topi transgenici TDP-43 mutati.

Gli obiettivi finali sono:

1. fornire una prima descrizione di come le proprietà elettrofisiologiche dei CSMNs identificati sono alterate all'esordio e durante la progressione della malattia;
2. indagare sul contributo sinaptico di CP-AMPARs (recettori AMPA calcio-permeabili) e subunità ausiliarie, nei CSMNs nella SLA;
3. determinare come il segnale GABA-mediato sia coinvolto durante la progressione della malattia nei modelli SLA, e come i cambiamenti negli input eccitatori e inibitori interagiscono nel determinare l'eccitabilità dei CSMN.

IMPATTO SULLA MALATTIA

La comprensione dei meccanismi cellulari e molecolari della neurodegenerazione è essenziale per lo sviluppo di nuove terapie.

Questa ricerca può contribuire a identificare nuovi potenziali target per la terapia della SLA, con un impatto sia a livello traslazionale che sull'ottenimento di futuri brevetti su una metodologia innovativa che potrebbe costituire un avanzamento utilizzabile da tutta la comunità scientifica.

Gianluca Cestra

CALL FOR PROJECT 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 15/03/2013 al 15/03/2014 - 12 mesi

OBIETTIVI DEL PROGETTO

Il progetto di ricerca di base si propone di caratterizzare la rilevanza funzionale dell'interazione tra FUS e NonA, in particolare verificando che, nel modello in vivo di Drosophila, modulando l'interazione FUS/NonA, è possibile modificare il fenotipo di moscerini che esprimono la proteina FUS umana mutata.

NonA, una proteina precedentemente identificata dal gruppo di ricerca, si lega in modo specifico a FUS wilde type, ma molto meno fortemente alla forma mutata. E' interessante notare che il silenziamento RNAi mediato di NonA in tutti i neuroni di Drosophila causa un fenotipo con difetti locomotori. NonA appartiene ad una famiglia di proteine coinvolte nell'espressione genica e nella riparazione del DNA. Attraverso studi di immuno-EM (microscopia elettronica), FUS è stata recentemente localizzata in strutture "paraspeckles" (classe relativamente nuova di corpi subnucleari identificati nello spazio intercromatinico di cellule di mammifero). Attraverso la dissezione dell'interazione FUS/NonA si mira a porre le basi conoscitive per future analisi sul ruolo dei paraspeckles nella SLA FUS mediata.

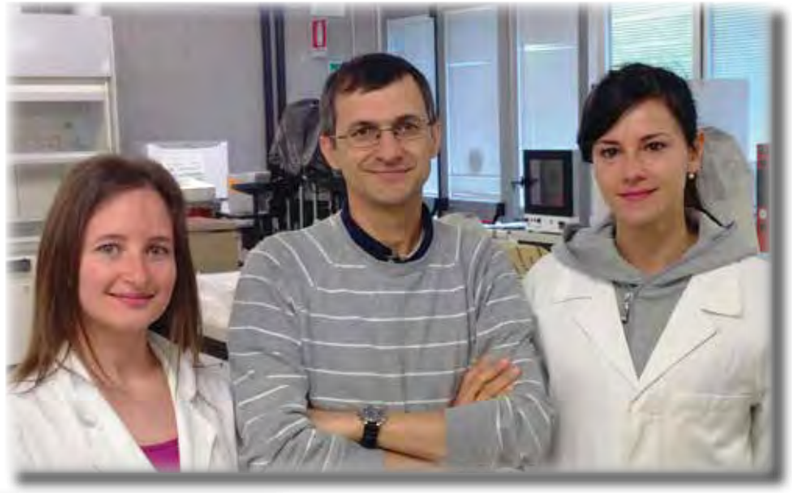
Il gruppo di ricerca in modo più specifico intende raggiungere i seguenti obiettivi:

1. dimostrare la presenza del complesso FUS/NonA in condizioni fisiologiche, in un estratto di proteine ottenuto da midollo spinale di topo;
2. identificare il ruolo dell'RNA nella formazione di questo complesso;
3. caratterizzare il fenotipo di moscerini NonA silenziati;
4. indagare sull'espressione di NonA in diversi fenotipi associati alla SLA dovuti all'espressione della forma FUS mutata.

I ricercatori mirano in particolare a studiare gli effetti di NonA sull'aggregazione della proteina FUS mutata negli stress granules di cellule NSC34 e nei motoneuroni di Drosophila, e ad esaminare le conseguenze dell'espressione di NonA in vivo sui difetti di locomozione in moscerini che esprimono la forma umana mutata di FUS.

IMPATTO SULLA MALATTIA

Anche se questo progetto è in primo luogo un progetto di ricerca di base, esso mostra diversi aspetti che potrebbero essere utili per futuri studi clinici e farmacologici. L'osservazione, infatti, che l'espressione ectopica di NonA migliora la solubilità della proteina FUS mutata in modelli cellulari, specialmente se confermato dagli esperimenti in vivo su Drosophila presenti nella proposta, potrebbe rappresentare un eccellente nuovo ambito di ricerca applicativa. Il progetto potrebbe essere interessante per la ricerca di nuove sostanze o trattamenti che aumentando l'espressione o la stabilità di NonA, potrebbero aumentare la solubilità delle forme di FUS mutata e diminuirne la patogenicità. In secondo luogo, il modello di moscerino messo a punto, nel quale la repressione di NonA causa un fenotipo SLA-simile, potrebbe rappresentare, specialmente se si osserverà una specifica sensibilità dei motoneuroni all'ablazione di NonA, un prezioso mezzo di ricerca per futuri esperimenti di tipo traslazionale.



Paolo Edomi

CALL FOR PROJECT 2012

GOALS

Profili anticorpali per la diagnosi di SLA mediante sequenziamento di massa di biomarcatori selezionati da librerie "antigen phage display"

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

Dal 01/02/2013 al 31/01/2014 - 12 mesi

OBIETTIVI DEL PROGETTO

L'obiettivo primario di questo progetto è l'identificazione e l'analisi del valore diagnostico di nuovi marcatori per la SLA. Nuovi antigeni (sostanze in grado di essere riconosciute dal sistema immunitario) candidati verranno identificati per mezzo di un'innovativa tecnologia denominata

"phage display" che sfrutta la possibilità di utilizzare collezioni di epitopi (piccola parte di antigene che lega uno specifico anticorpo) di autoanticorpi di pazienti.

Questa libreria di epitopi verrà prodotta a partire dal siero di pazienti dal quale verranno isolati peptidi specificatamente riconosciuti dagli autoanticorpi; l'uso della tecnologia "phage display" permetterà una migliore mappatura degli epitopi coinvolti nella patologia, così come degli antigeni con rilevanza patogenetica limitata o nulla, ma con valore diagnostico predittivo.

L'utilizzo di tecniche di sequenziamento massivo accelererà l'identificazione di antigeni più specifici che verranno poi diagnosticamente validati. In questa fase è fondamentale il confronto tra campioni biologici di pazienti con SLA verso controlli di donatori sani.

IMPATTO SULLA MALATTIA

L'identificazione di antigeni riconosciuti da anticorpi SLA-specifici non solo potrebbe far luce sull'eziologia della malattia ma potrebbe avere un'utilità diagnostica. In particolare, la determinazione di biomarcatori proteici è utile per una diagnosi precoce riducendo il tempo che intercorre tra l'insorgenza dei sintomi e l'intervento effettivo sulla malattia; inoltre, i biomarcatori potrebbero permettere di riconoscere diversi sottotipi di SLA, consentire il monitoraggio delle terapie e stabilire nuovi approcci terapeutici.

La miniaturizzazione offre numerosi vantaggi rispetto alle tecniche convenzionali. Questi vantaggi comprendono un miglioramento dell'accuratezza e della riproducibilità dei dati, tempi di analisi più brevi, minimo consumo di campioni, potenziale integrazione e automazione del complesso flusso operativo.

Tutti gli antigeni identificati putativi per la SLA possono essere soggetti a brevetto. Il PI è proprietario del brevetto che descrive l'uso di nuovi biomarcatori per la sclerosi multipla. I nuovi antigeni che saranno identificati potranno essere utilizzati in tutte le analisi di tipo diagnostico che valutano campioni biologici per rilevarne la reattività a specifici marcatori (test ELISA, RIA, Western blot etc).

Vincenzo Silani

CALL FOR PROJECT 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

Il progetto di ricerca si propone di sequenziare gli esomi di 40 pazienti SLA sporadici (SALS) e dei loro parenti non affetti (trio), allo scopo di identificare mutazioni de novo (DNM) e stabilire se queste mutazioni possano rappresentare un fattore di rischio per lo sviluppo della malattia. Il disegno dello studio è giustificato dalla constatazione che le DNM avvengono con frequenza molto bassa e dunque la loro validazione è resa possibile solo in coorti più grandi. Lo studio dei trio permette l'identificazione delle linee germinali delle DNM, che rappresentano la maggior parte di tutti gli eventi de novo e data la bassa incidenza della SLA nella popolazione, uno studio basato sui gemelli rischierebbe di essere sottodimensionato. Questo studio beneficia inoltre della possibilità di avere a disposizione il DNA di parenti sani di pazienti SLA con esordio precoce nei quali quindi la componente genetica è predominante.

Il gruppo di ricerca identificherà le DNM e le validerà. Successivamente verranno sequenziati i geni contenenti DNM in una ulteriore coorte di pazienti SLA con esordio precoce, allo scopo di identificare ulteriori mutazioni e stabilire il loro ruolo nella patogenesi della SLA.

Questa metodologia può rappresentare un approccio alternativo all'identificazione di nuovi geni causativi per la SLA familiare. Il gruppo di ricerca aspira infine a creare un database dei risultati di sequenziamento degli esomi da mettere a disposizione della comunità scientifica. I risultati di sequenziamento esomico di questo studio saranno utilizzati per creare un database degli esomi SLA. Tale database si baserebbe sul NHLBI ESP Exome Variant Server e permetterebbe 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 nei nuovi geni identificati, che potranno anche essere brevettati e commercializzati.

Maria Teresa Carrì

CALL FOR PROJECT 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

Non è ancora chiaro se i grandi aggregati proteici con proprietà tossiche svolgano un ruolo centrale nell'esordio e nella progressione della SLA, o se rappresentino 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 sviluppo

di un meccanismo di tossicità neuronale legato a perdita di funzione.

Il gruppo di ricerca ha dimostrato che la rimozione degli oligomeri di 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 sovraespressione 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 capace di rimuovere oligomeri di SOD1 mutata nelle cellule neuronali (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 mutanti TDP-43 e FUS/TLS e di analizzare con diversi approcci se la rimozione di aggregati, attraverso il processo di modulazione dello stato di riduzione dei gruppi tiolici, è fattibile e vantaggiosa in modelli cellulari che esprimono queste proteine mutate.

Gli argomenti di indagine saranno:

1. verificare se gli aggregati di TDP-43 e FUS/TLS mutate sono sufficienti per indurre danno mitocondriale e morte neuronale;
2. verificare se l'aggregazione di TDP-43 e FUS/TLS mutate è guidata da un meccanismo cisteina mediato o dallo stato di ossidoriduzione;
3. verificare se l'aggregazione di queste proteine possa essere prevenuta o resa reversibile bersagliando in modo diretto o indiretto gruppi disulfidici e se l'eliminazione di tali aggregati possa risultare vantaggiosa;
4. verificare se la ridistribuzione delle proteine mutate causa una deplezione delle stesse nel nucleo con relativa perdita della funzione nucleare o se l'accumulo di proteine nucleari in altri compartimenti subcellulari, particolarmente in forma aggregata, possa dotare queste proteine di una nuova funzione tossica.

IMPATTO SULLA MALATTIA

L'attuale assenza di terapie efficaci nella SLA rende evidente che è necessaria una maggiore conoscenza di base per individuare marcatori precoci di malattia e indirizzare la ricerca verso queste molecole per individuare un trattamento. In questo contesto, i nuovi modelli e i risultati di questo progetto possono essere sviluppati dalla comunità scientifica e costituire un valido apporto per la trasferibilità a partner clinici e industriali. La comprensione del meccanismo di formazione degli oligomeri proteici e dei grandi aggregati, così come la comprensione del fatto che sia vantaggiosa o meno la loro rimozione, è cruciale per l'individuazione di nuovi trattamenti.

A questo scopo, il gruppo di ricerca si è impegnato a condividere i dati che emergeranno da questo studio. Inoltre l'uso di molecole già approvate dall'FDA per prevenire specificatamente la formazione di aggregati, potrà permettere un rapido trasferimento dei risultati nell'approccio terapeutico per il trattamento della SLA, così come nello sviluppo industriale di farmaci che abbiano come bersaglio le molecole e i percorsi biochimici identificati in questo progetto.

Francisco Baralle

CALL FOR PROJECT 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 31/05/2015 - 24 mesi

OBIETTIVI DEL PROGETTO

Il progetto di ricerca di base si propone di fornire un quadro unitario dell'importanza di TDP-43 nel metabolismo dell'RNA in cellule neuronali e gliali e potenzialmente in altri tessuti affetti dalla

malattia (es. muscoli), indagando il processo di aggregazione di TDP-43 per mezzo di un sistema esclusivo disponibile nel laboratorio del Prof. Baralle. Questo metodo permette di studiare gli effetti dell'assenza o dell'over-espressione di questa proteina sugli eventi di splicing dei pre-mRNA (RNA messaggeri immaturi) confrontando i profili di espressione di differenti linee cellulari che esprimono diversi mutanti di TDP-43.

I ricercatori propongono di affrontare i seguenti obiettivi specifici:

1. identificazione degli RNA bersaglio di TDP-43 nel tessuto neuronale, sia a livello nucleare che citoplasmatico;
2. studio del ruolo di TDP-43 nel trasporto e nella stabilità dell'm-RNA;
3. aumento delle conoscenze riguardanti le interazioni proteina-proteina di TDP-43 estendendo gli studi a TDP-43-hnRNP, anche alla luce delle recenti mutazioni descritte in due molecole che interagiscono con TDP-43 denominati hnRNPA1 e A2;
4. caratterizzazione dei fattori e delle sequenze importanti per l'autoregolazione di TDP-43;
5. studio delle conseguenze funzionali dell'aggregazione di TDP-43 utilizzando modelli di TDP-43 (sia esistenti che in sviluppo);
6. modulazione della formazione di aggregati da parte di molecole esogene, sia in modelli cellulari che animali.

I risultati di queste analisi, se correttamente integrati, si spera costituiranno una solida base concettuale sulla quale avviare lo sviluppo di approcci terapeutici e diagnostici specifici in grado di modificare/rilevare le inclusioni di TDP-43.

IMPATTO SULLA MALATTIA

Non sono attualmente disponibili trattamenti efficaci per la SLA e per altre patologie correlate come la FTLD (demenza fronto-temporale), specialmente in relazione agli aspetti molecolari della regolazione dell'RNA e dell'aggregazione delle proteine.

Il presente progetto è particolarmente orientato all'eventuale sviluppo industriale dei risultati attesi e alcuni degli approcci descritti sono stati effettuati allo scopo di sviluppare uno strumento utile a testare potenziali sostanze effettrici, basate su piccole molecole allo scopo di inibire la formazione di aggregati o il trasporto aberrante di proteine dal nucleo al citoplasma e viceversa.

Lo sviluppo di tecniche standard per il rilevamento di aggregati potrebbe essere utile a scopo diagnostico per monitorare la progressione della malattia.

Infine, l'identificazione di importanti trascritti/molecole di malattia come PGRN, VEGF, SORT1, o altri target/vie metaboliche, toccate direttamente dalle proteine che legano TDP-43, saranno importanti in futuro per applicazioni diagnostiche nella valutazione della progressione della malattia. Di maggior importanza, se lo splicing o l'alterazione della stabilità degli m-RNA di alcune di queste molecole si dimostreranno centrali per la patologia, sarà lo sfruttamento dell'attuale conoscenza riguardante l'approccio terapeutico con RNA (es. tecnologia antisenso) al fine di correggere le caratteristiche aberranti di splicing e di stabilità.

Vincenzo Silani

CONCLUSO

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, Università del Massachusetts, 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

Il progetto si è proposto di identificare nuovi geni associati alle forme familiari di Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA), utilizzando una tecnica chiamata “exome capture”, che permette di analizzare ampie coorti di popolazione per varianti genetiche rare, con un costo complessivo limitato. In effetti, i geni causali sono attualmente noti in meno di un terzo dei casi familiari di SLA. 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.

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. I risultati attesi miravano a comprendere le cause e i meccanismi della malattia, nonché la relazione tra la variabilità clinica e quella genetica, propria della SLA.

OBIETTIVI RAGGIUNTI

In accordo con gli obiettivi del progetto, è stata applicata la tecnica del sequenziamento degli esoni a una coorte di pazienti FALS di cui non era nota la causa genetica. Filtrando i risultati i ricercatori si sono concentrati su un numero di varianti causali possibili e hanno identificato in due pedigrees due mutazioni di uno stesso gene: PFN1. Diverse evidenze hanno permesso di dimostrare che PFN1 è un gene causativo:

1. sono state identificate cinque ulteriori famiglie con il gene di PFN1 mutato, incluso un ampio pedigree in cui è stata confermata la segregazione della mutazione;
2. le mutazioni di PFN1 presentano una propensione all’aggregazione analoga a quella di altre proteine associate alla SLA;
3. le mutazioni di PFN1 presentano molte differenze funzionali rispetto alla proteina wilde-type, come un basso livello di actina legata, un’ inibizione della crescita assonale e una ridotta dimensione di crescita cellulare. I risultati indicano che le mutazioni del gene di PFN1 rappresentano l’1-2% dei casi di FALS e evidenziano come l’alterazione delle vie citoscheletriche possa contribuire in modo determinante alla patogenesi della SLA.

I ricercatori hanno inoltre creato un database nel quale sono state identificate e catalogate le varianti genetiche allo scopo di analizzare velocemente I risultati.

ADOZIONE

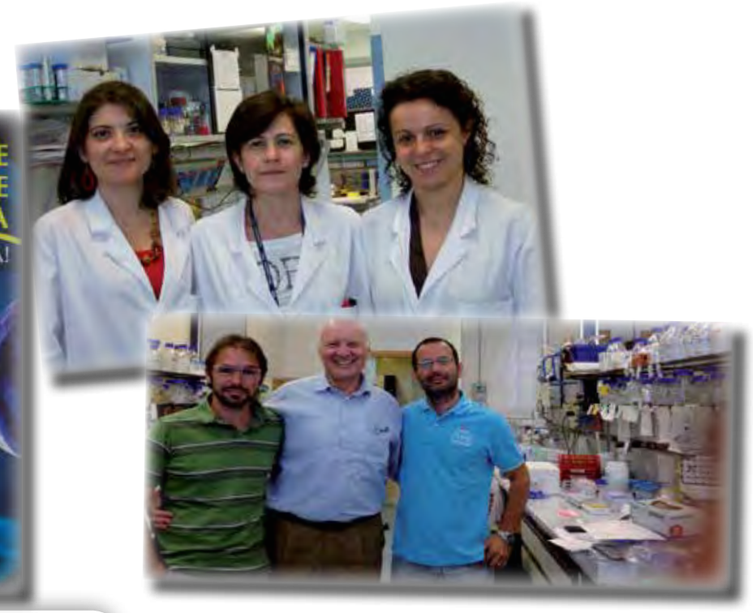
Contributo donazioni 5 X Mille - Anno finanziario 2009 - 95.673 euro

PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE

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 [Epub 2012 Jun 13]. 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. [Epub 2012 Jul 1]. 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 [Epub 2012 Nov 8]. 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, Fallini C, Ticozzi N, Keagle PJ, Sapp PC, Piotrowska K, Lowe P, Koppers M, McKenna-Yasek D, Baron DM, Kost JE, Gonzalez-Perez P, Fox AD, Adams J, Taroni F, Tiloca C, Leclerc AL, Chafe SC, Mangroo D, Moore MJ, Zitzewitz JA, Xu ZS, van den Berg LH, Glass JD, Siciliano G, Cirulli ET, Goldstein DB, Salachas F, Meininger V, Rossoll W, Ratti A, Gellera C, Bosco DA, Bassell GJ, Silani V, Drory VE, Brown RH Jr, 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. The diagnosis of Amyotrophic lateral sclerosis in 2010
Silani 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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
14. The diagnosis of Amyotrophic lateral sclerosis in 2010
Silani 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
15. 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, Nanetti L, Milani M, Gellera C, Taroni F, Fabrizi GM, Uncini A, Pareyson D
Neuromuscul Disord. 2010 Feb;21(2):129-31. IF: 2,797
16. 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



Antonia Ratti

CONCLUSO

CALL FOR PROJECT 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, Istituto Auxologico Italiano, Milano

PARTENARIATO

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

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

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

Il progetto 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 Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) che in pazienti affetti da Demenza Fronto Temporale (FTLD). Queste due proteine sono coinvolte nella regolazione del metabolismo degli RNA (splicing, stabilità) e nel trasporto degli mRNA 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. Lo scopo del 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 stato inoltre utilizzato per valutare l'effetto della "perdita di funzione" di TDP-43 sulla formazione della giunzione neuromuscolare, utilizzando moscerini in cui è stata inibita l'espressione di questa proteina.

IMPATTO SULLA MALATTIA

Oltre a definire gli mRNA legati da TDP-43 e FUS in cellule neuronali e le conseguenze funzionali delle loro mutazioni, sono stati identificati nuovi geni candidati come causativi o fattori di rischio della SLA e anche nuovi possibili bersagli terapeutici (singoli geni o pathways), che permetteranno di indagare sia le forme familiari che quelle sporadiche della malattia.

OBIETTIVI RAGGIUNTI

Il gruppo di ricerca ha identificato gli m-RNA che si legano a TDP-43 e FUS nelle cellule neuronali. L'analisi bioinformatica ha permesso di definire i siti di legame tra TDP-43 e FUS negli m-RNA bersaglio e ha confermato molte interazioni tra RNA/proteine. L'analisi funzionale ha consentito anche di determinare che TDP-43 e FUS sembrano avere un diverso ruolo biologico all'interno delle cellule neuronali. Sono stati raccolti dati aggiuntivi sul meccanismo molecolare di autoregolazione di TDP-43 verso il suo stesso m-RNA.

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 i trascritti e i geni diversamente espressi in cellule di neuroblastoma in condizioni di silenziamento genico di TDP-43 e FUS. I dati indicano che TDP-43 e FUS regolano sia geni/esoni specifici che comuni, esercitando la loro azione su importanti processi cellulari.

Per ottenere una valutazione accurata degli eventi cellulari che dipendono da vari domini proteici di TDP-43, i ricercatori hanno messo a punto una serie di linee cellulari che possono esprimere stabilmente, sotto il controllo di un promotore inducibile, le proteine TDP-43 wild type e mutanti. Sono stati studiati gli effetti generali di deplezione o di over espressione di TDP-43 su comuni eventi di splicing del pre-m-RNA.

I risultati complessivi ottenuti nel corso del progetto indicano che le proteine TDP-43 e FUS, malgrado presentino una sovrapposizione di ruoli biologici nel regolare la trascrizione, lo splicing e il destino degli m-RNA, in realtà hanno ruoli distinti in tali processi. Il gruppo di ricerca ha trovato che in cellule simili ai motoneuroni vengono legati diversi trascritti bersaglio nel compartimento citoplasmatico determinando in modo diverso il loro destino in termini di traducibilità/decadimento. È stato inoltre dimostrato che, in condizioni di deplezione di TDP-43 e FUS, mimando uno stato di "loss of function", queste due proteine sono in grado direttamente o indirettamente di indurre specifici cambiamenti in termini di eventi di splicing e di livelli di espressione genica. Queste scoperte sono state recentemente confermate da altri gruppi che lavorano nel medesimo campo suggerendo che disfunzioni di TDP-43 o FUS innescano la morte cellulare dei neuroni attraverso diversi meccanismi patologici. I risultati raggiunti attraverso la definizione degli m-RNA bersaglio legati da TDP-43 e FUS (inclusa l'autoregolazione di TDP-43 sul proprio trascritto) e dei cambiamenti dei profili di trascrizione indotti dalla mancanza di queste due proteine nelle cellule neurali e non neuronali, aiuterà indubbiamente 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 SCIENTIFICHE

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: 4,773
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: 4,001
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: 4,773
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: 10,847
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: 2,728
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: 11,659
7. TDP-43 and FUS in ALS/FTLD: will common pathways fit all?
   Buratti E

Neurology. 2011 Oct 25;77(17):1588-9. IF: 8,310

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, Vlahovißek 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

Maurizio Capogrossi

CONCLUSO

CALL FOR PROJECT 2010

HMGB1 and ALS

Ruolo di HMGB1 nella progressione della SLA

PRINCIPAL INVESTIGATOR

Maurizio Capogrossi Colognesi

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

OBIETTIVI DEL PROGETTO

Il progetto di ricerca si è proposto di validare l'ipotesi 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 Sclerosi Laterale Amiotrofica

(SLA) (SOD1G93A).Tale microRNA è in grado di promuovere il differenziamento miogenico e di favorire la formazione della NMJ e quindi l'innervazione.

HMGB1 è una proteina nucleare ubiquitaria che in seguito a danno tessutale viene rilasciata nell'ambiente extracellulare dove stimola un processo rigenerativo. I risultati ottenuti dal gruppo del Dott. Capogrossi suggeriscono che, nel muscolo cardiaco, gli effetti rigenerativi avvengano attraverso l'attivazione dell'espressione di miR206. Obiettivo del progetto è stato quello di verificare se HMGB1 in un modello murino di SLA fosse in grado di rallentare la progressione della malattia attraverso l'attivazione del miR206.

IMPATTO SULLA MALATTIA

L'obiettivo generale di questo progetto è stato quello di investigare se HMGB1 sia una molecola 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.

OBIETTIVI RAGGIUNTI

E' stato dimostrato che HMGB1 è in grado di modulare l'espressione di miR206 in cellule muscolo scheletriche in modo dose dipendente. Sono stati perciò misurati i livelli di espressione di HMGB1 in topi Wild-type (wt) e in topi mutati SOD1G93A. I risultati ottenuti hanno dimostrato che i livelli di HMGB1 risultano ridotti sia nel muscolo scheletrico, sia nel midollo spinale di topi SOD1G93A sintomatici rispetto a topi presintomatici e wt. I recettori di HMGB1 diminuiscono in modo significativo solo nel midollo spinale. Parallelamente la progressione della malattia si accompagna ad un aumento di miR206 in entrambi i tessuti analizzati. Per valutare gli effetti di HMGB1 sulla rigenerazione e sulla funzione muscolare sono stati condotti studi in vivo. Al termine dei trattamenti gli animali sono stati sacrificati per valutare i seguenti end points: risposta contrattile, numero di fibre lente e veloci e relativo diametro. Nel loro insieme questi dati suggeriscono che HMGB1 sia coinvolto nella modulazione di miR206 durante il differenziamento miogenico. Tuttavia HMGB1 e i suoi recettori sembrano non essere coinvolti nella modulazione di miR206 in topi SODG93A presintomatici (Pre-s) e sintomatici (S). Studi in vivo suggeriscono che la somministrazione di HMGB1 non influisce sulla funzione muscolo scheletrica e sul numero di fibre. Per contro, topi nei quali HMGB1 endogeno è stato bloccato, presentano un trend di aumento della risposta contrattile, una significativa riduzione delle fibre veloci e un aumento del numero delle fibre lente. Sebbene siano necessari ulteriori studi con un maggior numero di animali, questi risultati appaiono inaspettati in quanto non supportano l'ipotesi di un effetto benefico di HMGB1 sulla SLA, come ipotizzato all'inizio di in questo studio, ma suggeriscono che l'inibizione di HBMG1 endogeno potrebbe rallentare la progressione della malattia.

Silvia Barabino

CONCLUSO

CALL FOR PROJECT 2010

MiRALS

Svelare l'impatto dei microRNA sulla patogenesi della SLA

PRINCIPAL INVESTIGATOR

Silvia Barabino

Dipartimento di Biotecnologie e Bioscienze, Università 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

Le mutazioni nei geni che codificano per TDP-43 e FUS, due proteine implicate nel metabolismo dell'RNA, 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 identificare in modelli cellulari di SLA, esprimenti la proteina SOD1 mutata o la proteina FUS mutata, i miRNA la cui espressione viene 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 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 possano costituire nuovi target terapeutici o diagnostici per la SLA.

OBIETTIVI RAGGIUNTI

E' stata caratterizzata l'espressione dei miRNA in modelli cellulari di SLA familiare (SH-SY5Y/SOD1-G93A) e sono stati identificati alcuni miRNA differentemente espressi in presenza o assenza delle due proteine mutate SOD1 e FUS. I principali miRNA che sono stati identificati come sovra o sottoregolati sono stati validati per mezzo della RT-qPCR. I risultati dimostrano che l'espressione di tre miRNA è significativamente aumentata, mentre quella di altri tre è significativamente ridotta. Inoltre l'analisi dell'espressione in vitro dei miRNA identificati è stata anche svolta su campioni derivati da modelli murini di SLA a diversi stadi di malattia. In collaborazione con un gruppo di bioinformatici, sono stati identificati potenziali mRNA bersaglio attraverso specifici algoritmi di predizione e, sulla base del loro potenziale ruolo sulla patogenesi della SLA, due potenziali bersagli sono stati sperimentalmente validati. Inoltre, in collaborazione con il gruppo del Professor Oliver Mühlemann (Università di Berna) sono state prodotte linee cellulari SH-SY5Y che permettono il silenziamento inducibile di FUS attraverso l'uso di sistemi di condizionamento dell'espressione genica. I livelli di espressione degli stessi miRNA analizzati in cellule di topi SOD1 (G93A) sono stati testati in assenza di FUS. Questa condizione causa cambiamenti nell'espressione di numerosi miRNA, ma è ancora da verificare se FUS sia direttamente coinvolto nella biogenesi dei miRNA o se questo sia un effetto indiretto.

ADOZIONE

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

Piero Salvadori

CONCLUSO

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

Il progetto si è proposto di esplorare l'utilizzo di radioligandi selettivi per il sottotipo 2 del recettore dei cannabinoidi (CB2R) e la 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). Attraverso la radiomarcatura, utilizzando un nuclide ad emissione di positroni (18F) e 4 molecole candidate che hanno dimostrato di avere una notevole affinità per CB2R ed un ottimale grado di lipofilicità per attraversare la barriera emato-encefalica (BBB), si sono ottenuti ligandi marcati somministrati per iniezione a topi Wild-type e SOD1 mutati. I topi SOD1 sono stati studiati in tempi diversi, prima e dopo la comparsa dei sintomi di deficit motoneuronali. Le immagini PET sono state analizzate per evidenziare differenze di assorbimento nel sistema nervoso centrale e la distribuzione negli organi periferici dei radioligandi. Dopo la scansione con la PET, gli animali sono stati sacrificati ed è stata misurata la distribuzione della radioattività negli organi e l'espressione di CB2R nei tessuti asportati.

IMPATTO SULLA MALATTIA

In questo studio sono state identificate le molecole con maggior affinità verso il recettore CB2R in grado di passare la BBB e penetrare nel sistema nervoso centrale. I risultati ottenuti, studiando la distribuzione in vivo del recettore CB2R, potrebbero portare all'identificazione di nuovi biomarker, potenzialmente traslabili sull'uomo utilizzabili come strumenti di diagnosi e progressione della degenerazione neuronale nella SLA.

OBIETTIVI RAGGIUNTI

Sono stati messi a punto gli aspetti teorici e sperimentali per la sintesi di 4 molecole biologicamente attive nei confronti del recettore CB2 ed è stata condotta la marcatura impiegando tecnologie radiochimiche innovative, basate su approcci di microfluidica. E' stata avviata la sperimentazione animale su soggetti sani al fine di studiare la biodistribuzione dei substrati in condizioni fisiologiche. Questi dati sono stati confermati da imaging in vivo che ha mostrato una distribuzione biologica omogenea particolarmente a livello epatico. Le molecole che hanno mostrato una buona marcatura sono state somministrate a topi sani per verificare la stabilità in vivo e la farmacocinetica per mezzo di imaging dinamico con microPET. Due di questi composti hanno mostrato un alto tasso di degradazione in vivo. Altri due sono stati utilizzati per testare su topi transgenici, divisi tra sintomantici e non sintomatici, il tasso di assorbimento cerebrale dei radioligandi. In un sottogruppo è stato condotto uno studio competitivo utilizzando un ligando specifico per il recettore CB2. La sostanza con il più alto livello di penetrazione cerebrale è stata utilizzata per monitorare la distribuzione di CB2 nel SNC. Il volume di distribuzione è risultato significativamente differente tra il gruppo dei sintomatici e quello degli asintomatici, così come il grafico cerebrale di wash-out.

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 [¹ßF]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

Graziano Pesole

CONCLUSO

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. Nell'ambito del progetto REDISALS, l'RNA editing è stato studiato mediante le 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. L'RNA da individui affetti e controlli non-SLA è stato sequenziato con la tecnologia Illumina. I potenziali eventi di "editing" sono stati identificati confrontando le sequenze di RNA con i corrispettivi loci genomici di origine. Alcuni di questi eventi sono stati confermati sperimentalmente attraverso il sequenziamento diretto di DNA e RNA, estratti dagli stessi campioni.

IMPATTO SULLA MALATTIA

Dati recenti indicano che le modifiche post-trascrizionali dovute a RNA editing potrebbero essere rilevanti nella patogenesi della SLA. L'obiettivo principale del progetto è stato quello di identificare potenziali eventi di "editing" coinvolti nella degenerazione dei motoneuroni, fornendo anche preziose indicazioni per possibili biomarcatori.

OBIETTIVI RAGGIUNTI

L'RNA totale da midollo spinale di pazienti SLA (post-mortem) e non-SLA è stato estratto, purificato e sequenziato con la tecnologia Illumina. In contemporanea, è stata sequenziata con la medesima tecnologia anche la frazione esonica del DNA. Risultati preliminari hanno rivelato diversi e nuovi eventi di editing sia in individui SLA che in controlli. Al fine di verificare la presenza di siti noti di editing negli esperimenti di sequenziamento dell'RNA, si è sviluppato un ad hoc web service, denominato ExpEdit, liberamente disponibile all'indirizzo http://www.caspur.it/ExpEdit/. Per confrontare i campioni SLA e i controlli, ci si è concentrati su 13.940 posizioni condivise. Partendo da questi siti si sono escluse tutte le posizioni con una copertura minore di 10 letture indipendenti e frequenza di editing inferiore a 0,1 (per mitigare gli errori di sequenziamento). Alla fine si sono identificate 7 posizioni statisticamente significative (p=0.05), nei quali l'RNA editing è apparso più evidente nei campioni SLA rispetto ai controlli. La maggior parte di questi siti si trovano in regioni non tradotte (3' UTRs) e in introni. Si è valutata inoltre anche la possibilità di indagare l'RNA editing senza alcuna conoscenza a priori del fenomeno molecolare e senza particolari genomici, sviluppando e ottimizzando una strategia computazionale ad hoc. In assenza di informazioni genomiche, si è associato a ciascun pattern A-to-G un p-value, selezionando solo i casi con un intervallo di confidenza pari a 0.05.

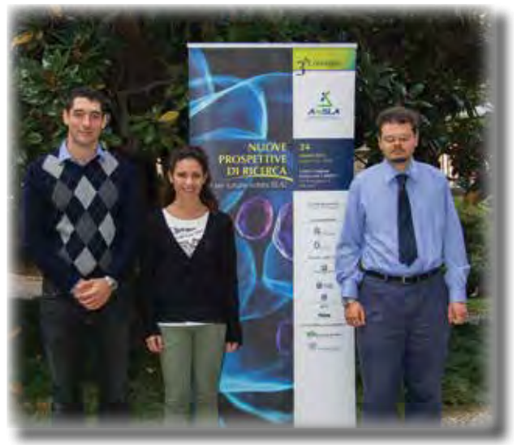
11 delle 19 posizioni rilevate (58%) erano già note in letteratura e già validate sperimentalmente. Inoltre per rilevare i siti di RNA editing si sono comparate le RNA-Seq con tutti i trascrittomi e i dati di sequenza di genoma (WES-Seq). Come risultato si sono trovate 12 posizioni di RNA editing comuni in tutti i campioni. Tuttavia, tali posizioni hanno presentato differenze di RNA editing tra i campioni SLA e i controlli in termini di frequenza A-to-G. E' interessante notare che tutte le posizioni di editing erano 3' UTR o introni e contenevano in molti casi sequenze Alu.

PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE

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: 4,092
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



Fabrizio Chiti

CONCLUSO

CALL FOR PROJECT 2010

TDP43-ASSEMBLY

Studio del processo di aggregazione di TDP43 e analisi della capacità di questi aggregati di causare disfunzioni neuronali

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 ha integrato 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 possono contribuire allo sviluppo di nuove strategie terapeutiche volte ad interferire con la formazione di tali specie, ed applicabili sia alla SLA che ad altri disordini che coinvolgo alterazioni di TDP-43.

OBIETTIVI RAGGIUNTI

Il gene codificante TDP-43 è stato clonato, sequenziato e fatto esprimere in E. Coli, un battere spesso utilizzato in ricerca per purificare le proteine. La purificazione della proteina solubile è risultata particolarmente difficile data l'elevata tendenza ad aggregare di TDP-43. Si è deciso perciò di purificare TDP-43 partendo dagli aggregati stessi, precipitati nella frazione insolubile, e se ne è studiata la morfologia, la struttura e la tossicità.

In conclusione, utilizzando un modello che prevede l'uso di inclusioni batteriche (IBs) di aggregati di TDP-43 si è constatato che questi aggregati sono del tipo non-amilode e che tali aggregati hanno un'intrinseca alta capacità di causare disfunzioni sia quando rilasciate nel mezzo di coltura che quando espresse nel citoplasma. Questi risultati contribuiscono a chiarire la patogenesi di TDP-43 in patologie come la SLA e la FTLD.

GIULIO POMPILIO
Direttore Scientifico

LA RICERCA DI ARISLA DALL'ANALISI DEI RISULTATI ALLA DEFINIZIONE DI UNA ROAD MAP

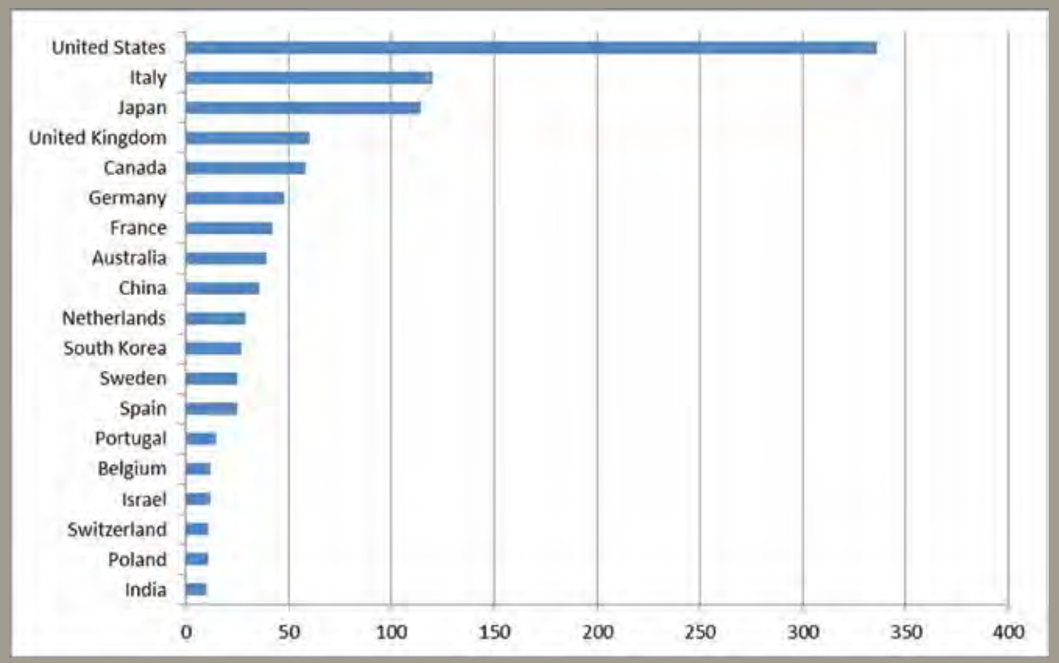
Intervista a cura di Filippo Bezio, AISLA Onlus

Ci può delineare le note salienti dell'attività scientifica di AriSLA nel 2012?

L'aspetto che considero più importante è la continuità della Fondazione nel processo di accreditamento come interlocutore privilegiato presso la comunità scientifica nazionale ed internazionale, nello sforzo comune di arricchire le nostre conoscenze sulla malattia e trovare soluzioni praticabili di diagnosi precoce e di cura. Diversi indicatori mi dicono che si è intrapresa la strada giusta, sia a livello scientifico, che per quanto riguarda la creazione di una rete di rapporti ed interscambio, che vede AriSLA come punto di riferimento. Non a caso il nostro Convegno annuale si fa ogni anno più ricco di novità e di persone, e l'edizione del 2012 è stata secondo me esemplare in questo senso. Il 2012, poi, ha visto il suo apice scientifico con la pubblicazione del lavoro sulla prestigiosa rivista *Nature* relativo alla scoperta della mutazione in pazienti con SLA familiare del gene PFN1, codificante per la proteina profilina 1, da parte di un qualificato consorzio di ricercatori statunitensi ed europei, tra i quali il gruppo di lavoro italiano guidato dal professor Vincenzo Silani, finanziato da AriSLA con il progetto EXOMEFALS. Non nascondo che per noi si è trattata di una grossa soddisfazione, trattandosi di uno dei primi progetti finanziati dalla Fondazione mediante la *Call* del 2009.

Ci accennava ad indicatori scientifici, può essere più preciso?

Certamente. Ci siamo presi la briga di "pesare" in termini di produzione scientifica sulla SLA sia il nostro Paese, che il contributo di AriSLA, attraverso strumenti informatici internazionali. Abbiamo fatto la piacevole scoperta che l'Italia, nel 2012, è seconda solo agli Stati Uniti per produzione scientifica, dato che secondo me rappresenta molto bene quanto sia elevato il livello della ricerca dalle nostre parti, pur nella cronica restrizione dei finanziamenti pubblici. Un secondo indicatore che ci riguarda più da vicino è quello relativo alla "nostra" produzione: l'*Impact Factor* medio nel 2012 dei 22 articoli derivati da finanziamenti AriSLA è stato di 6,96, quindi già ragguardevole; ma il valore più rappresentativo è per me il *Citation Index*, cioè il numero di citazioni ricevute, che nel 2012 è salito a 233, da poche unità nel 2010. Mi ritengo molto soddisfatto di questo dato, che racconta di una qualità scientifica elevata e dell'attenzione ricevuta dai nostri *papers* a livello internazionale.



Produzione di pubblicazioni scientifiche sulla SLA suddiviso per Paesi nell'anno 2012
(Fonte: portale GOPUBMED; http://gopubmed.com)

E per quanto riguarda le strategie di finanziamento, ci sono novità?

Nell'intervista che chiudeva l'AriSLA *Book* 2008-2011, avevo accennato ad alcuni progetti in gestazione, tra i quali una nuova modalità extrabando di finanziare progetti di natura tecnologica. Sono orgoglioso di comunicare che abbiamo in poco tempo realizzato questo proposito. Il primo semestre del 2012 è partito il progetto Comuni*Care*, realizzato in collaborazione con la Fondazione Maugeri di Veruno, che si è posto l'obiettivo di realizzare software di comunicazione facilitata, usufruibili sui nuovi tablet con tecnologia Android o Windows da parte di malati con crescente grado di disabilità. Si tratta di un progetto ideato da un esperto in materia - il dott. Marco Caligari, che da anni opera in questo settore - e che AriSLA ha volentieri promosso, perché permette lo sviluppo di prodotti di ricerca tecnologica che possono essere rapidamente messi a disposizione dei pazienti. Sono convinto che già nel corso del 2013 saremo in grado di offrire alla nostra comunità di malati, anche attraverso il contributo degli uffici di AISLA, alcuni nuovi prodotti da provare e valutare.

Ci sono altri progetti in nuce?

Un mio "pallino", se mi passa il termine, è il problema del trasferimento tecnologico. Penso che uno dei settori nei quali la ricerca italiana difetti maggiormente è proprio quello dell'incapacità di mettersi nelle condizioni di dare valore ai propri trovati scientifici. Da questo punto di vista, penso che AriSLA possa dare un contributo, nel senso di un campionamento del lavoro dei nostri ricercatori e della valutazione di eventuali scoperte che sono meritevoli di essere protette e, quindi, valorizzate. Vedremo se saremo in grado nel prossimo futuro di dare un esito positivo a questa esigenza.

Sono tutte luci, o c'è anche qualche ombra?

Non abbiamo certo la presunzione di essere perfetti, tutto è migliorabile, incluse le attività di AriSLA. Penso però che l'ombra più opprimente in cui ci troviamo ad operare sia gettata dalla malattia stessa, che a tutt'oggi non ha soluzioni terapeutiche adeguate. La speranza dei malati è stata segnata all'inizio di quest'anno dalla grande delusione della non efficacia del Dexpramipexole, testato dallo studio clinico internazionale EMPOWER. Da parte mia, aggiungo il fatto che in questo studio, come in altri simili, i pazienti italiani non sono stati arruolati. Ecco che qui si pone per AriSLA una doppia responsabilità: concentrare al massimo i nostri sforzi nella ricerca di soluzioni terapeutiche innovative, evitando per quanto possibile dispersioni, ed allo stesso tempo il tentativo di dare un valido contributo ai nostri ricercatori per la creazione di una piattaforma clinica su base nazionale che sia appetibile per le aziende, ma che, soprattutto, sia utile alla nostra ricerca per dare risposte chiare nel più breve tempo possibile. Vorrei chiudere ribadendo un concetto che mi sta a cuore, che riguarda la nostra capacità di innovazione prossima al letto del malato. AriSLA ha raggiunto ormai una certa maturità, quella del 2013 sarà la quinta *Call* consecutiva. E' quindi tempo dei primi bilanci ed, insieme, il momento di indirizzare le scelte di fondo della Fondazione. Da questo punto di vista, credo che per quel che mi riguarda nel futuro il concetto di "prossimità alla cura" debba rappresentare uno dei criteri guida che ci deve ispirare. Come ho detto, la malattia non ci aspetta, imponendoci di accelerare verso una ricerca sempre più orientata alla traslazionalità e all'innovazione diagnostica e terapeutica.

A destra, l'immagine scattata da Vincenzo Spadafora - Presidente dell'Autorità garante per l'Infanzia e l'Adolescenza - che fa parte del libro fotografico "In assenza di gravità" di Silvia Pastore, edito da ADD.
Il volume, un progetto della Fondazione Vialli e Mauro, è una raccolta di scatti realizzati da 50 "amici" della Fondazione e vicini alla causa che la contraddistingue da sempre: l'intero ricavato delle vendite del libro sarà devoluto alla ricerca di AriSLA.

In copertina: immagine delle struttura 3D della proteina Profilina-1 (PFN-1). (Fonte: © RCSB Protein Data Bank - 1AWI Structure Summary, modificata con Simple Viewer 4.1.0)

L'immagine dell'introduzione fa parte della campagna "LA RICERCA MUOVE. NON IMMOBILIZZIAMOLA, presentata al XXII Spot School Award, da Luca Tartarini, Chiara Ruggeri e Marta Leonardi della Scuola Fondazione Accademia di Comunicazione di Milano.

L'immagine del capitolo 4, fa parte della campagna "DONA TRASPARENTE", presentata al XXII Spot School Award, da Liliana Fabrizio, Maura Coccia Colaiuta, Francesco Pinelli, dell'Accademia di Belle Arti dell'Aquila.

www.arisla.org