

AriSLA Book 2016

Fondazione AriSLA
racconta l'anno 2016
per costruire un futuro senza SLA



FONDAZIONE ITALIANA DI RICERCA
PER LA SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA

AriSLA Book 2016

**Fondazione AriSLA
racconta l'anno 2016
per costruire un futuro senza SLA**



FONDAZIONE ITALIANA DI RICERCA
PER LA SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA

Tutti i diritti riservati

© Fondazione Italiana di ricerca per la SLA - Sclerosi Laterale Amiotrofica
settembre 2017

Via Poerio, 14 - 20129 Milano

Tel. 02. 20242390 - 02. 29528530 - Fax 02. 20240290

segreteria@arisa.org

www.arisa.org - www.alscience.it



Grazie ad Aqua Aura, artista e amico della Fondazione, per aver dato valore alla diffusione della ricerca scientifica mettendo a disposizione la sua opera:

THE NET n° 1 - 2015 - Courtesy. AQUA AURA E COSTANTINI ART GALLERY - Milano

THE NET n° 1

Ho sempre pensato che, come artista visivo, uno dei miei compiti fosse quello di contribuire a dare forma allo sguardo del contemporaneo della nostra epoca nel momento in cui la viviamo.

*Mi sono avvicinato alle immagini scientifiche perché in esse è inscritto
uno dei segni più incisi del nostro tempo.*

L'enigma della nostra percezione è rinchiuso in quei dati.

Oggi viviamo "l'invisibile" di epoche passate grazie ai microscopi elettronici o ai telescopi spaziali.

*Attraverso queste estensioni dell'occhio abbiamo la facoltà di osservare
l'infinitamente piccolo o l'infinitamente distante, spesso lontano anche nel tempo.*

*Con essi gettiamo i sensi dentro quel luogo che un tempo
era chiamato "mondo magico" o "metafisica", e che oggi ha nomi diversi.*

*Nel mio mestiere ogni tanto mi sento dire, a volte come affermazione altre volte
in forma di domanda, che guardare l'esistenza o la realtà attraverso gli occhi dell'arte
può cambiare la prospettiva delle cose, se non la vita stessa. Forse.*

*Valutare poi la natura di questo cambiamento, la consistenza e la durevolezza di questa condizione,
beh, ecco, questa diventa una faccenda molto più complessa.*

*Quando mi è stato chiesto da AriSLA di poter donare un'immagine delle mie per sostenere
ed appoggiare il loro obiettivo ho pensato che quello stesso obiettivo, il suo raggiungimento,
la ricerca che lo sostiene, ecco, quello sì, indubitabilmente ed oggettivamente può cambiare la vita.*

In fondo un'immagine è poca cosa a paragone di un così grande vantaggio.

Aqua Aura



Consiglio di Amministrazione di Fondazione AriSLA

Alberto Fontana - Presidente
Silvia Codispoti - Vice Presidente
Daniela Cattaneo
Carlo Mango
Fulvia Massimelli (da aprile 2016)
Massimo Mauro
Lucia Monaco
Francesca Pasinelli
Francesco Pierotti

Advisory Board

Stanley Appel
Lucie Bruijn
Brian Dickie
Piera Pasinelli
Wim Robberecht

Collegio dei Revisori

Aldo Occhetta
Paolo Masciocchi
Damiano Zazzeron

Nota Metodologica

Il Bilancio è stato predisposto applicando i principi contabili richiamati nel paragrafo “Contenuto e forma del bilancio” e, ove necessario e per quanto applicabile, integrato dai principi contabili emanati dal *Financial Accounting Standard Board* (SFAS n. 116 e n. 117), specificamente previsti per le organizzazioni senza scopo di lucro. Il Bilancio è stato predisposto in conformità alle disposizioni riguardanti gli enti non commerciali, disciplinati dal D.Lgs. n. 460/97, ed ai principi contabili per gli Enti Non Profit emanati dal Consiglio Nazionale dei Dottori Commercialisti ed Esperti Contabili.

La valutazione delle voci del Bilancio è fatta secondo il principio della prudenza e, per i casi previsti dalla legge, con il consenso del Collegio dei Revisori.

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



“Solo chi rischia di andare troppo lontano
avrà la possibilità di scoprire quanto lontano si può andare”

[Thomas S. Eliot, Premio Nobel per la letteratura 1948]

“Il valore dell’impegno”



L'appuntamento con l'AriSLA Book è sempre un'occasione preziosa per “fare il punto” sull'impegno che la Fondazione sta mettendo in campo per dare impulso alla ricerca scientifica sulla SLA nel nostro Paese: la pubblicazione del nostro Bando annuale, giunto alla sua nona edizione, non solo sta contribuendo a creare interesse intorno alla malattia, ma sono convinto che ancora oggi esso sia uno strumento prezioso per garantire lo sviluppo di conoscenze e competenze nella comunità scientifica italiana, tale da renderla punto di riferimento anche in ambito internazionale.

I numeri danno l'idea della rete dei ricercatori che sosteniamo direttamente: dal 2012 - anno in cui AriSLA ha implementato il servizio di gestione diretta totale del budget dei progetti di ricerca vincitori - abbiamo finanziato 11 assegni di ricerca e attivato 103 contratti, di cui 85 borse di studio e 18 contratti di collaborazione a progetto. La durata media della collaborazione è di circa 13 mesi. Nella nostra attività di finanziamento, inoltre, manteniamo da sempre una particolare attenzione alla valorizzazione dei giovani: ogni anno sosteniamo circa 20 giovani ricercatori italiani che lavorano nei gruppi di ricerca destinatari del *Grant* AriSLA. Mi sono chiesto chi siano questi giovani che mettono al servizio del bene

comune le loro competenze: il 40% di essi ha una specializzazione nel campo delle biotecnologie, il 20% è medico e oltre il 30% ha studiato biologia. Questi professionisti hanno un'età media di 31 anni, per la maggior parte sono donne e sono distribuiti su tutto il territorio nazionale. Sono certo che tutti sono spinti dallo stesso sogno: sapere che un giorno il loro lavoro sarà di aiuto concreto nello scoprire una cura per chi è affetto da SLA.

Questi numeri sono la conferma non solo dell'impegno costante degli investimenti per realizzare la nostra missione, ma anche dell'attenzione puntuale nel creare in questi anni gli strumenti corretti per affrontare le nuove sfide a cui siamo chiamati nel futuro ormai prossimo, alla luce per esempio del fermento che stiamo vivendo nell'ambito della ricerca clinica. Questa responsabilità di essere in prima linea, anche in questa nuova fase di conoscenza della malattia, la dobbiamo ad ogni persona con SLA che si attende con fiducia delle risposte.

La sfida sarà quella di governare con efficacia questi cambiamenti, a partire da quanto costruito fino ad ora in termini di competenze, *network* e servizi a supporto dei ricercatori, grazie all'eredità di chi mi ha preceduto: penso all'amico fraterno Mario Melazzini, che ha guidato con lungimiranza

la nascita e lo sviluppo di AriSLA fino alla sua nomina nel 2016 a Direttore Generale dell'Agenzia Italiana del Farmaco. Penso altresì al Direttore Scientifico di AriSLA, Giulio Pompilio, che ha condotto l'attività scientifica della Fondazione negli ultimi sei anni, terminando il suo mandato nel 2016 per assumere l'incarico di Vice Direttore Scientifico presso il Centro Cardiologico Monzino di Milano: ringrazio il prof. Pompilio per aver saputo cogliere i valori che orientano la missione di AriSLA, traducendoli concretamente nell'attività scientifica.

È grazie a queste scelte strategiche che oggi AriSLA non è solo punto di riferimento per i ricercatori, ma viene interpellata sempre di più anche da coloro che chiedono di comprendere meglio quanto si sta facendo per combattere la SLA, anche nel contesto internazionale.

Mi piace sottolineare che questa attenzione alla corretta divulgazione scientifica ha accompagnato in particolare tutta l'attività della Fondazione nel 2016, anno in cui AriSLA ha scelto di farsi promotrice di eventi o di partecipare ad iniziative orientate alla sensibilizzazione sulla malattia e alla diffusione dei risultati di ricerca, coinvolgendo destinatari differenti: dai pazienti che si attendono di essere aggiornati sui risultati della ricerca e di capire i criteri scientifici dei protocolli delle sperimentazioni cliniche

in corso, ai volontari che scelgono di dedicare tempo e risorse per sostenere la ricerca, alle famiglie, fino agli studenti della scuola superiore che si avvicinano al tema della ricerca con una curiosità e vivacità intellettuale sorprendenti. Questa nuova sfida ci permette di far conoscere un nuovo volto della Fondazione, sperimentando linguaggi e strumenti di comunicazione innovativi e contando sempre sulla collaborazione preziosa dei ricercatori: a loro va il mio ringraziamento di cuore, per l'entusiasmo e la professionalità che gratuitamente mettono a disposizione della Fondazione in ogni occasione.

Non posso che ringraziare inoltre tutti coloro che sono vicini ad AriSLA e hanno rinnovato anche nel 2016 la loro scelta di sostenere la ricerca, penso *in primis* ai nostri Soci Fondatori: Fondazione Cariplo, AISLA Onlus, Fondazione Telethon e Fondazione Vialli e Mauro per la Ricerca e lo Sport Onlus investono dal 2008 risorse economiche, servizi e competenze per dare continuità a questo progetto, ciascuno con la propria specificità ed esperienza; senza di loro nulla sarebbe possibile.

Ma voglio ricordare anche gli enti, le aziende, le famiglie, i gruppi di volontari, le associazioni, i pazienti e tutti i donatori che danno fiducia al nostro lavoro e credono nell'im-

portanza di investire nella ricerca. Il 2016 è stato un anno ricco di iniziative promosse per AriSLA da "nuovi e vecchi e amici", grazie alle quali abbiamo potuto destinare le donazioni raccolte all'adozione dei progetti di ricerca e creare opportunità preziose per far conoscere ciò che facciamo ogni giorno nel costruire un futuro senza SLA.

Ecco la vera forza di AriSLA, l'impegno di tante persone che insieme danno valore al raggiungimento di un obiettivo comune e questo mi rende fiducioso nel continuare il nostro percorso verso la conoscenza e la cura della malattia, con la consapevolezza di dover rispondere alle speranze dei malati e dei loro cari.

Alberto Fontana
Presidente Fondazione AriSLA



INDICE



Chi siamo

pag 11



Promuoviamo
la ricerca

pag 39



Diffondiamo
la ricerca

pag 55



4

Sosteniamo
la ricerca

pag 76



5

Rendicontiamo
la ricerca

pag 102



6

Finanziamo
la ricerca

pag 120



The background of the slide features a close-up photograph of white orchids. The flowers are in various stages of bloom, with some fully open and others as buds. The petals are a soft, pale white, and the centers show some darker, intricate patterns. The orchids are attached to thin, dark brown stems that curve and twist across the frame. The overall lighting is soft and diffused, creating a gentle, ethereal atmosphere. The text 'Chi siamo' is overlaid on the left side of the image, in a dark blue, sans-serif font. A thin, dark blue horizontal line extends from the end of the text across the entire width of the slide.

Chi siamo



“Mi occupo da circa cinque anni dello studio dei meccanismi responsabili della risposta tossica della microglia nella SLA. La microglia è rappresentata da cellule del sistema immunitario residenti nel sistema nervoso centrale che, in seguito al danno dei motoneuroni, si attivano rilasciando fattori neurotossici in maniera incontrollata.

In particolare mi sono interessata del ruolo svolto dai microRNA, potenti regolatori della produzione delle proteine, evidenziando un ruolo fondamentale di uno specifico microRNA nel rilasciare fattori tossici dalla microglia e dimostrando che la sua inibizione è in grado di favorire il benessere dei motoneuroni.

Per svolgere al meglio il mio lavoro mi ispiro spesso a Rita Levi Montalcini, un grande esempio di donna e studiosa per molte di noi giovani ricercatrici. Ho avuto la fortuna di lavorare con lei e ammirare il suo approccio alla ricerca che anche io, con infinita stima, ho adottato.

Un approccio fatto di passione, impegno e molta umiltà: fare ricerca non per raggiungere un successo personale, ma per migliorare il mondo in cui viviamo e cercare di arrivare alla profonda conoscenza di ciò che studiamo, pensando di essere utili agli altri.

Tra i ricordi che porto con me di quell'entusiasmante, seppur breve, periodo è che la Montalcini ringraziava sempre tutti per la dedizione al lavoro, testimoniando che ogni risultato fosse il prodotto di più collaborazioni. La ricerca è anche questo: un lavoro collettivo, frutto di singoli contributi di persone che mettono a fattore comune le proprie idee e scoperte per continuare a compiere passi in avanti.

Sono consapevole che i tempi e le difficoltà di chi fa ricerca spesso non sono conciliabili con le aspettative di un paziente. Purtroppo è la realtà, ma noi cerchiamo di mettercela tutta perché crediamo fermamente nel valore della ricerca come strumento concreto che consente di migliorare il presente e guardare al futuro”.

Chiara Parisi



Chiara Parisi, classe '82, Istituto di Biologia Cellulare e Neurobiologia di Roma, Chiara è tra i più giovani coordinatori scientifici dei progetti di ricerca sulla SLA finanziati da AriSLA. Il suo studio è "MAMMALS", Pilot Grant vincitore della Call for Projects 2014.



1.1 La nostra missione

AriSLA, Fondazione Italiana di ricerca per la Sclerosi Laterale Amiotrofica è tra i principali organismi in Italia e in Europa a occuparsi esclusivamente di *promuovere*, *finanziare* e *coordinare* la ricerca scientifica sulla SLA.

AriSLA nasce nel dicembre del 2008 grazie all'intuizione e all'impegno di A.I.S.L.A. Onlus - Associazione Italiana Sclerosi Laterale Amiotrofica, Fondazione Cariplo, Fondazione Telethon e Fondazione Vialli e Mauro per la Ricerca e lo Sport Onlus.

La nostra missione è rendere più incisivi ed efficaci gli investimenti e le opportunità nella ricerca sulla SLA, coordinando progetti e ricercatori per ottimizzare le risorse e sostenere il rapido trasferimento dei risultati scientifici alla pratica clinica.

La Sclerosi Laterale Amiotrofica continua ad essere oggi una malattia rara le cui cause non sono ancora state identificate, né si sono trovate cure efficaci.

L'unica vera speranza per chi soffre di SLA è la ricerca scientifica e solo unendo i migliori scienziati, gli strumenti e i finanziamenti necessari, la ricerca può aggredire la malattia in modo efficace: AriSLA è al fianco dei ricercatori italiani per sostenere la migliore ricerca scientifica del

nostro Paese e poter dare risposte alle persone colpite dalla malattia e ai loro cari.

Il finanziamento dei nostri progetti di ricerca avviene attraverso un processo di valutazione basato sui più consolidati e trasparenti criteri di *peer-review*, grazie ai quali viene dato valore alle idee progettuali considerate di eccellenza scientifica.

AriSLA supporta la ricerca in settori diversi ma complementari: i finanziamenti coinvolgono la Ricerca di Base, la Ricerca Traslazionale, la Ricerca Clinica e la Ricerca Tecnologica.

Tra le principali linee di ricerca sviluppate con il nostro sostegno vi sono: l'identificazione delle cause genetiche della SLA; gli studi sul meccanismo alla base dell'insorgenza della malattia; la ricerca di nuovi biomarcatori per la prognosi e la diagnosi precoce; la ricerca di nuovi approcci terapeutici preclinici su modelli *in vitro* e *in vivo* di malattia; gli studi clinici per la sperimentazione di nuovi trattamenti farmacologici; la progettazione di strumenti a supporto della vita quotidiana e di ausili elettronici altamente tecnologici per la comunicazione e la motricità. Oggi la Fondazione rappresenta un punto di riferimento per la comunità scientifica impegnata nella ricerca sulla SLA.

Siamo impegnati ogni giorno nel sostenere la migliore ricerca scientifica del nostro Paese per arrivare al più presto ad una cura per la SLA. Lavoriamo per unire le menti eccellenti, gli strumenti e le risorse economiche, con l'unico intento di creare le condizioni per aggredire in modo efficace questa malattia rara.

1.2 Parliamo di SLA

La Sclerosi Laterale Amiotrofica è una malattia neurodegenerativa, tipica dell'età adulta, caratterizzata dalla perdita progressiva dei motoneuroni nel cervello e nel midollo spinale. I motoneuroni sono le cellule nervose che permettono la contrazione muscolare. Nella SLA sono coinvolti sia i motoneuroni superiori, che portano l'informazione dalla corteccia motoria al midollo spinale, sia i motoneuroni inferiori, i quali, partendo dal midollo spinale, prendono contatto con i muscoli volontari, permettendo il movimento ma anche altre funzioni vitali, come la deglutizione, la fonazione e la respirazione. Quando nella SLA i motoneuroni degenerano, i muscoli volontari non ricevono più i comandi dal cervello e si atrofizzano, portando a una progressiva paralisi.



La SLA imprigiona nel proprio corpo, nel tempo immobilizza, impedisce di comunicare, fino a compromettere le funzioni vitali, ma non fa perdere a chi ne è affetto la capacità di pensare, di provare emozioni, la volontà ed il bisogno di condividere con gli altri la propria esperienza di vita.

Conoscere la SLA

- 1 La Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) è una malattia neurodegenerativa grave progressivamente invalidante caratterizzata dalla compromissione del primo e del secondo motoneurone.

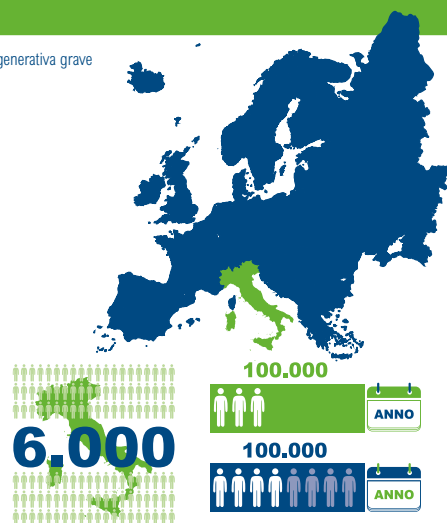


- 2 Non è stata ancora individuata una cura.



- 3 La diagnosi avviene ancora su base clinica.

- 4 In Italia l'incidenza si colloca attualmente tra l'1,5 e i 2,4 casi ogni 100.000 abitanti/anno, e la prevalenza è pari a 4-8 casi ogni 100.000 abitanti in Europa. Attualmente sono circa 6000 i malati di SLA in Italia.



- 5 Non sono ancora state individuate con certezza le cause scatenanti la malattia anche se viene riconosciuto un ruolo sempre più importante alla predisposizione genetica.

LA SLA È UNA MALATTIA COMPLESSA ED ETEROGENEA CHE SI PRESENTA CON SINTOMI ASPECIFICI

La forte eterogeneità della presentazione clinica della malattia e la variabilità della sua progressione rendono la diagnosi molto difficoltosa. Non esistono al momento esami specifici

con elevata accuratezza diagnostica e prognostica e, per questo motivo, la diagnosi avviene per esclusione da parte di un neurologo esperto, che richiede indagini mediche e valu-

tazioni cliniche ripetute nel tempo, in un percorso diagnostico che prevede test neurologici ed esami strumentali.



I MECCANISMI CHE SOTTENDONO ALLA MALATTIA NON SONO STATI ANCORA DEL TUTTO COMPRESI

Per individuare le cause di esordio della malattia, sono stati ipotizzati numerosi e differenti processi cellulari e molecolari, come le disfunzioni mitocondriali, le alterazioni nel trasporto assonale, l'aggregazione tossica di proteine alterate, le disfunzioni nei sistemi di degradazione delle proteine, l'eccitotossicità, la carenza di fattori neurotrofici, lo stress ossidativo, l'infiammazione e i difetti nel metabolismo degli RNA (le molecole che regolano la produzione delle proteine).

Lo studio della genetica nella SLA è un approccio iniziale per identificare i processi patofisiologici alla base dell'insorgenza della malattia.

Tuttavia, solo nel 5-15% dei casi,

definiti familiari, è stata riscontrata un'ereditarietà del difetto genetico come causa primaria della SLA. Da un punto di vista funzionale i 30 geni associati alle forme familiari di SLA possono essere raggruppati in tre gruppi principali: geni che coinvolgono la biologia degli RNA, geni che interessano la produzione e la degradazione delle proteine e geni che sono legati al trasporto dei motoneuroni lungo l'assone.

La maggior parte dei pazienti con SLA, definiti sporadici, non mostra invece alcuna storia familiare della malattia.

In questi casi la malattia si pensa sia il risultato di una combinazione di fattori di rischio ambientali e genetici.

Un fattore di rischio è una specifica condizione che risulta statisticamente associata ad una malattia e che pertanto si ritiene possa concorrere alla sua patogenesi, favorirne lo sviluppo o accelerarne il decorso. Un fattore di rischio non è pertanto un agente causale, ma un indicatore di probabilità che lo stesso possa associarsi ad una determinata condizione clinica. Negli anni sono stati identificati numerosi fattori di rischio genetici, mentre la ricerca di fattori ambientali è risultata spesso più complessa. Con l'eccezione del fumo di sigaretta, non sono state prodotte evidenze scientifiche definitive sulla correlazione della malattia con altri fattori di rischio, quali ad esempio l'esposizione a pesticidi e tossine organiche o a radiazioni elettromagnetiche.

IL FUTURO POTREBBE ESSERE LEGATO ALLO SVILUPPO DI TRATTAMENTI PERSONALIZZATI PER I DIFFERENTI FENOTIPI PATOLOGICI DELLA SLA

La grande sfida della ricerca sulla SLA sarà chiarire l'eterogeneità dell'esordio e dello sviluppo della malattia, categorizzando i differenti fenotipi in base a sottogruppi genetici o a differenti caratteristiche patofisiologiche, per facilitare lo sviluppo di trattamenti personalizzati ed introdurre una medicina di precisione.

L'attuale stratificazione della popolazione con SLA per l'inclusione in Trial

Clinici avviene sulla base di alcune caratteristiche cliniche, come ad esempio il sito bulbare o spinale di insorgenza della malattia, la presenza o meno di deficit cognitivi, oppure alcune caratteristiche di progressione della patologia. Questa suddivisione spesso non tiene in considerazione la presenza di fattori genetici o di diversi meccanismi alla base della malattia. I nuovi approcci di medicina personalizzata dovranno affrontare l'ete-

rogeneità fenotipica della SLA con nuove strategie. Ne sono esempi virtuosi la tecnologia degli oligonucleotidi antisenso, in grado di bloccare l'espressione di specifiche proteine alterate, o lo sviluppo di anticorpi monoclonali, capaci di colpire selettivamente le molecole bersaglio.

STRATIFICAZIONE DEI PAZIENTI: DALLA ETEROGENEITÀ FENOTIPICA ALLA MEDICINA PERSONALIZZATA

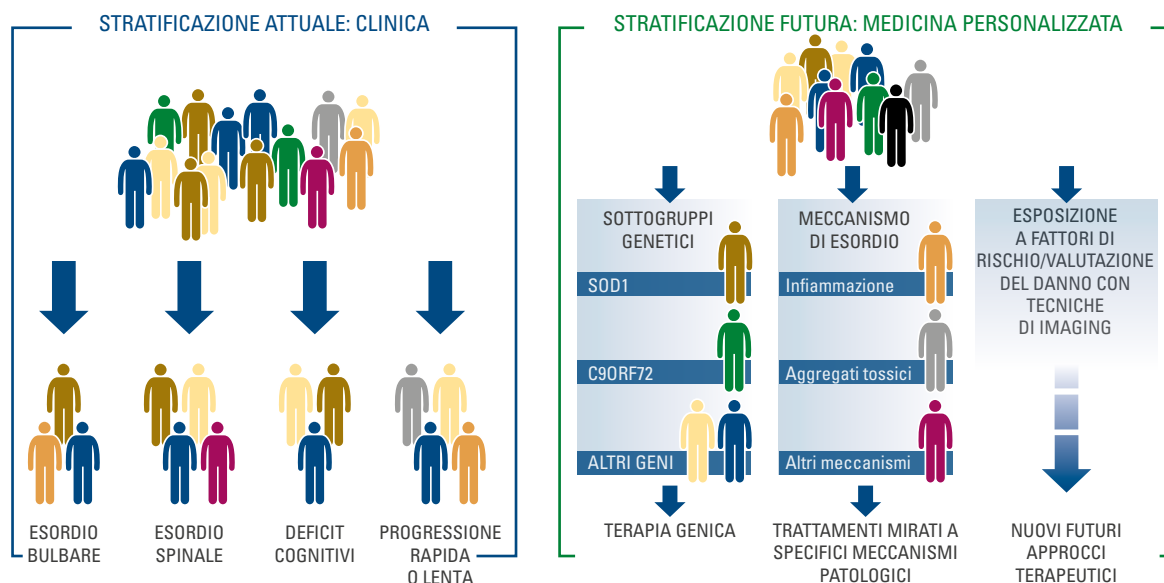


Fig 1: Rappresentazione del futuro approccio di medicina personalizzata nella SLA. Immagine modificata da "Amyotrophic lateral sclerosis". Van ES et al, Lancet 2017.



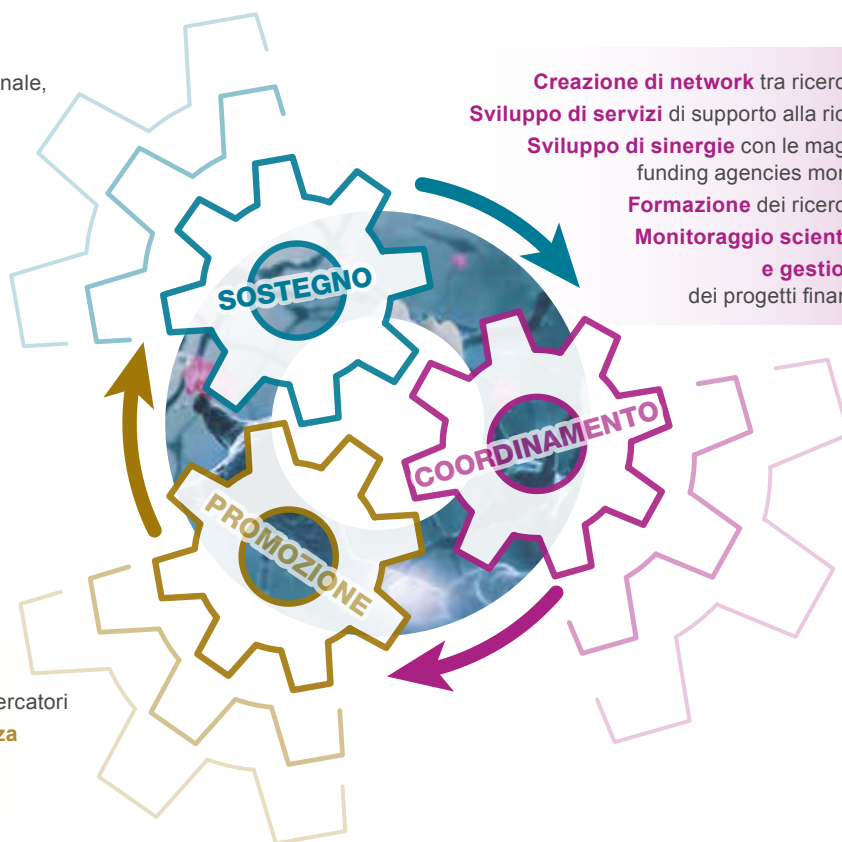
1.3 Il nostro modello di finanziamento

Aree di ricerca: base, traslazionale, clinica, tecnologica

Modello di finanziamento: «Top-down» e «Bottom-up»

Tipologia di sostegno: Pilot Grant e Full Grant

Creazione di network tra ricercatori
Sviluppo di servizi di supporto alla ricerca
Sviluppo di sinergie con le maggiori funding agencies mondiali
Formazione dei ricercatori
Monitoraggio scientifico e gestionale dei progetti finanziati



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

Il modello di finanziamento che abbiamo messo a punto negli anni mira a *coordinare*, *promuovere* e *sostenere* la ricerca, permettendoci di porre attenzione in modo integrato ai molteplici aspetti che intervengono

nello sviluppo di un progetto e della conoscenza scientifica sulla malattia. Questo modello è funzionale alla realizzazione della nostra missione: si declina in programmi e servizi per la comunità dei ricercatori e ci aiuta

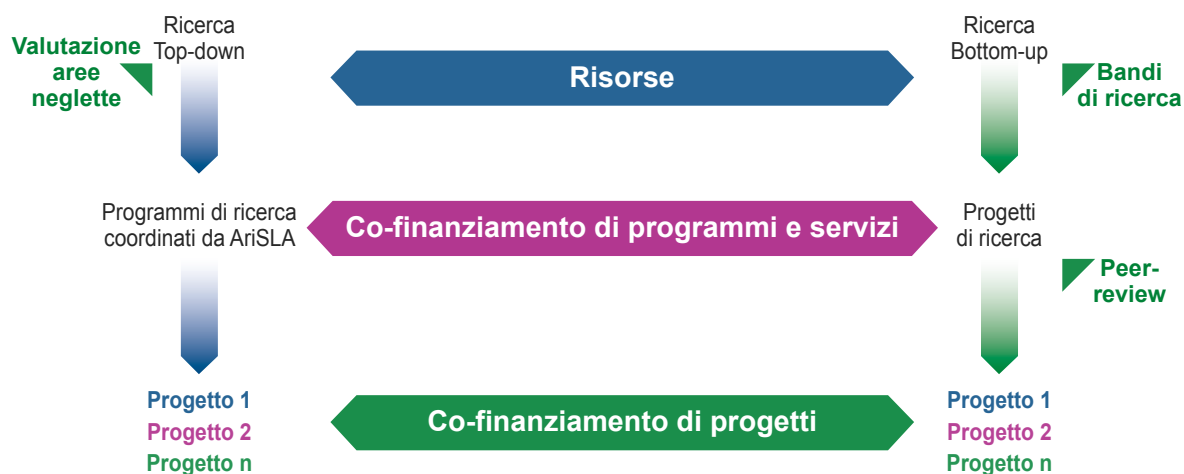
a porre al centro del nostro lavoro la persona con i suoi bisogni, finanziando una ricerca capace di mantenere lo sguardo attento e responsabile verso i pazienti.

SOSTENIAMO, PROMUOVIAMO, COORDINIAMO la ricerca scientifica sulla SLA per:

- **COMPRENDERE**
i meccanismi di esordio e sviluppo della malattia
- **IDENTIFICARE**
nuovi trattamenti efficaci per offrire ai pazienti risposte concrete nel più breve tempo possibile
- **MIGLIORARE**
la qualità di vita dei pazienti
- **SUPPORTARE**
i ricercatori che studiano la malattia
- **FAVORIRE**
la creazione di sinergie e *network* tra i gruppi di ricerca
- **DIFFONDERE**
la conoscenza sulla SLA per aggiornare la comunità scientifica e per sensibilizzare l'opinione pubblica su quanto si sta facendo per combattere la malattia

19

Il nostro modello di finanziamento della ricerca



La ricerca Bottom-up rappresenta il 94% della ricerca finanziata da AriSLA



Il nostro modello di finanziamento della ricerca si concretizza attraverso due azioni strategiche:

1) Il finanziamento *Top-down*, attraverso il quale AriSLA sostiene direttamente progetti e servizi in aree considerate neglette in ambito SLA o strategiche per lo sviluppo della ricerca. Il ricorso a questo tipo di finanziamento è eccezionale e la scelta avviene dopo un attento confronto con l'*Advisory Board* e il Consiglio di Amministrazione di AriSLA. In questi anni abbiamo sostenuto tre programmi di ricerca *Top-down*, orientati a rispondere in modo diretto alle necessità dei pazienti o a supportare l'attività dei ricercatori. Il valore di questa azione di finanziamento è pari a 595.258,80 euro, equivalente a circa il 6% nel nostro investimento totale in ricerca (si vedano i progetti "COMUNICARE", "ANIMAL FACILITY" e "LNCRNAinALS").

2) Il finanziamento *Bottom-up* rappresenta il sistema fondamentale di sostegno della ricerca di AriSLA, attraverso la pubblicazione di una *Call for Projects* annuale: ben il 94% della ricerca da noi sostenuta è legata a questo approccio di finanziamento. Dal 2009 al 2016 AriSLA ha investito € 9.347.296,00 supportando 59 progetti di ricerca attraverso la *Call*. Ciò che privilegia la scelta della strategia *Bottom-up* è il processo di valutazione dei progetti, fondato sui più riconosciuti criteri di *peer-review*

(o revisione tra pari), grazie al quale AriSLA può garantire la valorizzazione del merito e dell'eccellenza scientifica, mantenendo fede ai principi di terzietà e oggettività nella valutazione delle proposte.

La scelta del modello *Bottom-up* ha l'unico obiettivo di garantire ai pazienti il finanziamento della migliore ricerca possibile.

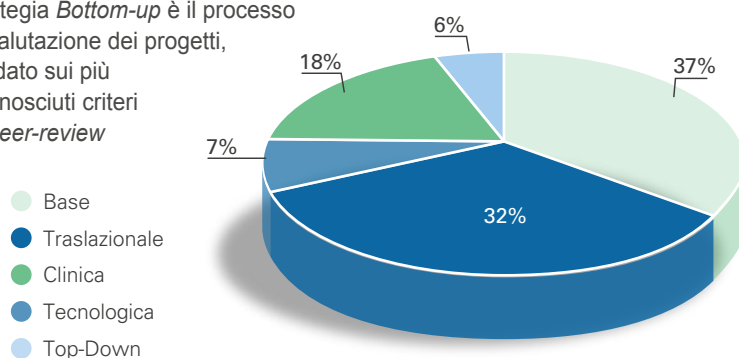


Fig 2: Distribuzione dell'investimento economico in ricerca attraverso le strategie "Bottom-up" e "Top-down" (2009-2016)

AREA DI RICERCA	INVESTIMENTO (euro)	N° PROGETTI
Base	3.670.462,00	25
Traslazionale	3.191.985,00	23
Clinica	1.809.293,50	8
Tecnologica	675.555,50	3
Top-down	595.258,80	3
TOTALE	9.942.554,80	62

Tab. 1: Investimento totale in progetti di ricerca da parte di Fondazione AriSLA (2009-2016)

1.4 I nostri numeri

I numeri che riportiamo sintetizzano l'impegno della Fondazione nel *promuovere*, *sostenere* e *coordinare* la ricerca sulla malattia e che fanno di AriSLA un punto di riferimento per la comunità scientifica che opera in questo ambito.

I numeri della nostra ricerca

10.607.894 sono gli euro investiti dal 2009 ad oggi nelle attività messe in campo per il finanziamento della ricerca scientifica: dalla pubblicazione della *Call for Projects*, alla selezione delle proposte meritevoli di finanziamento, fino all'avvio e alla gestione dei progetti vincitori.

- **62** sono i **progetti di ricerca finanziati** in questi anni, di cui 3 legati ai programmi di ricerca *Top-down*.
- **113** sono i **gruppi di ricerca coinvolti** fino ad oggi **nei progetti finanziati**, con una distribuzione su tutto il territorio nazionale.
- **250** sono i **ricercatori che** in questi anni **hanno collaborato per la realizzazione dei progetti**.
- **103** sono i **contratti di ricerca attivati in questi anni** ai giovani ricercatori impegnati sui progetti finanziati, di cui **85 borse di studio** e **18 contratti di collaborazione a progetto**.
- **11** sono gli **assegni di ricerca** per i quali abbiamo garantito la copertura totale.
- **9** sono le **"Call for Projects"** pubblicate: una ogni anno, con la straordinaria pubblicazione di una doppia *Call* nel 2015, frutto delle donazioni della campagna *Ice Bucket Challenge*.
- **137** sono i **reviewers** esperti del Comitato Scientifico Internazionale di AriSLA che hanno partecipato in questi anni al processo di valutazione delle proposte progettuali.
- **20** sono i **progetti finanziati** che presentano **aspetti di innovatività** e sono monitorati dal nostro Ufficio di Trasferimento Tecnologico.
- **1** è il **brevetto italiano** su una potenziale molecola specifica per "aggredire" le forme di SLA con mutazione del gene SOD1(G93A), di cui abbiamo supportato il deposito.
- **7** sono i **giovani ricercatori premiati** con il sostegno di Fondazione Bracco che nell'ultimo biennio sono entrati a far parte del "Progetto Diventerò" della Fondazione.



I numeri che sostengono la nostra ricerca:

- 9.000.000 di euro è la **quota erogata dai Soci Fondatori** in questi anni per il sostegno della ricerca.
- 5.840.635 euro è il valore delle **donazioni liberali** dal 2009 ad oggi.
- 2.606.665,66 di euro è il **valore complessivo delle donazioni** che hanno portato all'adozione di **27** progetti di ricerca.
- 16.381 sono **coloro che hanno scelto** in questi anni **di investire nella ricerca destinando il loro 5x1000** nella dichiarazione dei redditi, per un contributo totale di euro **697.231,63**.
- 30 sono gli **eventi sul territorio** promossi in questi anni dai gruppi di volontari.
- 7 sono le **edizioni della Pro-Am Golf Cup**, promossa da Fondazione Viali e Mauro per il sostegno alla ricerca.
- 77% è il valore **percentuale delle risorse** investite nel 2016 per la nostra missione di sostegno della ricerca.

I numeri che comunicano la nostra ricerca:

- 165 sono le **pubblicazioni scientifiche** prodotte in questi anni dai progetti finanziati.
- 6 sono i **Convegni scientifici** che abbiamo promosso ogni anno per diffondere i risultati dei progetti di ricerca.
- 1 è il **Focus SLA**, promosso da AISLA Onlus, a cui abbiamo dato il nostro contributo per la sessione scientifica, presentando l'avvio dei progetti vincitori delle *Ice Bucket Calls* 2015.
- 1 è il **Simposio Nazionale sulla SLA** promosso nel 2015 presso la "Città della Scienza" di Napoli, in sinergia con AISLA Onlus.
- Oltre **3.000** sono gli **utenti che hanno consultato il sito Alscience nel 2016** e oltre **2.500** sono gli **accessi al nostro sito istituzionale** nello stesso anno.
- 37 sono i **comunicati stampa** pubblicati nell'ultimo anno relativi alla diffusione della ricerca e **14** le **newsletter AriSLA**.
- 2.064 è il numero dei **followers del profilo Twitter** e **4.279** sono i **fans** che ci seguono **su Facebook**.



1.5 I nostri risultati

Grazie al lavoro dei nostri ricercatori in questi anni abbiamo:

- identificato 5 degli otto nuovi geni coinvolti nell'insorgenza della SLA;
- impiegato risorse e impegno nella Ricerca di Base per comprendere i meccanismi cellulari e molecolari coinvolti nell'insorgenza della malattia;
- investito risorse per individuare nuovi biomarcatori utili per la diagnosi precoce e la prognosi affidabile della malattia;
- realizzato due prototipi di ausili tecnologici per la comunicazione aumentativa per migliorare la qualità di vita delle persone con SLA;
- promosso l'avvio di 4 Trial clinici multicentrici che hanno favorito la creazione di un *network* di 25 centri clinici d'eccellenza in Italia;
- incrementato il numero di pubblicazioni scientifiche sulla SLA, contribuendo a rendere l'Italia la seconda comunità al mondo più produttiva dopo gli Stati Uniti in questo ambito.

23

GLI INDICATORI DI QUALITÀ SCIENTIFICA DEI PROGETTI DI RICERCA

La valutazione dell'efficacia degli investimenti effettuati dalla Fondazione avviene attraverso l'analisi di alcuni indicatori di qualità della produzione scientifica dei progetti finanziati.

1. L'impatto delle pubblicazioni scientifiche dei progetti AriSLA

Nel 2016 sono state prodotte 32 pubblicazioni scientifiche su riviste internazionali di settore, di cui 27 *original paper* e 5 *review*, che si aggiungono alle 133 pubblicazioni prodotte negli anni precedenti. L'impatto medio delle pubblicazioni scaturite dai progetti finanziati da AriSLA sul totale delle pubblicazioni scientifiche italiane sulla SLA è di circa il 20%.

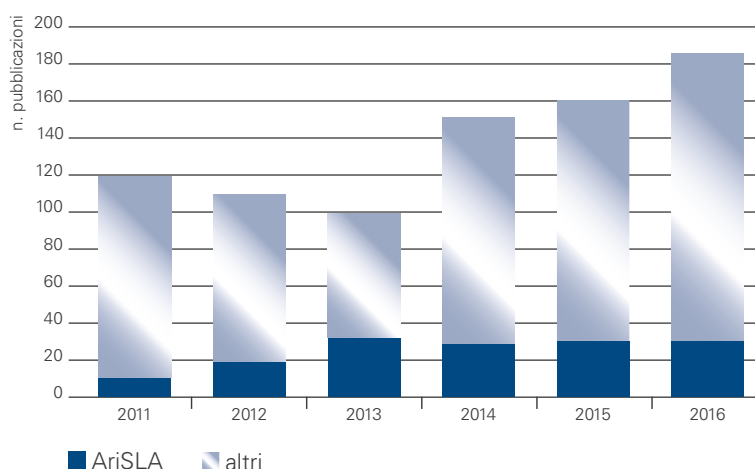


Fig. 3: Rappresentazione grafica dell'impatto delle pubblicazioni prodotte dai progetti finanziati da AriSLA rispetto al totale delle pubblicazioni sulla SLA prodotte in Italia (Fonte Gopubmed)



2. L'Impact Factor

L'Impact Factor (IF) è un indice sintetico che misura il numero medio di citazioni ricevute in un particolare anno da articoli pubblicati in una rivista scientifica (*Journal*). L'IF medio delle pubblicazioni scaturite dai progetti AriSLA ha mantenuto negli anni un valore medio alto, tra il 6 e il 6,5.

3. Il Citation Index

Il Citation Index rappresenta il numero di volte che un articolo pubblicato viene citato in altri lavori scientifici: questo indicatore è in costante crescita negli anni.

4. I risultati scientifici pubblicati: i temi di interesse

Data la complessità di una malattia come la SLA, la ricerca scientifica in questi anni è attiva su diversi fronti, con l'obiettivo di individuare strategie

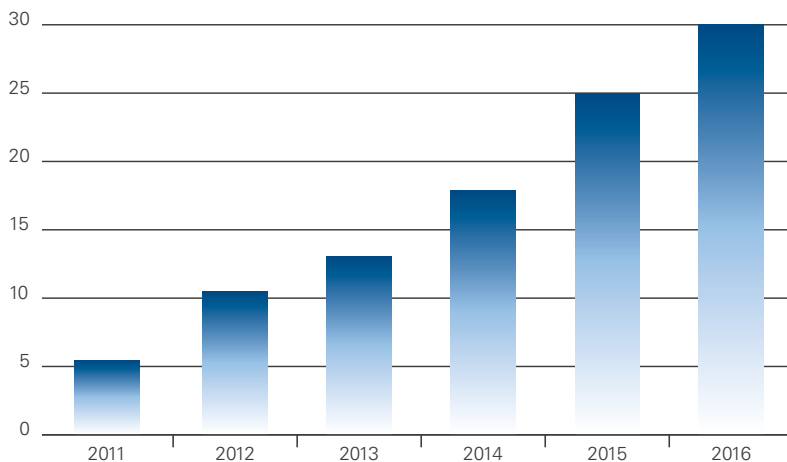


Fig. 4: Rappresentazione del Citation Index medio degli articoli prodotti dai progetti finanziati da AriSLA

terapeutiche efficaci e nuovi e affidabili marcatori, fondamentali per la diagnosi e per la definizione della progressione della malattia. Le pub-

blicazioni dei progetti finanziati dalla Fondazione rispecchiano le aree di indagine oggi più attive anche nella ricerca internazionale sulla SLA.

LA GENETICA

Le nuove tecnologie, negli ultimi anni, hanno permesso importanti passi avanti nel campo della genetica. Nel 2016 i progetti finanziati ("NOVALS", V. Silani - Istituto Auxologico di Milano e "SARDINIALS", A. Chiò - Università degli Studi di Torino) hanno dato un rilevante contributo a nuove scoperte, pubblicate su importanti riviste internazionali, quali *Nature Communication*, *Neurobiology of aging*, *Jama Neurology*. Grazie anche alla partecipazione a consorzi di ricerca internazionali, condizione fondamentale affinché si raggiungano significativi e rilevanti risultati su una malattia rara come la SLA, è stato possibile identificare nuove mutazioni correlate all'insorgenza della malattia, che coinvolgono i geni CCNF1 e TBK12 e fattori di rischio genetici che correlano con la progressione della malattia.

- 1 Progetto NOVALS: CCNF mutations in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. Williams, K. L. *et al*, *Nat Commun* 2016.
- 2 Progetto SARDINIALS: TBK1 is associated with ALS and ALS-FTD in Sardinian patients. Borghero, G. *et al*, *Neurobiol Aging* 2016.
- 3 Progetto SARDINIALS: ATNX2 is not a regulatory gene in Italian amyotrophic lateral sclerosis patients with C9ORF72 GGGGCC expansion. Chio, A. *et al*, *Neurobiol Aging* 2016.
- 4 Progetto NOVALS: Association of a Locus in the CAMTA1 Gene With Survival in Patients With Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis. Fogh, I. *et al*, *JAMA Neurol*. 2016.

I MECCANISMI DI TOSSICITÀ LEGATI ALLE MUTAZIONI DI TDP-43

Gli accumuli patologici della proteina TDP-43 sono una caratteristica di quasi tutti i pazienti con SLA (se si escludono i pazienti portatori di mutazioni nei geni SOD1 e FUS), suggerendo che le alterazioni della funzionalità di TDP-43 possono rappresentare un fattore importante per l'insorgenza della malattia.

Nel 2016 i risultati di progetti AriSLA relativi alla struttura molecolare, all'aggregazione e all'espressione di TDP-43 sono stati pubblicati su riviste scientifiche ad alto *Impact Factor*. In particolare le pubblicazioni hanno studiato i meccanismi molecolari che portano all'aggregazione della proteina e le alterazioni nell'espressione genica e nella produzione di proteine che ne sono conseguenza, al fine di identificare nuove strategie per bloccare la formazione di aggregati tossici e comprendere cosa accade nei motoneuroni in seguito a questi avvenimenti.

- 1 Progetto OligoALS: Structural insights into the multi-determinant aggregation of TDP-43 in motor neuron-like cells. Bozzo, F. *et al*, *Neurobiol Dis* 2016.
- 2 Progetto TARMA: TDP-43 aggregation mirrors TDP-43 knockdown, affecting the expression levels of a common set of proteins. Mihevc, S. *et al*, *Sci Rep* 2016.
- 3 Progetto CHRONOS: TBPH/TDP-43 modulates translation of Drosophila futsch mRNA through an UG-rich sequence within its 5'UTR. Romano, M. *et al*, *Brain Res* 2016.

LE NUOVE STRATEGIE TERAPEUTICHE

Gli studi di nuove molecole che siano efficaci nel ritardare la progressione della SLA e di nuove strategie che aprano la strada ad innovativi interventi terapeutici richiede un impegno importante nella Ricerca di Base e Traslationale.

Il progetto "ALSINTERACTORS" (A. Messina - Università degli Studi di Catania) ha riportato in tre pubblicazioni i risultati relativi ad una nuova strategia preclinica, che prevede il blocco dell'interazione tra la proteina SOD1, mutata nel 20% dei casi familiari, e una proteina/canale mitocondriale, normalmente implicata nel corretto mantenimento della funzionalità dell'organello. In condizioni patologiche, in presenza di mutazione della proteina SOD1, il legame tra quest'ultima e la proteina/canale risulta alterata e porta ad un'anormale produzione di radicali liberi.

Mediante l'utilizzo dell'oligonucleotide Morfolino, una molecola simile al DNA che è in grado di bloccare l'espressione di specifici geni, il gruppo di ricerca del progetto "ALSSiMO" (M. Nizzardo - Università degli Studi di Milano) ha bloccato l'espressione della proteina SOD1 e ha pubblicato sulla rivista scientifica *Science Report* come il trattamento sia in grado di rallentare la progressione della malattia, migliorare le funzionalità motorie e aumentare la sopravvivenza in un modello preclinico di SLA. La possibilità di agire su un altro processo coinvolto nella SLA, ossia lo smaltimento delle proteine alterate, è stata proposta in tre articoli pubblicati dai gruppi di ricerca dei progetti "ALS_HSPB8" (A. Poletti - Università degli Studi di Milano) e "GRANULOPHATY" (S. Carra - Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia). I ricercatori hanno dimostrato come, in modelli cellulari e preclinici di malattia, la proteina HSPB8 sia in grado di promuovere l'eliminazione degli aggregati tossici di TDP-43 e di modulare la risposta cellulare allo stress, identificando inoltre alcune molecole che, *in vitro*, sono capaci di aumentare l'espressione di HSPB8 e quindi la sua attività protettiva. La risposta neuroinfiammatoria aberrante è una delle più importanti caratteristiche della SLA. Tre progetti finanziati dalla Fondazione ("eCypALS", "PATHforALS", "MAMMALS") hanno indagato questo processo, al fine di testare la capacità



di alcune molecole e composti attivi nel ridurre lo stato infiammatorio cellulare e prolungare la sopravvivenza in modelli preclinici di malattia. La ciclofillina A, la clamastatina e uno specifico microRNA (RNA non codificante che modula l'espressione genica) hanno mostrato un'efficacia preliminare nel ridurre la neuroinfiammazione, nel migliorare la sopravvivenza dei motoneuroni e nell'estendere la sopravvivenza in modelli cellulari.

- 1 Progetto ALSINTERACTORS: Hexokinase I N-terminal based peptide prevents the VDAC1-SOD1 G93A interaction and re-establishes ALS cell viability. Magri, A. *et al*, *Sci Rep* 2016; VDAC3 as a sensor of oxidative state of the intermembrane space of mitochondria: the putative role of cysteine residue modifications. Reina, S. *et al*, *Oncotarget* 2016; Overexpression of human SOD1 in VDAC1-less yeast restores mitochondrial functionality modulating beta-barrel outer membrane protein genes. Magri, A. *et al*, *Biochim Biophys Acta* 2016.
- 2 Progetto ALSSiMO: Morpholino-mediated SOD1 reduction ameliorates an amyotrophic lateral sclerosis disease phenotype. Nizzardo, M. *et al*, *Sci Rep* 2016.
- 3 Progetti ALS_HSPB8, GRANULOPHATY: The chaperone HSPB8 reduces the accumulation of truncated TDP-43 species in cells and protects against TDP-43-mediated toxicity. Crippa, V. *et al*, *Hum Mol Gen* 2016; Transcriptional induction of the heat shock protein B8 mediates the clearance of misfolded proteins responsible for motor neuron diseases. Crippa, V. *et al*, *Sci Rep* 2016; A Surveillance Function of the HSPB8-BAG3-HSP70 Chaperone Complex Ensures Stress Granule Integrity and Dynamism. Ganassi, M. *et al*, *Mol Cell* 2016.
- 4 Progetto eCypALS: Targeting Extracellular Cyclophilin A Reduces Neuroinflammation and Extends Survival in a Mouse Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis. Pasetto, L. *et al*, *J Neurosci* 2016.
- 5 Progetto PATHFORALS: Actions of the antihistaminergic clemastine on presymptomatic SOD1-G93A mice ameliorate ALS disease progression. Apolloni, S. *et al*, *J Neuroinflammation* 2016.
- 6 Progetto MAMMALS: MicroRNA-125b regulates microglia activation and motor neuron death in ALS. Parisi C. *et al*, *Cell Death Differ* 2016.

I BIOMARCATORI DI MALATTIA

Un biomarcatore è una molecola indicatore dello stato patologico o fisiologico di un organismo. Un biomarcatore di malattia è potenzialmente uno strumento molto importante in clinica, in quanto può aiutare a diagnosticare precocemente una malattia, a monitorarne la sua progressione e a valutare l'efficacia di trattamenti sperimentali. Per la SLA, oltre a non esserci ad oggi una cura risolutiva, non esistono neppure dei biomarcatori validati, cioè verificati su ampie popolazioni di pazienti e di soggetti di controllo.

I biomarcatori non solo possono fungere da indicatori dei meccanismi molecolari che causano la malattia e, quindi, aiutare la ricerca di base nello sviluppo di approcci terapeutici nuovi e più efficaci, ma possono essere utilizzati per il disegno degli studi clinici, supportando il reclutamento dei pazienti in un'ottica di medicina personalizzata. I ricercatori del progetto "EX ALTA" (A. Quattrini - Fondazione Centro San Raffaele di Milano) hanno pubblicato i risultati dello studio finanziato che si è posto lo scopo di valutare le differenze nell'espressione genica a livello del nervo periferico tra pazienti con SLA e pazienti con altre forme di neuropatie periferiche. Sono stati identificati numerosi geni differenzialmente espressi, tra i quali: geni implicati nel metabolismo dell'RNA, geni coinvolti nello smaltimento delle proteine alterate e nel metabolismo del glutammato, il neurotrasmettitore implicato nel fenomeno dell'eccitossicità. La possibilità di ottenere queste informazioni da tessuti periferici permetterà di

identificare *marker* specifici di malattia fin dalle fasi più precoci. Con il progetto “SCM-ALS” (G. Sambuceti - Università degli Studi di Genova) si vogliono valutare, attraverso un’innovativa metodica computazionale, le modifiche nel metabolismo del midollo spinale in pazienti con SLA. E’ stato realizzato un nuovo *software* capace di riconoscere in modo automatico il canale spinale e di individuare al suo interno il midollo spinale, partendo dalle immagini ottenute mediante Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) e TAC. I risultati preliminari sono stati pubblicati sulla rivista scientifica *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* e hanno permesso di ottenere informazioni sul metabolismo del tessuto nervoso spinale, come indice dell’attività neuronale, sulla struttura e sulla morfologia del midollo spinale stesso. La messa a punto di questa metodica innovativa potrà essere utile anche per valutare l’efficacia dei trattamenti terapeutici oggi utilizzati o in fase di sperimentazione. Analogamente, potrà essere applicata anche alle immagini ottenute con altri traccianti capaci di evidenziare funzioni diverse del midollo spinale.

- 1 Progetto EX_ALTA: Unraveling gene expression profiles in peripheral motor nerve from amyotrophic lateral sclerosis patients: insights into pathogenesis. Riva N. *et al*, *Sci Rep* 2016.
- 2 Progetto SCM-ALS: A PET/CT approach to spinal cord metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. Marini, C. *et al*, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016.

I PROGETTI ESTERNI

Grazie all’ “ANIMAL FACILITY”, sviluppata in collaborazione con l’Istituto di Ricerche Farmacologiche “Mario Negri” di Milano e messa a disposizione della comunità scientifica, AriSLA è stata coinvolta anche in progetti esterni alla *Call for Projects*, che si sono avvalsi di questo servizio e che hanno prodotto interessanti pubblicazioni.

- 1 ALS mouse model SOD1(G93A) displays early pathology of sensory small fibers associated to accumulation of a neurotoxic splice variant of peripherin. Sassone, J. *et al*. *Hum Mol Genet* 2016.
- 2 New Insights on the Mechanisms of Disease Course Variability in ALS from Mutant SOD1 Mouse Models. Nardo, G. *et al*, *Brain Pathology* 2016.

“La ricerca 2016: intervista a Lucie Bruijn, Direttore Scientifico ALS Association Washington DC - USA”



1 - La ricerca clinica ha visto nell'ultimo anno un notevole fermento. Quanto hanno impattato secondo Lei le scoperte della ricerca di base e traslazionale nel recente avvio di così numerosi trial clinici?

In questi anni, la Ricerca di Base e la Ricerca Traslazionale hanno influenzato direttamente gli studi clinici attualmente in corso. Ne è un esempio lo sviluppo della tecnologia antisenso, come approccio per alterare l'espressione genica. Attraverso la Ricerca di Base si è determinato come le mutazioni a carico del gene SOD1, legate ad alcune forme familiari di SLA, portino la proteina SOD1 a svolgere nuove funzioni tossiche nella cellula. Inoltre, attraverso gli studi traslazionali, grazie a collaborazioni e partenariati tra l'Accademia e l'Industria è stata sviluppata la tecnologia antisenso, che di recente è stata approvata per esempio per l'Atrofia Muscolare Spinale (SMA) ed è in sperimentazione in alcuni trial clinici per la SLA.

2 - Quali sono state le strategie dell'ALS Association per sostenere le Tecnologie Assistenziali nel 2016?

Lo scorso anno l'ALS Association ha lanciato la "sfida della ricerca" attraverso la pubblicazione di una *Call* per la presentazione di progetti di tecnologia assistiva, che è culminata con una dimostrazione dei primi cinque gruppi di ricerca selezionati, i quali hanno potuto validare i loro prototipi con la collaborazione delle persone che vivono con la SLA in differenti fasi della malattia.

Due *team* hanno ricevuto il finanziamento - il gruppo di Dexter Ang, Boston, MA e quello di Peter Desain, Paesi Bassi - grazie al quale avranno la possibilità di mettere a punto i loro prototipi innovativi, con l'obiettivo di migliorare la comunicazione delle persone con SLA, attraverso l'uso di tecnologie molto avanzate.

3 - Quali saranno le prospettive future di investimento nella ricerca da parte dell'ALS Association e in quale modo secondo lei è possibile rendere più efficace il finanziamento della ricerca?

Con l'aumento significativo degli investimenti e degli interessi nel settore delle biotecnologie e dell'industria, l'Associazione si è concentrata sull'implementazione delle collaborazioni tra il settore accademico e industriale e ha investito nello sviluppo di biomarcatori di malattia e nel sostegno agli studi clinici, continuando anche a sostenere i giovani medici e i ricercatori attraverso le nostre borse di studio.

1.6 Il nostro modello organizzativo



ASSOCIAZIONE ITALIANA
SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA



La nostra missione
nasce dall'intuizione
dei nostri Soci
Fondatori che insieme
hanno creduto nella
forza della
collaborazione per
vincere sfide
importanti.

AISLA Onlus nasce nel 1983 con l'obiettivo di diventare il soggetto nazionale di riferimento per la tutela, l'assistenza e la cura delle persone affette da SLA, favorendo l'informazione sulla malattia e stimolando le strutture competenti a una presa in carico adeguata e qualificata dei malati.

L'Associazione ha ottenuto il riconoscimento da parte del Ministero della Sanità nel 1999.

Oggi può contare sull'impegno di 63 rappresentanze presenti in 19 Regioni italiane, 9 dipendenti, 300 volontari, (medici del centro di ascolto, psicologi, fisioterapisti e consulenti che collaborano con la sede Nazionale e con quelle territoriali) e sulla fiducia di 2000 soci. Il lavoro di AISLA si concentra in quattro ambiti di attività: informazione, assistenza, formazione e ricerca.

L'Associazione è l'unico membro italiano dell'*International Alliance of ALS/MND Association*.

Fondazione Cariplo nasce formalmente nel dicembre 1991 con la missione istituzionale di mettere a disposizione le proprie risorse, a livello economico e progettuale, per aiutare gli enti non profit a realizzare iniziative nell'interesse collettivo.

La Fondazione, dunque, agisce in base al principio di sussidiarietà, che prevede non di sostituirsi, ma di affiancare le organizzazioni della società civile che operano per il bene pubblico. Nel pianificare la propria strategia d'intervento, inoltre, la Fondazione presta attenzione ad anticipare i bisogni della comunità, trovando soluzioni a problemi irrisolti, risolvendo in modo nuovo problemi non adeguatamente affrontati e favorendo la diffusione di soluzioni di successo. Fondazione Cariplo opera in quattro aree - Ambiente, Arte e Cultura, Ricerca Scientifica, Servizi alla Persona - ed assegna i propri contributi attraverso vari strumenti erogativi: bandi, erogazioni emblematiche, territoriali, istituzionali e patrocinii. *"#conFondazioneCariplo"*



Sulla base di quanto
raggiunto fino ad oggi
e dei risultati che la
ricerca ha generato,
siamo convinti che
solo insieme e con
l'aiuto di tutti
possiamo costruire
un futuro senza SLA!

Fondazione Telethon è una delle principali charity biomediche italiane, nata nel 1990 per iniziativa di un gruppo di pazienti affetti da distrofia muscolare. La sua missione è di arrivare alla cura delle malattie genetiche rare grazie a una ricerca scientifica di eccellenza, selezionata secondo le migliori prassi condivise a livello internazionale. Attraverso un metodo unico nel panorama italiano, segue l'intera "filiera della ricerca" occupandosi della raccolta fondi, della selezione e del finanziamento dei progetti e dell'attività stessa di ricerca portata avanti nei centri e nei laboratori della Fondazione. Grazie alla Fondazione Telethon, in collaborazione con Ospedale San Raffaele e GlaxoSmithKline, è stata resa disponibile sul mercato la prima terapia genica con cellule staminali al mondo per la cura di una rara immunodeficienza. Per altre malattie sono in corso o in fase di avvio studi clinici per la valutazione di nuove terapie, mentre continua nei laboratori finanziati da Telethon lo studio dei meccanismi di base e di potenziali approcci terapeutici per patologie ancora senza risposta.

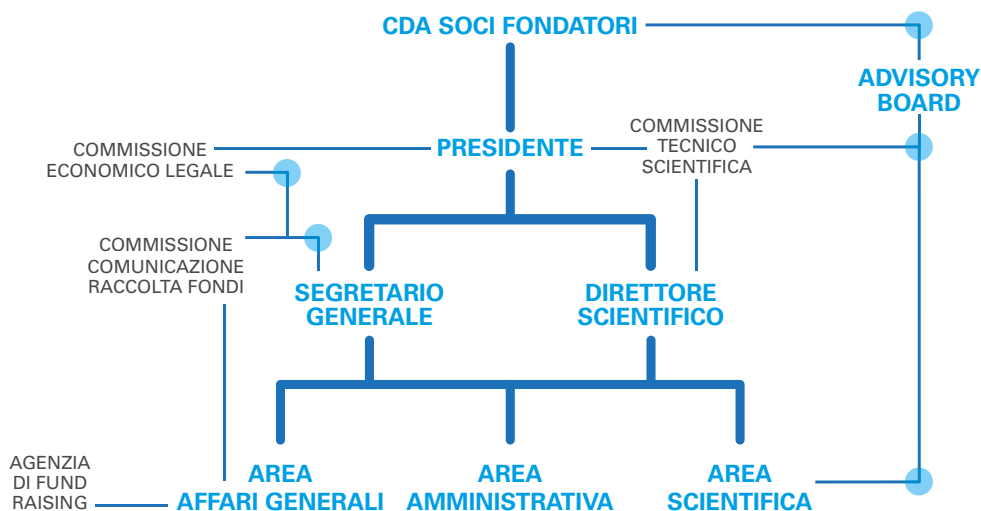


FONDAZIONE VIALI E MAURO
PER LA RICERCA E LO SPORT
ONLUS

Fondazione Viali e Mauro per la Ricerca e lo Sport Onlus nasce nel 2003 con l'obiettivo di destinare fondi alla ricerca medico scientifica sul Cancro e sulla SLA. L'amore per la vita, la voglia di agire concretamente e di essere sempre trasparenti, mantenendo salda la sinergia con realtà che rappresentano l'eccellenza nel campo della ricerca scientifica e degli approcci terapeutici, sono il motivo per cui, come forma di garanzia, i due ex campioni hanno scelto di mettere i propri nomi nell'intestazione della Fondazione. Sport, musica e cultura sono lo sfondo degli importanti eventi di raccolta fondi organizzati per avvicinare realtà differenti unite verso lo stesso obiettivo. Facendo gioco di squadra la Fondazione continuerà con grande convinzione e determinazione la sua battaglia contro la SLA, fino ad arrivare un giorno a scoprire le cause e la cura della malattia. Finanziare la ricerca è il nostro sport preferito!



Le nostre finalità istituzionali identificano il sostegno alla ricerca scientifica di eccellenza come unica modalità per “aggreare” in modo efficace la Sclerosi Laterale Amiotrofica. Per rispondere al meglio a questi obiettivi statutari, la Fondazione si è dotata di un’organizzazione snella e dinamica, attraverso la quale le strategie di sostegno e sviluppo della ricerca vengono attuate direttamente dagli uffici, che lavorano in sinergia, come previsto dal modello di sostegno della ricerca. Siamo iscritti dal 2011 al Registro degli Istituti di Ricerca Scientifica presso la Presidenza del Consiglio dei Ministri [DPCM, 15 aprile 2011] che ci riconosce come Ente impegnato nella “promozione di attività di ricerca scientifica”.



Il nostro Consiglio di Amministrazione

Da febbraio 2016 la presidenza di Fondazione AriSLA è affidata ad Alberto Fontana, che si è avvicinato a Mario Melazzini, a seguito della sua nomina alla conduzione dell’Agenzia Italiana del Farmaco. Dalla stessa data, Silvia Codispoti è Vice Presidente della Fondazione. Il nostro Consiglio di Amministrazione è composto da due rappresentanti per ogni Socio Fondatore, i quali prestano servizio, a titolo gratuito, per la gestione della vita straordinaria e ordinaria della Fondazione, definendone le strategie di sviluppo in sinergia con il nostro

Presidenza



Presidente
Alberto Fontana

Vice Presidente
Silvia Codispoti

Advisory Board e interagendo con gli Uffici operativi per l'attuazione delle stesse.

I Consiglieri sono coinvolti in modo volontario anche nelle Commissioni di lavoro, istituite dal CdA di AriSLA, nelle quali mettono a disposizione tempo e competenze per contribuire in modo diretto ad attivare le linee di indirizzo.

Da aprile 2016 entra a far parte del Consiglio di Amministrazione la dr.ssa Fulvia Massimelli.

Consiglieri



Daniela Cattaneo

Carlo Mango

Fulvia Massimelli



Massimo Mauro

Lucia Monaco

Francesca Pasinelli

Francesco Pierotti

Revisori



Aldo Occhetta

Paolo Masciocchi

Damiano Zazzeron



Le nostre Aree di funzione

	AREA SCIENTIFICA	AREA AMMINISTRATIVA	AREA AFFARI GENERALI
OBIETTIVO	Gestione del processo di finanziamento dei progetti scientifici e sviluppo delle azioni di coordinamento della ricerca	Gestione degli aspetti amministrativi della Fondazione e responsabilità del servizio di gestione diretta dei <i>Grant</i> AriSLA	Gestione dei processi a supporto della ricerca scientifica, con particolare attenzione alle attività di comunicazione istituzionale, promozione e sostegno.
ATTIVITA'	Pubblicazione della <i>Call</i> annuale; supervisione del processo di valutazione e selezione delle proposte di ricerca; monitoraggio scientifico dei progetti finanziati; valorizzazione e diffusione dei risultati intermedi e finali dei progetti; promozione e gestione dei seminari di formazione e gestione dei servizi alla ricerca; cura della segreteria scientifica degli eventi della Fondazione	Stesura del Bilancio di Esercizio; cura degli aspetti contrattuali legati al personale e alle collaborazioni con gli esperti del Comitato Scientifico Internazionale di AriSLA; gestione degli acquisti per i <i>Grant</i> AriSLA e attivazione dei contratti di ricerca per i ricercatori che lavorano nei progetti di ricerca, vincitori della <i>Call</i> annuale	Cura degli strumenti di comunicazione istituzionale della Fondazione; gestione delle attività di ufficio stampa; supporto organizzativo agli eventi scientifici; promozione delle campagne e degli eventi di raccolta fondi; cura dei donatori e degli enti adottanti dei progetti di ricerca; sviluppo delle azioni di sensibilizzazione sulla malattia e di diffusione della cultura dell'eccellenza scientifica
COLLABORAZIONI ESTERNE	Consulenza dello studio legale R&P Legal nell'ambito del trasferimento tecnologico; consulenza dell'agenzia Sinapto s.r.l. per l'implementazione della piattaforma <i>web</i> , realizzata per la sottomissione dei progetti alla <i>Call</i> annuale e per la gestione del processo di revisione	Consulenza legale e tributaria dello Studio Cuonzo Montecchiani di Roma e supporto dello studio legale Pagoda, in qualità di ufficio paghe	Collaborazione grafica con Silvana Sioli e consulenza con l'Agenzia di comunicazione e raccolta fondi MAB.q s.r.l.

Il nostro staff



Giulio Pompilio



Andrea Barzanti



Stefania Pozzi



Stefania Guareschi



Alessandro Franceschi



Maddalena Ravasi



Camilla Andreazza



Tiziana Zaffino

Giulio Pompilio, Direttore Scientifico di AriSLA dal 2011, ha concluso il suo mandato nel dicembre 2016, dopo aver assunto l'incarico di Vice Direttore Scientifico presso il Centro Cardiologico Monzino di Milano. Al prof. Pompilio vanno i ringraziamenti per il lavoro compiuto in questi anni nella conduzione scientifica della Fondazione e i migliori auguri di buon lavoro per il nuovo impegno professionale.

Lo staff di AriSLA si avvale anche del supporto di collaboratori volontari, messi a disposizione dai Soci Fondatori. A tutti loro, che investono competenze tecniche, professionalità e passione nel contribuire alla nostra missione, va il nostro ringraziamento.

Il nostro Advisory Board

Il supporto dell'*Advisory Board* è fondamentale per la definizione delle aree di finanziamento: grazie alla collaborazione con il *Board* scientifico, infatti, AriSLA individua le priorità strategiche per la ricerca, allocando le risorse economiche in

ambiti di intervento ritenuti prioritari e necessari. Il nostro *Advisory Board* è composto da esponenti autorevoli della ricerca scientifica e delle *Charities* in ambito SLA e malattie del motoneurone.

36



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



Wim Robberecht
*Responsabile del dipartimento
di Neurologia presso la University
Hospital di Leuven e del dipartimento di
Neurologia Sperimentale dell'Università
di Leuven, Belgio*



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



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



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



La nostra nuova sede

Dal mese di luglio 2016 gli uffici di AriSLA sono in Via Poerio 14 a Milano. La nuova sede legale è in un bellissimo palazzo storico del primo '900, lasciato in donazione a Fondazione Telethon dalla famiglia Zanchi.



Grazie a Fondazione Telethon, AriSLA occupa in comodato d'uso gratuito gli spazi del primo piano del palazzo di via Poerio. La condivisione con l'esperienza scientifica di Telethon ha creato in questi mesi nuove opportunità e occasioni di riflessione sullo sviluppo delle strategie di sostegno della ricerca che finanziamo.



2

The background of the image is a close-up, slightly out-of-focus photograph of white orchid flowers. The petals are delicate and layered, with some showing subtle veining. The stems and leaves are dark and slender, creating a complex, organic pattern. The overall tone is soft and natural, with a slight sepia or aged quality.

Promuoviamo
la ricerca



“Studio la SLA dal '96 perché mi sono appassionata e perché vedo quanta sofferenza c'è da parte della persona ammalata, di cui mi colpisce il desiderio di vivere, nonostante ci sia la certezza che al momento non esista una via di uscita. Con il progetto finanziato da AriSLA si studierà l'effetto neuroprotettivo degli esosomi, piccole vescicole responsabili della comunicazione intercellulare derivate da cellule staminali, caratterizzandone il contenuto al fine di migliorare il loro possibile utilizzo terapeutico nei pazienti con SLA.

Io sento su di me, quotidianamente, la responsabilità verso queste persone. Penso che il nostro lavoro sia una piccola missione, una sfida che non finisce, ma anzi inizia quando si vince un Grant. A volte mi chiedo cosa farei io se avessi la SLA. Poi penso ad un'associazione locale di un gruppo di pazienti che è testimonianza di come una forte disperazione possa diventare una fonte di speranza incredibile.

Anche avere un papà medico e alcuni incontri che hanno segnato la mia vita, come quello con la professoressa Marina Bentivoglio dell'Università di Verona, mi hanno trasmesso la passione per questo lavoro e spronato a non perdere mai la fiducia in quello che facciamo. Per me la passione per la ricerca è fondamentale, è il motore che mi spinge tutti i giorni. Perché sono più gli insuccessi che i successi che si accumulano quando fai gli esperimenti e se non hai la passione che ti sostiene è più difficile andare avanti.

Il mio sogno nel cassetto è dare un futuro, in termini accademici e lavorativi, alle persone che lavorano con me, dandomi sostegno e forza per proseguire. Una forza che trovo anche in famiglia e in particolare in alcuni hobby che coltivo con mia figlia: per lei quest'anno, in una recita scolastica, ho interpretato la principessa Anna di Frozen”.

Raffaella Mariotti



Raffaella Mariotti, classe '66, dell'Università degli Studi di Verona, è una dei sei vincitori della Call for Projects 2016 e Coordinatore Scientifico del Full Grant "ExoALS".



2.1 Il nostro impegno nella ricerca

Per noi la ricerca
è strumento
di speranza e siamo
consapevoli che
per le persone
affette da SLA
la speranza è vita!
Per questo poniamo
la persona ed i suoi
bisogni al centro
di ogni nostra azione
e sosteniamo
una ricerca capace di
mantenere
uno sguardo attento
e responsabile verso
i pazienti.

Di fronte ad una malattia estremamente complessa come la SLA, della quale non si conoscono ancora pienamente le cause patogenetiche e per la quale non vi sono oggi biomarcatori affidabili, è necessario pensare al processo di ricerca e cura come ad una scala, che procede per tappe progressive, iniziando con l'attività in laboratorio, per arrivare all'applicazione in clinica.

La **Ricerca di Base** si trova ai primi gradini della scala e si occupa dello studio delle cause della malattia e dei meccanismi sottesi all'esordio della stessa: essa studia ad esempio la regolazione dei geni o indaga come le proteine funzionano all'interno del nostro organismo. La Ricerca di Base sembra lontana dal paziente e dalla sua malattia, ma ad essa va riconosciuto un ruolo fondamentale, grazie al quale è possibile arrivare allo sviluppo di nuove terapie.

La Ricerca di Base è il presupposto da cui partire per proseguire in tutte le successive scoperte che portano alla Ricerca Clinica.

La raccolta di queste prime informazioni permette di salire la scala fino alla **Ricerca Pre-clinica/Traslazionale**, la quale ha il compito di verificare la possibilità di trasformare le scoperte scientifiche, che arrivano dal laboratorio, in applicazioni cliniche efficaci: è in questa fase che vengono

sviluppate e testate le strategie terapeutiche in grado di compensare il meccanismo individuato e vengono identificati biomarcatori di esordio e progressione della malattia, dapprima utilizzando modelli cellulari, per poi passare in seguito eventualmente a modelli animali che mimano la malattia stessa.

Solo quando la terapia si dimostra efficace e sicura su questi modelli sperimentali è possibile accedere al gradino della **Ricerca Clinica**, attraverso la quale la soluzione individuata viene validata con i pazienti. La Ricerca Clinica comprende gli studi che si occupano di identificare il trattamento o le modalità terapeutiche più efficaci, ma anche di sviluppare gli studi epidemiologici che hanno l'obiettivo di esaminare la distribuzione della malattia nella popolazione, i fattori di rischio per la sua comparsa e analizzare, infine, l'efficacia degli esami preventivi e degli *screening* per la diagnosi precoce.

Anche le **Tecnologie Assistive** si collocano al vertice della scala perché lavorano per mettere a disposizione attrezzature e dispositivi finalizzati a mantenere una buona qualità di vita dei pazienti e dei loro familiari, aumentando o supportando le capacità funzionali e di autonomia di chi è colpito dalla malattia.

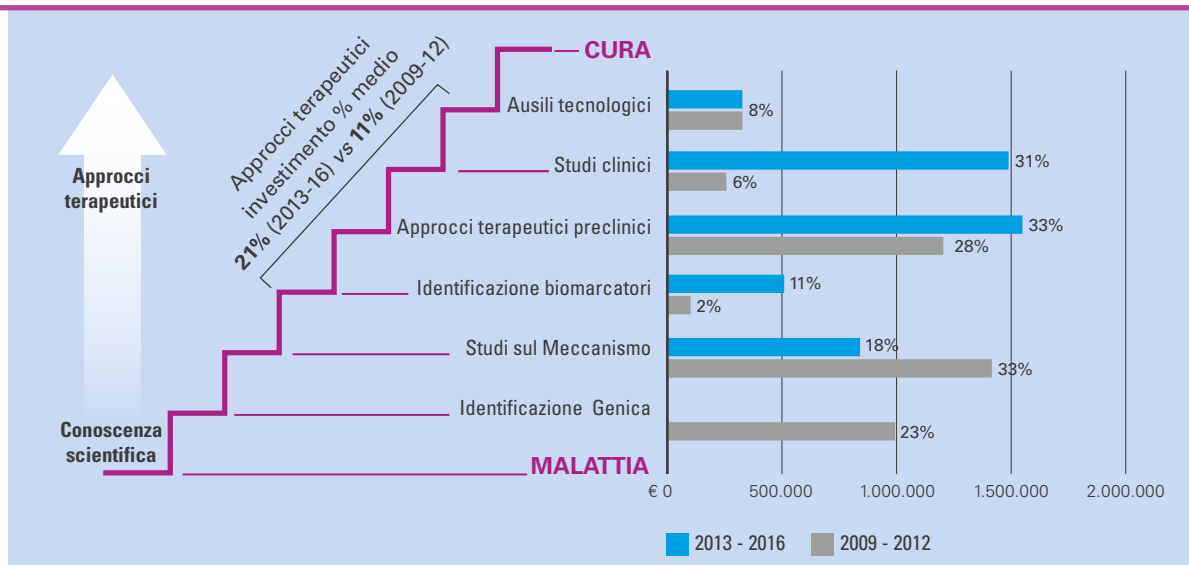


Fig. 1: Evoluzione del finanziamento erogato da Fondazione AriSLA attraverso i Bandi annuali di ricerca (2009-2016)

Compiere i giusti passi su ciascuno di questi gradini è fondamentale per ottenere dei risultati attendibili, che possano realmente portare miglioramenti nella qualità di vita dei pazienti con SLA.

Durante i primi quattro anni di attività (2009-2012) gli investimenti della Fondazione sono stati destinati prevalentemente alla Ricerca di Base. Circa il 60% del finanziamento erogato attraverso le "Call for Projects" ha riguardato progetti che hanno avuto l'obiettivo di identificare nuovi difetti genetici ed associarli alla malattia o di studiare i meccanismi che sottendono al suo sviluppo. Nell'ultimo quadriennio di attività, la strategia di investimento della Fondazione ha invece voluto dare più spazio a progetti di carattere traslazionale, con oltre il 70% dei progetti

finanziati che ha cercato di identificare nuovi approcci terapeutici preclinici o orientati agli studi clinici. La ricerca dei meccanismi di malattia non è stata in ogni caso abbandonata e ha ricevuto circa il 20% del finanziamento, mentre è aumentato notevolmente il sostegno a progetti che mirano all'identificazione di nuovi biomarcatori, fondamentali sia per poter valutare il decorso della malattia, che per il disegno di più efficienti Trial Clinici. Quando si parla di malattie rare come la SLA per la quale, inoltre, la variabilità fenotipica è estremamente elevata, è necessario agire con uno sguardo ampio e collaborativo. "Bisogna saper fare rete" per raggiungere risultati concreti.

In questa ottica AriSLA si è impegnata - e continuerà a farlo - nella creazione di *network* di ricerca. Con

gli investimenti effettuati in questi anni, la Fondazione è arrivata a finanziare centri di ricerca in tutte le Regioni italiane e ha cercato di incentivare le collaborazioni tra i gruppi che hanno applicato al Bando annuale, raccomandando la presentazione di proposte progettuali in *partnership*. Dei 32 progetti *Full Grant* finanziati dal 2009, oltre il 70% ha previsto una collaborazione tra centri di ricerca, con la presenza mediamente di 2 partner per progetto.

Hanno fatto eccezione i due progetti clinici finanziati negli ultimi 3 anni, "PROMISE" (G. Lauria, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano) e "RAPALS" (J. Mandrioli, Nuovo Ospedale Civile S. Agostino Estense di Modena) che hanno incluso rispettivamente 25 e 9 centri clinici e di ricerca.



Fig. 2: Distribuzione dei centri clinici di eccellenza afferenti al network clinico nazionale

La valorizzazione del merito scientifico per garantire il finanziamento della ricerca di eccellenza

Diamo valore esclusivamente al merito scientifico attraverso una selezione scrupolosa dei progetti di ricerca, affidando ad esperti di tutto il mondo la valutazione delle migliori proposte scientifiche per garantire un processo trasparente e oggettivo.

La ricerca che sosteniamo è il risultato di un processo di selezione fondato sui valori di trasparenza, oggettività, terzietà e merito scientifico: per questo la Fondazione si avvale dell'unico metodo accreditato presso la Comunità Scientifica Internazionale per la valutazione di progetti e pubblicazioni scientifiche, ovvero il metodo della *peer-review*, o revisione tra pari, che prevede la valutazione dei progetti da parte di esperti indipendenti. Il processo di selezione di Fondazione AriSLA è articolato in diverse fasi in un periodo di tempo di circa nove mesi.

LE FASI DEL NOSTRO PROCESSO DI FINANZIAMENTO DEI PROGETTI

1. La pubblicazione della Call for Projects

Il finanziamento delle migliori proposte progettuali ha inizio con la pubblicazione annuale della “**Call for Research Projects**”, definita dopo il confronto con l'*Advisory Board* e il Consiglio di Amministrazione (CdA) di Fondazione AriSLA. A partire dall'individuazione della strategia di finanziamento, l'ufficio scientifico della Fondazione redige il Bando e organizza il processo di valutazione in *peer-review*, avvalendosi di un Comitato Scientifico Internazionale (ISC). Il processo di valutazione si conclude con le raccomandazioni al finanziamento da parte dell'ISC, in relazione alle migliori proposte progettuali, le quali vengono portate all'attenzione del CdA di AriSLA, che delibera i progetti beneficiari del finanziamento sulla base delle risorse economiche disponibili.

IL PROCESSO DI VALUTAZIONE
IN “PEER - REVIEW”

Proposte progettuali	Sottomissione Lettere di intenti	Valutazione scientifica in remoto	Invito a presentare una Full Proposal	Valutazione scientifica in remoto	Consensus Meeting	CDA AriSLA
Durata dei progetti 1/3 anni Assegnazione competitiva dei fondi		Condotta da 3 revisori stranieri Feedback inviati al ricercatore Ammissione solo di proposte con valutazione positiva		Condotta da altri 3 revisori stranieri Definizione di una graduatoria di merito provvisoria	Valutazione scientifica comparativa effettuata in presenza di almeno 9 revisori stranieri Definizione della graduatoria di merito scientifico finale Feedback inviati ai ricercatori	Assegnazione dei finanziamenti sulla base delle risorse a disposizione

Fig.3: Il processo di valutazione in peer-review dei progetti di ricerca finanziati da Fondazione AriSLA



2. La valutazione delle proposte

In seguito alla pubblicazione della *Call* i ricercatori italiani possono sottoporre una **Lettera di Intenti** (*Letter of Intent*, LOI) nella quale viene richiesta una presentazione sintetica della proposta progettuale. Ogni LOI che rispetta i criteri di eleggibilità previsti dal Bando partecipa al processo di valutazione e viene inviata a tre revisori indipendenti del Comitato Scientifico Internazionale (ISC), selezionati sulla base della specifica *expertise* di ciascuno di essi, i quali forniscono, in remoto, un commento sulla qualità scientifica della proposta e assegnano un punteggio di merito corrispondente. Le proposte che hanno ottenuto le migliori valutazioni vengono invitate a sottoporre una **Full Proposal** (FP), che conterrà tutti i dettagli scientifici ed economici del progetto. Ai ricercatori è inoltre offerta la possibilità di rispondere ai commenti degli esperti in una sezione specifica, ed eventualmente modificare la propria proposta sulla base dei commenti ricevuti. Al termine di questa seconda fase, ciascuna FP viene inviata ad altri tre revisori indipendenti, selezionati sulla base della pertinenza e dell'esperienza nell'area di studio della proposta sottomessa.

La fase finale del processo di valutazione prevede la discussione di ciascuna *Full Proposal* da parte di alcuni membri dell'ISC selezionati e invitati a partecipare ad un **Consensus Meeting** in presenza. Durante due giorni di intenso lavoro, i revisori coinvolti effettuano una valutazione comparativa delle proposte progettuali, al fine di fornire una graduatoria con le raccomandazioni al finanziamento, che verrà presentata al CdA della Fondazione. Ciascuna fase di valutazione prevede l'invio ai ricercatori partecipanti delle valutazioni pervenute da parte dell'ISC.

Il nostro obiettivo è quello di premiare esclusivamente il merito scientifico, con l'unico intento di finanziare la migliore ricerca scientifica del nostro Paese per rispondere alle domande ancora aperte sulla malattia; per questo motivo l'intero processo di valutazione è orientato a garantire una selezione il più possibile trasparente ed oggettiva delle proposte progettuali.

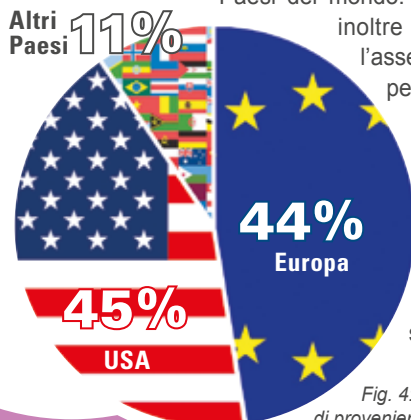
3. Il Comitato Scientifico Internazionale di Fondazione AriSLA

Il Comitato Scientifico di Fondazione AriSLA (ISC) è composto da esperti riconosciuti a livello internazionale e provenienti da tutti i Paesi del mondo. Ai membri dell'ISC viene inoltre richiesto di garantire l'assenza di conflitti di interesse per ogni proposta progettuale ricevuta e di mantenere la confidenzialità in merito a tutte le informazioni con le quali essi vengono in contatto. L'elenco dei membri dell'ISC di AriSLA è disponibile sul sito della Fondazione.



Fig. 4: Distribuzione delle aree geografiche di provenienza dei membri dell'ISC di Fondazione AriSLA (2009-2016)

46



2.2 La Call 2016

Nel 2016 Fondazione AriSLA ha lanciato la sua nona “Call for Research Projects” con l’obiettivo di far avanzare la conoscenza scientifica e clinica sulla SLA, al fine di ottimizzare il trasferimento dei risultati della ricerca al paziente, promuovere l’eccellenza scientifica e la collaborazione tra i ricercatori a livello nazionale.

LA TIMELINE DELLA “CALL FOR PROJECTS” 2016

I SELEZIONE	13 Aprile - 13 Maggio 2016: Valutazione in remoto delle LOI
INVITO A SOTTOMETTERE “FP”	10 Giugno - 1 Agosto 2016: Sottomissione Full Proposal (FP) su invito
II SELEZIONE	8 Agosto -11 Ottobre 2016: Valutazione Full Proposal in remoto
III SELEZIONE	21- 22 Novembre 2016: Consensus Meeting in presenza
EROGAZIONE FINANZIAMENTO GRANT	20 Dicembre 2016: Approvazione formale del Ranking e presentazione al CdA di AriSLA dei progetti giudicati di eccellenza

La *Call* si è rivolta ai ricercatori di Università italiane e di Istituti di ricerca pubblici e privati non profit; gli Enti for profit, le imprese e gli Enti di ricerca stranieri hanno potuto partecipare in *partnership* attraverso un co-finanziamento.

Novità che ha caratterizzato la “Call for Projects” del 2016 è stata l’attivazione della piattaforma online, implementata per agevolare i ricercatori nella presentazione delle candidature. La piattaforma è stata molto apprezzata e ha reso più semplice e standardizzata la compilazione delle proposte progettuali

The image shows a web application interface with two main sections. The left section, titled "Already a member?", contains input fields for "Email" and "Password", a green "Login" button, and a link "Forgot your password?". The right section, titled "Create your account", contains input fields for "First name", "Last name", and "Email", and a blue "Create Account" button. The background is a light blue gradient with a subtle pattern.

Fig. 5: Pagina iniziale della Web Application <http://proposals.arisla.org>.

La “Call for Research Projects” 2016 ha previsto la sottomissione di due tipologie di progetti: **Full Grant**, ovvero progetti di ricerca con *background* e dati preliminari consistenti, che proponessero approcci multidisciplinari e innovativi, della durata massima di 36 mesi, e **Pilot Grant**, cioè progetti con ipotesi di ricerca altamente innovative ed originali con dati preliminari da consolidare o non disponibili, della durata massima di 12 mesi.



Le aree di finanziamento previste dalla *Call* sono state le seguenti:

- **Ricerca di Base**
- **Ricerca Traslazionale**
- **Trial Clinici Interventistici (esclusivamente per *Full Grant*)**

Per le prime due aree (Ricerca di Base e Traslazionale) è stato possibile richiedere un finanziamento massimo di 300.000 euro per i *Full Grant* e di 60.000 euro per i *Pilot Grant*.

Gli ambiti tematici a cui le proposte hanno fatto riferimento sono stati:

- **Marcatori di insorgenza e progressione di malattia**
- **Nuovi modelli di malattia**
- **Studio di *pathway* e meccanismi di malattia orientati al paziente**
- **Genetica**
- **Innovativi approcci di *imaging***

48

L'introduzione dell'area di ricerca dei "Trial Clinici Interventistici" ha rappresentato una delle novità della *Call* 2016, che si è posta l'obiettivo di trovare risposte ai bisogni clinici dei pazienti, attraverso il finanziamento di studi che sperimentassero nuovi approcci terapeutici.

I progetti attinenti a quest'area hanno potuto richiedere un finanziamento massimo di 400.000 euro, che sarebbe potuto arrivare fino a 700.000 euro nel caso lo studio avesse previsto la partecipazione di oltre 7 centri clinici. Per i "Trial Clinici Interventistici", inoltre, si è richiesta la presenza di collaborazioni in *partnership* e la presentazione di un progetto clinico che includesse la ricerca di biomarcatori, per la verifica dell'azione del farmaco testato sulla via molecolare di interesse. La raccolta di campioni biologici, finalizzata a tale obiettivo, avrebbe dovuto essere in linea con le procedure standard definite dal programma europeo "SOPHIA" per l'acquisizione, il collezionamento, il processamento, la conservazione e il trasporto degli stessi.

Sempre per questa tipologia di progetti è stata resa obbligatoria la consulenza con il servizio di **supporto metodologico**, messo a disposizione dalla Fondazione per fornire assistenza ai ricercatori in merito agli aspetti metodologici e statistici dello studio clinico.

I progetti *Pilot Grant* hanno potuto sottoporre proposte progettuali nelle seguenti aree tematiche:

- **Ricerca e disegno di nuovi farmaci**
- **Marcatori di insorgenza e progressione di malattia**
- **Caratterizzazione di nuovi modelli di malattia**
- **Nuove vie e meccanismi patologici**
- **Innovativi approcci di *imaging***

Alla "Call for Projects" 2016 sono state sottmesse 157 Lettere di Intenti (LOI) - delle quali 104 *Pilot Grant* e 53 *Full Grant* - per una richiesta economica totale di 20.865.939 euro ed un coinvolgimento di 249 gruppi di ricerca.

Le LOI sono state sottoposte al processo di revisione in *peer-review* e sono state inviate per la valutazione al Comitato Scientifico Internazionale (ISC) di AriSLA, composto nel 2016 da oltre 50 esperti internazionali. Per evitare eventuali conflitti di interesse da parte dei componenti dell'ISC ed eludere la variabile soggettiva nella valutazione, il *turnover* degli esperti per l'anno 2015/2016 è stato del 44%.

Aree	Full Grant (n°)	Full Grant (euro)	Pilot Grant (n°)	Pilot Grant (euro)	Totale (n°)	Totale (Euro)
Base	22	5.781.500	85	4.785.290	107	10.566.790
Traslazionale	27	7.333.349	19	1.077.000	46	8.410.349
Trial Clinici Interventistici	4	1.888.800	0	-	4	1.888.800
Totale	53	15.003.649	104	5.862.290	157	20.865.939

Tab. 1: Lettere di Intenti sottomesse alla "2016 AriSLA Call for Research Projects"

Sono state ammesse alla seconda fase di valutazione 49 proposte: 21 Pilot Grant e 28 Full Grant, ossia circa il 31% delle proposte progettuali sottomesse nella fase iniziale dai ricercatori.

Aree	Full Grant (n°)	Full Grant (euro)	Pilot Grant (n°)	Pilot Grant (euro)	Totale (n°)	Totale (Euro)
Base	13	3.454.308	18	1.012.924	31	4.467.232
Traslazionale	12	3.159.875	3	177.750	15	3.337.625
Trial Clinici Interventistici	3	1.373.653	0	-	3	1.373.653
Totale	28	7.987.836	21	1.190.674	49	9.178.510

Tab. 2: Full Proposal invitate alla "2016 AriSLA Call for Research Projects"

Il valore economico dei progetti ammessi alla seconda fase di valutazione è stato di 9.178.510 euro. Le *Full Proposal* sono state nuovamente valutate in remoto da tre membri indipendenti dell'ISC e discusse durante il *Consensus Meeting* finale. A tutti i ricercatori non ammessi è stato inviato - come di consueto - un documento di *feedback* per ogni fase di valutazione, nel quale sono stati riportati i commenti dell'ISC. **Il processo si è concluso con la selezione di 6 progetti vincitori, 3 Full Grant e 3 Pilot Grant, per un valore complessivo di 876.378 euro.**



GLI STUDI VINCITORI

I sei progetti vincitori della “Call for Projects” 2016 coinvolgono otto nuovi gruppi di ricerca (operativi su Milano, Verona, Padova e Roma), che vanno ad aggiungersi ai 105 gruppi sostenuti dal 2009 dalla Fondazione. Due dei sei progetti finanziati (**DDRNA&ALS** e **StressFUS**) hanno l'obiettivo di verificare il coinvolgimento delle proteine TDP-43 e FUS, associate all'insorgenza della malattia, nella alterata risposta allo *stress* dei motoneuroni, i quali risultano in questo modo maggiormente vulnerabili agli “insulti” ossidativi.

Altri due progetti di ricerca vogliono sondare nuovi approcci biologici, allo scopo di identificare future terapie per la SLA. Il primo (**ExoALS**) studierà l'effetto neuroprotettivo degli esosomi - piccole vescicole responsabili della comunicazione intercellulare - derivati da cellule staminali, e ne caratterizzerà il contenuto al fine di migliorare il loro possibile utilizzo terapeutico nei pazienti con SLA; il secondo (**SUMALS**) esplorerà il ruolo della SUMOilazione, processo che ha diverse azioni nella regolazione della funzionalità e nella localizzazione delle proteine bersaglio e, nel caso specifico, nell'aggregazione della proteina TDP-43, caratteristica comune di molte forme sporadiche e familiari di SLA: in particolare, il progetto utilizzerà alcuni peptidi per modulare la SUMOilazione e ritardare la degenerazione neuronale, nella prospettiva di arrivare a future terapie *in vivo*.

Strategie innovative per investigare nuovi meccanismi alla base della SLA sono quelle proposte dai due progetti pilota **GPR17ALS** e **SNop**.

Il primo intende valutare nuovi approcci farmacologici basati sulla modulazione dell'attività del recettore GPR17, al fine di stimolare la riparazione della guaina mielinica, ossia il rivestimento protettivo dei processi neuronali, e valutarne il coinvolgimento nella degenerazione legata alla SLA. Il secondo, attraverso l'utilizzo di una tecnica innovativa chiamata optogenetica, che combina tecniche ottiche e genetiche di rilevazione per sondare i circuiti neuronali, cercherà di comprendere i meccanismi che portano all'atrofia muscolare nei pazienti con SLA.

Nr	Titolo	PI	Valore (euro)	Durata (mesi)
1	DDRNA&ALS A Role for DNA damage response RNA (DDRNA) in neurodegeneration in ALS	Fabrizio d'Adda di Fagagna IFOM, The FIRC Institute of Molecular Oncology, Milano Partner 1, Sofia Francia, Istituto di Genetica Molecolare Consiglio Nazionale delle Ricerche (IGM-CNR), Pavia	299.628	36
2	ExoALS Exosomes from mesenchymal stem cells as innovative therapeutic approach for ALS	Raffaella Mariotti Dipartimento di Neuroscienze, Biomedicina e Movimento, Università degli Studi di Verona	141.750	24
3	SUMALS Role of SUMOylation in TDP-43 nucleocytoplasmic transport and aggregation	Antonia Ratti IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano Partner 1, Marco Feligioni, EBRI European Brain Research Institute "Rita Levi-Montalcini", Roma	260.000	30
4	SNop Optogenetic modulation of the adrenergic component of motor nerves to understand the mechanisms of muscle atrophy and neurodegeneration in ALS	Tania Zaglia Venetian Institute of Molecular Medicine Padova	55.000	12
5	GPR17ALS New strategies to enhance the trophic functions and remyelinating abilities of adult NG2-glia in amyotrophic lateral sclerosis via the GPR17 receptor	Marta Fumagalli Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano	60.000	12
6	StressFUS Impairment of the stress response by mutant FUS in iPSC-derived human ALS motoneurons	Alessandro Rosa Dipartimento di Biologia e Biotecnologie Charles Darwin, Università "La Sapienza" di Roma	60.000	12



I nostri servizi alla ricerca

Siamo al fianco della comunità scientifica italiana offrendo ai ricercatori servizi e strumenti per supportare e coordinare il loro lavoro. Ci prendiamo cura dei progetti finanziati per non disperdere risorse e tempi, garantendo in questo modo una gestione efficiente del lavoro dei ricercatori.

L'UFFICIO DI TRASFERIMENTO TECNOLOGICO

Molto spesso quando si parla di Trasferimento Tecnologico (TT) si pensa ad un iter complicato e “nebuloso” e non si dà importanza all’impatto che questo può avere nello sviluppo della ricerca stessa e al suo fine ultimo, ossia quello di individuare la cura per una determinata malattia. **Capire le effettive ricadute di un risultato di laboratorio può essere invece un buon punto di partenza per decidere se intraprendere un percorso di trasferimento tecnologico. Il brevetto, in questo senso, rappresenta il primo fondamentale strumento per la valorizzazione di una futura soluzione terapeutica, perché assicura:**

- **al ricercatore** il controllo e la garanzia dello sviluppo dell’invenzione, tramite l’apporto di nuove competenze e risorse economiche; nonché la possibilità di sviluppare la ricerca anche nello stesso settore di attività (ricerca libera);
- **al partner aziendale** l’esclusività del nuovo trovato, qualora gli esiti della ricerca fossero positivi, dando la possibilità di gestire il rischio derivato dall’investimento iniziale;
- **la pubblicazione dei dati dopo il deposito del brevetto**, continuando in tal modo a contribuire all’aumento della conoscenza scientifica.

Nell’affrontare questo primo passo di deposito del brevetto, è importante essere coscienti e preparati nel gestire le differenze che caratterizzano il contesto accademico da quello industriale, al fine di rendere più facile il dialogo e la gestione della futura collaborazione tra i vari attori. Chi opera nel contesto accademico, infatti, è principalmente orientato allo sviluppo di conoscenza e alle attività di pubblicazione; inoltre, il ricercatore ha delle prospettive temporali relativamente lunghe. Al contrario, chi opera nell’impresa farmaceutica è orientato all’applicazione industriale della conoscenza, ha competenze estremamente interdisciplinari e orizzonti di investimento brevi.

Queste differenze, se comprese e affrontate, possono rappresentare utili elementi di complementarità. Per aiutare i ricercatori in questo articolato percorso, la maggior parte degli Enti di ricerca si sono dotati di un Ufficio di Trasferimento Tecnologico, che costituisce il “collante” per far incontrare le diverse esigenze.

Anche in Fondazione AriSLA, a partire dal 2013, è stato istituito un servizio gratuito di Trasferimento Tecnologico: attraverso il TTOffice la Fondazione è al fianco dei ricercatori anche in questo aspetto di sviluppo della loro ricerca, con l’obiettivo di dare loro sostegno e di interagire con i TTOffice dei loro Enti, per rendere più efficace ed efficiente il processo di trasferimento tecnologico per la SLA.

Grazie a questa definizione più strutturata del ruolo di Fondazione AriSLA sul tema della Proprietà Intellettuale, **nel marzo 2015 abbiamo supportato il deposito di un brevetto italiano su una potenziale molecola specifica per “aggredire” le forme di SLA con mutazione del gene SOD1(G93A).** Seppure l'invenzione sia ancora molto precoce, questo brevetto è un ulteriore segnale che misura la bontà della ricerca finanziata e conferma che l'investimento orientato verso la ricerca traslazionale può generare risultati sempre più vicini ai pazienti.

LA GESTIONE DIRETTA

Negli ultimi cinque anni AriSLA amministra i *Grant* vinti nelle *Call* annuali attraverso il servizio della **gestione diretta totale del finanziamento**. Dal 2009 al 2016 abbiamo finanziato 62 progetti, 46 dei quali sono stati gestiti secondo questo metodo. Grazie al modello della gestione diretta totale, il Coordinatore Scientifico del progetto (PI) delega alla Fondazione l'amministrazione del *Grant*, secondo quanto egli ha previsto nelle voci di costo del Piano Economico Integrato di progetto.

Ogni giorno supportiamo il PI e i suoi collaboratori nel sottomettere alle aziende e ai fornitori gli ordini di spesa di cui hanno necessità, previa valutazione della coerenza con gli obiettivi di progetto, da parte dell'Ufficio Scientifico della Fondazione.

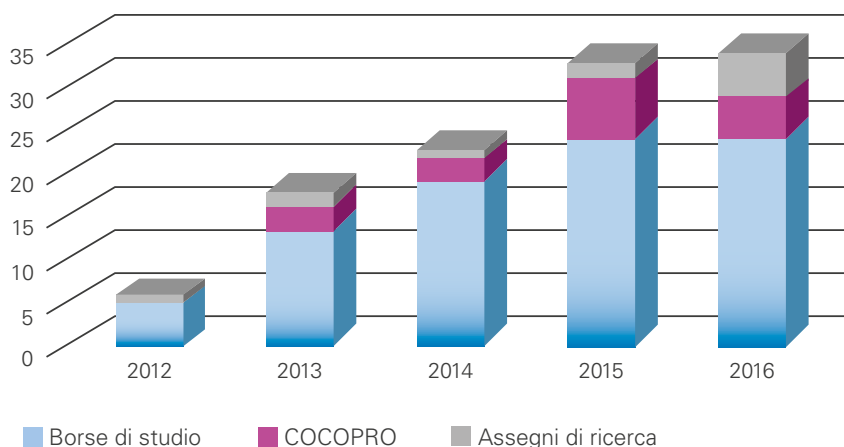
Negli ultimi anni abbiamo gestito oltre 1.500 ordini di acquisto di forniture e materiali, lavorando quotidianamente con oltre 150 aziende fornitrici, delle quali 130 italiane.

Anche la contrattualizzazione da parte di AriSLA dei giovani ricercatori impegnati sui progetti finanziati è prevista nel regime della gestione diretta, secondo le indicazioni e le modalità stabilite dal PI. **Dal 2012 ad oggi abbiamo garantito fondi per la copertura di 11 assegni di ricerca e dato vita a 103 contratti, di cui 85 borse di studio e 18 contratti di collaborazione a progetto. La durata media di contrattualizzazione è di circa 13 mesi.**

La gestione diretta è un servizio che rende efficiente il processo di sviluppo del progetto:

- 1) Riduce i tempi e i costi di reperimento dei materiali di ricerca, garantendo la fluidità del lavoro in laboratorio ed ottimizzando le risorse economiche messe a disposizione;
- 2) Il gruppo di ricerca è svincolato dalla gestione delle pratiche amministrative, permettendo in questo modo di valorizzare il tempo e le competenze scientifiche di ogni ricercatore impegnato ogni giorno per raggiungere gli obiettivi del progetto;
- 3) Garantisce ai ricercatori il compenso mensile per tutto il tempo di lavoro che impegnano nelle attività di progetto;
- 4) Consente un monitoraggio scientifico e amministrativo del progetto, grazie al quale la Fondazione può rendicontare con trasparenza l'investimento delle risorse nel sostegno alla ricerca.

Contratti di ricerca attivati in gestione diretta



3





Diffondiamo
la ricerca



“Nel nostro laboratorio presso l'Istituto di Ricerche Farmacologiche “Mario Negri” ci occupiamo prevalentemente dello studio sulla Sclerosi Laterale Amiotrofica, ed in particolar modo analizziamo il ruolo della neuroinfiammazione e dei meccanismi immunitari nella patogenesi e nel decorso della SLA, con particolare interesse al coinvolgimento dell'immunità adattativa. Mi ricordo ancora il giorno in cui per la prima volta ho pensato di voler fare ricerca sulla SLA: era un pomeriggio e stavo leggendo il libro “Attaccante nato” scritto da Stefano Borgonovo, un ex calciatore della mia squadra del cuore, il Milan. L'ho letto tutto d'un fiato e mi sono commosso nel leggere come descriveva la malattia che lo aveva colpito. Dentro di me mi sono detto se, nel mio piccolo, avrei potuto fare qualcosa per lui e per tutte le persone che dovevano combattere ogni giorno con la “stronza”. Ero già studente di biologia e quindi decisi di iniziare ad informarmi il più possibile sulla SLA e di scrivere una tesi compilativa sui meccanismi molecolari che ne potevano essere la causa.

56

Da quel momento ho capito che quella poteva essere la strada da intraprendere nel mio futuro, ovvero lavorare e studiare ogni giorno per comprendere sempre meglio questa patologia e provare a dare una speranza a chi ne è affetto. Ogni mattina, sulla mia scrivania guardo la foto di quel ragazzo con la maglia rossonera, che corre e salta per colpire un pallone e affronto la giornata e gli esperimenti che mi attendono con la consapevolezza che il mio lavoro potrebbe un giorno dare la speranza a molte persone.

Penso infatti che tutti quelli che affrontano la strada tortuosa e in salita della ricerca sentano dentro di loro che hanno una missione più grande da portare a termine, ed è questo che li spinge a continuare davanti a mille difficoltà e delusioni”.

Antonio Vallarola



Antonio Vallarola, gruppo di ricerca del progetto "GF_ALS" della Call for Projects 2014, è uno dei giovani ricercatori vincitori del premio per il miglior poster di Fondazione AriSLA "Giovani per la ricerca", attivato grazie al sostegno del "Progetto Diventerò" di Fondazione Bracco.

3.1 Gli strumenti di comunicazione istituzionale

Le azioni e gli strumenti di comunicazione che adottiamo supportano la nostra missione nel trasferire i risultati della ricerca scientifica e nel dare valore al lavoro dei ricercatori. Siamo altresì impegnati nel far conoscere la SLA, favorendo la comprensione di cosa significhi vivere oggi con la malattia: comprendere la Sclerosi Laterale Amiotrofica e conoscere il lavoro

dei ricercatori favorisce quella consapevolezza che genera risposte da parte di chi sceglie di sostenere la ricerca.

Ecco perché il modello di promozione della ricerca si avvale di diversi canali di comunicazione, attraverso i quali raggiungiamo i molteplici *target* a cui AriSLA si rivolge: ricercatori, pazienti, sostenitori e Istituzioni.

Il valore dell'eccellenza vogliamo trasferirlo a chiunque creda nella speranza della ricerca, con una comunicazione trasparente e puntuale dei risultati ed una rendicontazione attenta degli investimenti che facciamo per sostenere i progetti finanziati.

IL SITO "ALScience" www.alscience.it: un "info point" sulla ricerca per la comunità scientifica

Il sito "ALScience" dà la possibilità di prendere visione degli aggiornamenti sugli sviluppi della ricerca, sulle nuove scoperte, sulle risorse disponibili e sulle opportunità di sostegno. Dal sito - tutto in inglese - è inoltre possibile accedere agli strumenti che AriSLA mette a disposizione per supportare il lavoro dei ricercatori, prendere visione delle presentazioni integrali dei seminari di formazione da noi promossi e del calendario dei *meeting* più importanti sulla SLA.

Le visite al portale sono state nel 2016 circa **3.000**: in particolare si sono registrati dei picchi negli accessi del mese di giugno, periodo in cui vengono pubblicati gli aggiornamenti in merito al processo di selezione delle candidature al Bando annuale di AriSLA. Si sottolinea che il 77,5% di coloro che hanno utilizzato il sito "ALScience" nell'ultimo anno è dato da nuovi visitatori, provenienti da tutto il mondo: dopo l'Italia (29,28%), il Paese da cui si registrano più "click" sono gli Stati Uniti (15,60%), seguono Regno Unito (10,29%), Russia (6,99%) e Brasile (6,32%).

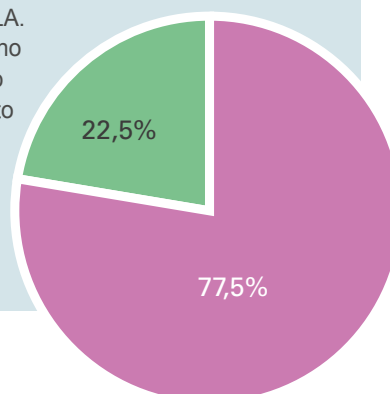


Fig. 1: Distribuzione dei visitatori del sito ALScience nel 2016



**Il sito istituzionale www.arisla.org:
una finestra sulle nostre attività**

Il sito istituzionale presenta quanto AriSLA mette in campo per sostenere la ricerca scientifica: dalla pubblicazione annuale della *Call for Projects* per finanziare i nuovi progetti di ricerca sulla SLA, alla descrizione e monitoraggio degli studi finanziati dal 2009 ad oggi, fino alla comunicazione e rendicontazione di tutte le iniziative di sensibilizzazione e raccolta fondi mirate al sostegno della ricerca scientifica sulla SLA. Nell'ultimo anno, il sito si è arricchito della nuova sezione "Testimoni di speranza", grazie alla quale vengono valorizzate le storie personali di coloro che, in modo diverso, si spendono con impegno ed entusiasmo per supportare la ricerca: dai familiari e amici delle persone con SLA, ai volontari, fino ai ricercatori. Nell'ultimo anno il sito AriSLA ha visto un incremento medio degli utenti: in particolare, in corrispondenza del lancio di campagne di sensibilizzazione si sono registrati oltre **2.500** visitatori al mese; il 90,1% degli utenti è di nazionalità italiana.

**La "Newsletter AriSLA":
un "bollettino on line" per
aggiornare chi ci segue**

Diverse sono le aree tematiche che caratterizzano la *newsletter* AriSLA: dagli aggiornamenti sulla ricerca, alla promozione delle iniziative di comunicazione e raccolta fondi, fino alla diffusione degli appuntamenti di formazione che promuoviamo. Nel 2016 sono state inviate **14 newsletter**, raggiungendo oltre **1.500** iscritti.

**I Social Network per "raccontare"
#ognigiorno la ricerca**

Nel 2016 abbiamo ulteriormente incrementato il nostro impegno nel mantenere costantemente aggiornati i profili istituzionali della Fondazione sui maggiori *social network* - Facebook, Twitter, Instagram e Google plus - coltivando il dialogo con i nostri utenti. L'attività in rete si pone l'obiettivo di informare sugli sviluppi della ricerca scientifica da noi finanziata, ma anche di contribuire a dare una lettura critica sui risultati ottenuti da altri studi. Abbiamo dato vita a nuove campagne *social* e partecipato come referente italiano alle maggiori campagne internazionali per la sensibilizzazione sulla malattia.

Grazie anche alla consulenza dell'agenzia di comunicazione MAB.q s.r.l., è stato possibile concentrarci su una comunicazione mirata a raggiungere un pubblico "virtuale" sempre più affezionato e ad acquisire nello stesso tempo nuovi utenti.

L'obiettivo è quello di continuare ad investire su tutte le "agorà virtuali" già attive, considerandole i luoghi adatti a raggiungere in tempo reale i nostri *target* di riferimento e a mantenere delle finestre sempre aperte sui bisogni di chi convive con la malattia e di chi fa ricerca.



4.279 sono i fan che seguono AriSLA su Facebook, con un incremento del **31,9%** rispetto all'anno precedente. I maggiori "Mi piace" risultano nei *post* dedicati alla "Giornata delle malattie rare" e nelle principali campagne di sensibilizza-

zione e raccolta fondi attivate dalla Fondazione (5xMille e numero solidale). I *fan* della pagina Facebook risultano essere in prevalenza donne di età compresa tra i 45-54 anni (15%). La provenienza del pubblico *social* è quasi totalmente italiana.

La città dove si registra il maggior numero di iscritti rimane Milano. Particolare attenzione è stata rivolta dai *fan* di Facebook al "Team AriSLA", nato nel 2016 e per la prima volta impegnato nella gara ciclistica della "12H Cycling Marathon" di Monza.

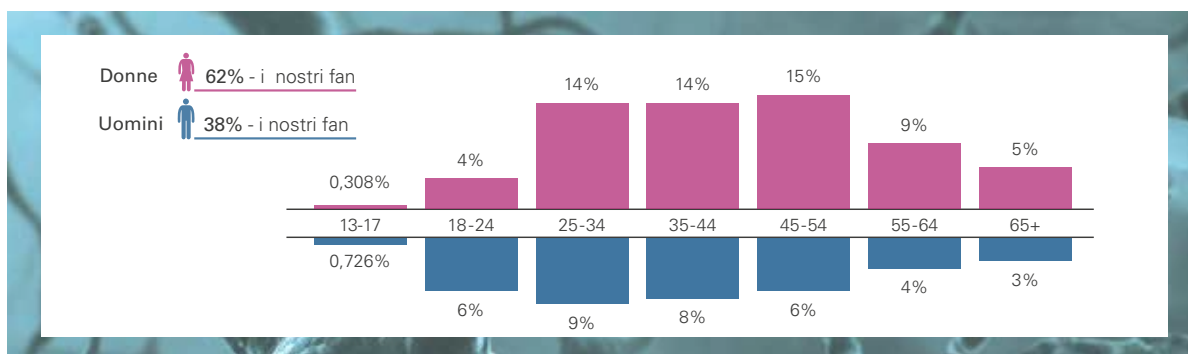


Fig. 2: Distribuzione per genere e età dei fan a cui piace la pagina Facebook AriSLA



2.064 sono i follower che si contano sulla pagina Twitter di AriSLA (il 29% in più rispetto all'anno precedente). Il profilo è costantemente aggiornato e vede mediamente più di un nuovo *follower* al giorno. Tra i temi più seguiti, soprattutto dalle persone affette da SLA e dai loro familiari, ritroviamo gli aggiornamenti sulla ricerca. Il pubblico che segue il profilo Twitter si conferma prevalentemente maschile, la provenienza è per la maggior parte italiana.

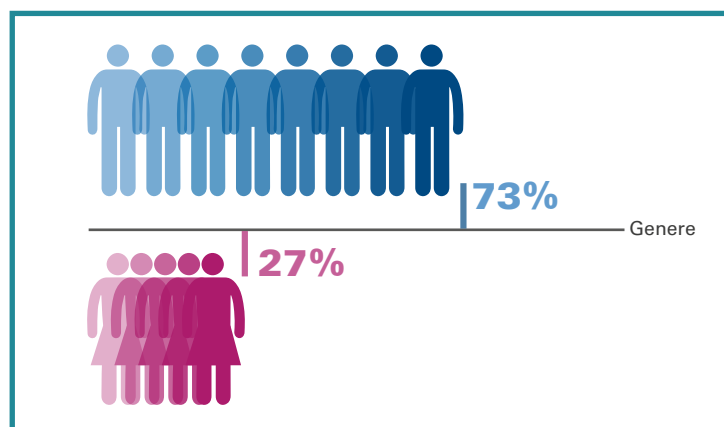


Fig. 3: Distribuzione per genere dei follower di AriSLA

La partecipazione alle campagne social internazionali

29 FEBBRAIO 2016 - RARE DISEASE DAY: “JOIN US IN MAKING THE VOICE OF RARE DISEASE HEARD”

Questa giornata rappresenta il più importante appuntamento per i pazienti rari di tutto il mondo, per i medici, gli operatori e i familiari e costituisce l'occasione per attuare azioni di sensibilizzazione e informazione rivolte all'opinione pubblica e ai governi nazionali. Anche AriSLA si è unita alla campagna pubblicando informazioni e dati sulle malattie rare, con un particolare *focus* d'attenzione sulla SLA.



21 GIUGNO 2016 - SLA GLOBAL DAY: “#ALSMNDWITHOUTBORDERS”



La Giornata mondiale dedicata alle persone con SLA e promossa dal 1997 dall'*International Alliance of ALS/MND Associations* ha l'obiettivo di sensibilizzare l'opinione pubblica sui bisogni e le esigenze delle persone con SLA e dei loro familiari. L'edizione del 2016 ha redatto il manifesto dei sette diritti fondamentali delle persone affette da SLA, sottoscritto da 22 associazioni di volontari e pazienti di tutto il mondo, tra le quali AISLA Onlus. La campagna dello *SLA Global Day 2016* è stata caratterizzata dal colore blu, valorizzando in particolare il fiordaliso, simbolo di speranza per le persone che vivono con la malattia. AriSLA ha aderito all'invito “tingendosi” di blu, con la pubblicazione sul sito istituzionale e sui social dell'immagine di un fiordaliso.

Il nostro impegno nel far conoscere la ricerca

Nel 2016 l'impegno nella divulgazione scientifica di Fondazione AriSLA è stato importante e orientato a raggiungere destinatari diversi, con l'unico intento di far conoscere la malattia, informare sugli sviluppi della ricerca e trasferire il valore dell'eccellenza scientifica.

Siamo convinti che dalla comprensione della malattia e dalla conoscenza di chi fa ricerca si attivi un percorso di consapevolezza: ognuno può contribuire a creare un mondo senza SLA!

24 Aprile - Castelsardo:
Il 1° Laboratorio dell'eccellenza di Fondazione AriSLA.

L'aggiornamento sulla ricerca ai volontari e ai sostenitori



30 Settembre - Milano:
Meet MeTonight 2016.
"Segnali dal cervello"

La divulgazione a famiglie, giovani e studenti della città



14 Ottobre - Milano:
VI Convegno scientifico AriSLA.
"Nuove prospettive di ricerca per un futuro senza SLA!"

Il dibattito scientifico con la comunità dei ricercatori



4 Novembre - Bergamo:
FOCUS SLA.
"Persone che aiutano persone"

L'incontro con la comunità dei pazienti nella giornata promossa da AISLA Onlus



16 Dicembre - Milano:
130° Anniversario LegaCoop Lombardia.
"Testimoni di libertà"

La formazione agli studenti dei licei di Milano



IL 1° LABORATORIO DELL'ECCELLENZA DI FONDAZIONE ARISLA

24 Aprile 2016 - Castello dei Doria, Castelsardo

Domenica 24 Aprile 2016 abbiamo dato vita alla prima edizione del "Laboratorio dell'eccellenza", in sinergia con l'Associazione "La Jhonfra", l'Amministrazione di Castelsardo e la Pro Loco della città.

Grazie alla formula del Laboratorio abbiamo avuto la possibilità di incontrare i volontari e i donatori che sostengono la ricerca, insieme ai pazienti, ai medici e ai *caregiver* della Sardegna.

In un pomeriggio di dialogo aperto tra ricercatori e comunità del territorio, abbiamo fatto il punto sulla ricerca in ambito SLA, sulle nuove prospettive da esplorare e su come oggi il lavoro dei ricercatori riesca a rispondere ai bisogni dei pazienti.

I ricercatori attivi sul territorio e supportati dalla Fondazione hanno presentato i risultati raggiunti dai loro progetti: sono intervenuti **Andrea Calvo**, del Dipartimento di Neuroscienze dell'Università degli Studi di Torino, per presentare lo studio

genomico "SARDINIANS" (*Full Grant* di Ricerca di Base, finanziato con la *Call* 2011). Il progetto ha avuto l'obiettivo di individuare nuovi geni coinvolti nella patogenesi della SLA in Sardegna, attraverso il sequenziamento della parte codificante per le proteine del genoma (chiamato esoma) dei pazienti e loro familiari; **Claudia Crosio**, del Dipartimento di Scienze Biomediche dell'Ateneo di Sassari ha presentato il progetto "ALSHDAC1" (*Pilot Grant* di Ricerca di Base, finanziato con la *Call* 2014), che ha voluto ampliare le conoscenze sul ruolo fisiopatologico della proteina TDP-43 nell'insorgenza e nella progressione della SLA. Il Laboratorio ha dato spazio anche alla Tavola Rotonda "La Ricerca oggi risponde ai bisogni dei pazienti?", moderata dal Direttore Scientifico di AriSLA, **Giulio Pompilio**, alla quale è intervenuto anche **Giuseppe Borghero**, clinico e ricercatore dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Cagliari-

ri, insieme ai relatori già presenti. La Tavola Rotonda ha presentato il modello virtuoso della ricerca, attraverso il quale è possibile dare risposte alle necessità delle persone con SLA. L'iniziativa ha visto come ospite d'eccezione **Mario Melazzini**, in qualità di Presidente AIFA (oggi Direttore Generale AIFA), che ha affrontato il tema "La speranza nella ricerca: lo sguardo del paziente e dell'uomo di scienza".



MEET ME TONIGHT 2016 “SEGNALI DAL CERVELLO”

30 Settembre 2016 - Museo della Scienza e della Tecnologia, Milano



**30 SETTEMBRE
01 OTTOBRE**
GIARDINI INDRO MONTANELLI
11.00 - 22.00 MILANO / VIA PALESTRO 18

**30
MUS
SCIEN
18.00 -**



Nel mese di settembre abbiamo partecipato per la prima volta in modo attivo all'appuntamento milanese "Meet Me Tonight 2016", evento promosso dalla città nell'ambito del progetto europeo "Notte dei Ricercatori", che mira ad avvicinare la scienza ad un pubblico di bambini, giovani e adulti non esperti, attraverso laboratori, seminari e mostre. Con un seminario interattivo presso il Museo della Scienza e della Tecnologia di Milano, AriSLA ed un gruppo di ricercatori hanno accompagnato i visitatori in un affascinante viaggio alla scoperta dei segnali e delle molteplici funzioni del nostro cervello, facendo anche esperienza

di cosa succede quando questi segnali si interrompono.

Il pubblico è stato accolto da **Federica Cozza**, dell'Università degli Studi di Milano-Bicocca, che ci ha fatto scoprire come il nostro sistema cognitivo percepisca la realtà ed elabori le informazioni, dando significato a ciò che ci circonda e a ciò di cui facciamo esperienza.

A seguire si sono intrecciati gli interventi di **Federica Agosta**, dell'Istituto Scientifico San Raffaele, e di **Christian Lunetta**, del Centro Clinico NEuroMuscular Omnicentre (NeMO), Fondazione Serena Onlus, che insieme hanno illustrato alcuni aspetti della fisiologia del cervello, utilizzando un modello anatomico e mostrando immagini di risonanza magnetica. Il filo conduttore di questa serata è stato il valore della tecnologia, quale strumento fondamentale per la conoscenza delle potenzialità del nostro cervello, ma anche prezioso supporto per la diagnosi di malattie. Oggi, infatti, grazie ad innovative e sofisticate tecniche di *imaging*, è possibile individuare quali aree del cervello sono "attivate" dalla volontà o dalla percezione di compiere un determinato gesto, permettendo altresì di comprendere meglio anche quali siano gli effetti di un mal funzionamento di questo organo. Negli ultimi decenni, inoltre, le nuove tecnologie si sono sempre più trasformate anche nell'intento di diven-

tare un ausilio complementare e di sostegno, quando i segnali generati dal cervello si interrompono, come nel caso dell'insorgenza di malattie neurodegenerative come la SLA. Grazie al contributo tecnologico di Epson Italia, i visitatori hanno potuto "toccare con mano" le potenzialità degli occhiali per la realtà aumentata: esempio di come una tecnologia, nata con l'obiettivo di intrattenere, possa trasformarsi in un ausilio tecnologico di telesorveglianza, per consentire una maggiore autonomia ai pazienti affetti da SLA e ai loro familiari. *Testimonial* di questo evento è stato **Mario Melazzini**, Direttore Generale AIFA, il quale è intervenuto a chiusura della serata in qualità di medico e malato di SLA.



VI Convegno scientifico AriSLA

“NUOVE PROSPETTIVE DI RICERCA PER UN FUTURO SENZA SLA”

14 ottobre 2016, Auditorium “Giò Ponti”, Assolombarda Confindustria Milano
Monza e Brianza, Milano

L'appuntamento scientifico annuale con la comunità dei ricercatori si conferma una preziosa occasione di condivisione delle conoscenze sulla SLA e di aggiornamento sui progressi compiuti dalla ricerca. Ampio spazio è stato dato ai risultati dei progetti finanziati da Fondazione AriSLA e giunti al termine, ma anche agli ambiti di ricerca più innovativi, come l'epigenetica. Anche nel 2016 la *diretta streaming* ha consentito di raggiungere in tutto il mondo coloro che si interessano di SLA e che vogliono conoscere le prospettive future della ricerca.

Dai lavori della giornata è emerso che la ricerca italiana sulla SLA è attiva e rappresenta un punto di riferimento per la comunità internazionale. I ricercatori sono impegnati su diversi fronti della Ricerca di Base - dai biomarcatori, ai nuovi modelli di malattia, fino all'epigenetica - al fine di individuare strategie terapeutiche efficaci. L'obiettivo più importante è rispondere al più presto alle esigenze dei pazienti, circa 6.000 oggi in Italia e 420.000 nel mondo, anche se da una recente ricerca Italo-Americana sembra che il dato sia destinato a crescere: è previsto entro il 2040 un aumento del 32% dei casi, specialmente tra le donne. (*Nature Communications*, 11.08.2016)

Il Presidente di AriSLA, **Alberto Fontana**, ha introdotto i lavori, sottolineando come in questo momento storico la ricerca stia facendo grandi passi in avanti per la conoscenza

della malattia e ribadendo l'impegno di AriSLA nel sostenere l'eccellenza. Hanno altresì rivolto un saluto anche il Vice Presidente di Assolombarda Confindustria Milano Monza e Brianza, **Alessandro Spada**, e il Presidente della III Commissione Permanente - Sanità e Politiche Sociali del Consiglio regionale lombardo, **Fabio Rolfi**. La giornata è proseguita con il video messaggio di **Mario Melazzini**, in qualità di Presidente dell'Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA (oggi Direttore Generale dell'Agenzia), che ha evidenziato come la ricerca sia prima di tutto una risorsa e un valore per tutti e non un costo; per tale motivo essa deve avere come unico obiettivo il bene del paziente.



14 ottobre 2016 NUOVE PROSPETTIVE DI RICERCA

Per un futuro senza SLA

6° Convegno AriSLA

I lavori sono proseguiti con la presentazione dei risultati raggiunti dai progetti di ricerca finanziati da Fondazione AriSLA e giunti a termine. Nella prima sessione **Federica Agosta** (progetto “macLearnALS”) e **Angelo Quattrini** (progetto “Ex ALTA”), della Fondazione Centro San Raffaele di Milano, hanno presentato i dati dei loro studi volti a caratterizzare i meccanismi biologici che sostengono la progressione della SLA, allo scopo di identificare nuovi biomar-

catori specifici per questa malattia, che potranno essere utili nel processo diagnostico.

A seguire, è stata presentata la sessione relativa allo studio dei meccanismi patologici nella SLA, con gli interventi di **Giuseppe Pignataro** (progetto “CONSLA”), Università degli Studi “Federico II” di Napoli, di **Francesca Granucci** (progetto “DC-ALS”), Università degli Studi di Milano-Bicocca e di **Mauro Cozzolino** (progetto “FUSMALS”), Istituto

di Farmacologia Traslazionale, CNR di Roma. I progetti hanno esplorato alcuni potenziali meccanismi coinvolti nell’insorgenza della malattia: dalle alterazioni del metabolismo dello ione Calcio (Ca^{2+}), al coinvolgimento delle cellule dendritiche, componenti chiave del sistema immunitario, fino al possibile ruolo della proteina SMN nello sviluppo della SLA, già identificata come responsabile dell’insorgenza della SMA (*Spinal Muscular Atrophy*).

66



La sessione pomeridiana del Convegno è stata introdotta dalla *Lecture* di **Kevin Talbot**, Responsabile della divisione di Neurologia Clinica, presso il Nuttfield Department of Clinical Neuroscience, Università di Oxford. Il professore ha discusso alcune strategie per superare i fattori che

contribuiscono alla mancanza di trattamenti efficaci per la SLA, legati in particolare alla difficoltà di mettere a punto modelli pre-clinici affidabili. Ha dunque presentato i dati relativi alla caratterizzazione di un nuovo modello murino, portatore della proteina TDP-43 mutata, coinvolta nell'insorgenza della SLA, e ha discusso i risultati di un lavoro di messa a punto della tecnologia per la purificazione di cellule motoneuronali derivate da iPSC, cellule pluripotenti indotte,





ottenute da cellule della pelle di pazienti affetti da SLA. Questo modello cellulare di malattia potrà essere utilizzato sia per lo studio dei meccanismi che sottendono alla sua insorgenza, sia per l'identificazione di nuove potenziali strategie terapeutiche.

Il tema dell'epigenetica, branca della genetica che studia tutte le mutazioni ereditabili che influenzano l'espressione genica, pur non alterando la sequenza del DNA, è stato anche il filo conduttore delle ultime cinque relazioni, che hanno presentato

i progetti di ricerca finanziati da Fondazione AriSLA: "HDACALS-2" (**Alberto Chiarugi**, Università degli Studi di Firenze); "EpiALS" (**Camilla Bernardini**, Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma); "ALSHDAC1" (**Claudia Crosio**, Università degli Studi di Sassari); "MAMMALS" (**Chiara Parisi**, Istituto di Biologia Cellulare e Neurobiologia, CNR di Roma); "LNCRNA" (**Stella Gagliardi**, IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Nazionale "C. Mondino" di Pavia).



Focus sulla SLA

“PERSONE CHE AIUTANO PERSONE”

4 novembre 2016, Centro Congressi Giovanni XXIII, Bergamo

AriSLA ha portato il contributo scientifico alla giornata del “Focus SLA”, appuntamento di AISLA Onlus con la comunità dei pazienti e dei loro familiari. Sono stati 300 tra medici, ricercatori, volontari e persone con SLA a partecipare all'evento, seguito anche in *streaming*. Il “Focus SLA” ha permesso ad AriSLA di presentare l'avvio dei quattro progetti di ricerca finanziati grazie alle due *Ice Bucket Call for Projects* e di mettersi a disposizione della comunità dei pazienti per rispondere al dibattito sulle sperimentazioni cliniche in corso.

Dai lavori della giornata è emerso quanto sia importante un costante dialogo tra chi fa ricerca e chi convive con la malattia e quanto sia necessaria una corretta informazione sugli studi in corso, per evitare che le persone con SLA si affidino a terapie senza fondamento scientifico. Altrettanto prioritario è sostenere in modo concreto l'eccellenza della ricerca scientifica, unica vera opportunità per rispondere ai bisogni di chi convive con la malattia.

In Italia, grazie all'*Ice Bucket Challenge*, AISLA ha raccolto 2,4 milioni di euro, di cui 1,7 investiti nella ricerca scientifica e 700.000 euro nell'as-

sistenza gratuita per le persone con SLA. Degli 1,7 milioni destinati alla ricerca, AISLA ha affidato ad AriSLA il finanziamento di progetti di ricerca, per un valore di 1,4 milioni, attraverso il suo Bando annuale. Il finanziamento ha contribuito a sostenere 15 progetti di Ricerca di Base e Traslationale della *Call* 2014 e ha permesso di pubblicare due Bandi nel 2015 - *Ice Bucket Call for Projects* - per finanziare altri 4 progetti, 2 di Ricerca Clinica e 2 di Ricerca Tecnologica. Questi ultimi sono stati presentati a Bergamo. I rimanenti 300.000 euro sono stati utilizzati per il progetto della prima Biobanca italiana dedicata alla SLA, un archivio di tessuti e campioni biologici, consultabile dai ricercatori impegnati nello studio di questa malattia.



I 4 progetti di ricerca sulla SLA finanziati con le Ice Bucket Call for Projects di AriSLA e presentati al "Focus SLA":

Jessica Mandrioli, del Dipartimento di Neuroscienze del Nuovo Ospedale Civile S. Agostino Estense di Modena e coordinatore del progetto di ricerca clinica "RAP-ALS" (valore del progetto € 426.825), ha spiegato come il suo studio, per la prima volta, intenda verificare se il farmaco Rapamicina sia in grado di modificare l'espressione di alcuni marcatori biologici di infiammazione in pazienti affetti da SLA, valutandone inoltre la sua sicurezza e la sua tollerabilità.

Gianmario Sambuceti, dell'Università degli Studi di Genova e coordinatore del progetto di ricerca clinica "SCM-ALS" (valore del progetto € 328.135,50), ha presentato come



lo studio intenda valutare il metabolismo del midollo spinale in 50 pazienti affetti da SLA attraverso una metotecnica innovativa. Per tale scopo sarà realizzato un nuovo *software* capace di riconoscere in modo automatico il canale spinale ed individuarne al suo interno il midollo spinale, partendo dalle immagini ottenute con Tomografia ad Emissione di Positroni (PET).

Alberto Inuggi, dell'Istituto Italiano di Tecnologia di Genova e coordinatore del progetto di Ricerca Tecnologica "ALLSpeak" (valore del progetto € 146.905,50), ha presentato l'obiettivo dello studio, orientato alla valorizzazione della vocalità residua del paziente, attraverso la creazione di un *software* in grado di riconoscere qualunque tipo di suono emesso dalla persona, associandolo ad una

specificata parola o frase, la quale verrà riprodotta con la reale voce del paziente, precedentemente registrata. L'applicazione, rilasciata gratuitamente, potrà essere installata sui cellulari dotati di sistema Android.

Christian Lunetta, del Centro Clinico NeMO, Fondazione Serena Onlus di Milano, coordinatore del progetto di ricerca tecnologica "ECO-ALS" (valore del progetto € 192.650), ha spiegato come lo studio intenda offrire ai pazienti, con severo *deficit* dei movimenti ai quattro arti, la possibilità di gestire in autonomia la postura della carrozzina elettrica, dotata di controllo Q-Logic, e del letto articolato, grazie ad un sistema *eye-tracker* miniaturizzato (*eyeSpeak*), basato sulla tecnologia degli occhiali per realtà aumentata "Epson Moverio".





Gli altri interventi della giornata:

Lucie Bruijn, in qualità di Direttrice Scientifica dell'*ALS Association* americana (ALSA) e membro dell'*Advisory Board* di AriSLA, ha condiviso l'esperienza dell'ALSA dopo la campagna *Ice Bucket Challenge*, grazie alla quale sono stati raccolti negli Stati Uniti 115 milioni di dollari. Le donazioni hanno permesso di finanziare 150 progetti di ricerca, che hanno portato alla scoperta di 3 nuovi geni coinvolti nella comparsa della malattia. L'intervento di **Mario Sabatelli**, Centro Clinico NeMO di Roma, ha fatto emergere come la genetica sia una delle frontiere più promettenti della ricerca scientifica: la scoperta di diversi geni responsabili della comparsa della SLA sta contribuendo a fare più luce sulle cause dell'insorgenza della malattia e ad aprire nuove prospettive verso

terapie personalizzate. Questo approccio è stato avvalorato dal contributo di **Adriano Chiò**, Ospedale Molinette, Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi di Torino, il quale ha sottolineato come gli studi genetici siano alla base del disegno di nuove strategie terapeutiche, come ad esempio la terapia genica o l'utilizzo di oligonucleotidi antisense per modificare l'espressione di proteine tossiche. La relazione di **Vincenzo Silani**, Centro "Dino Ferrari" per le Malattie Neurodegenerative e Neuromuscolari dell'Università degli Studi di Milano, ha affrontato il tema delle nuove linee guida internazionali per la sperimentazione clinica dei farmaci sui pazienti. Il tema della sperimentazione clinica è stato ulteriormente approfondito da **Letizia Mazzini**, A.O. Maggiore della Carità di Novara, con un *focus* specifico su SLA e

cellule staminali.

Infine, **Virginio Bonito**, Ospedale Papa Giovanni XXIII di Bergamo, si è soffermato sulla necessità di organizzare un'assistenza professionale e multidisciplinare per persone con SLA (medici, infermieri, terapisti, psicologi, assistenti sociali). La giornata si è conclusa con la sessione "**L'esperto risponde**": uno spazio aperto alle domande dei presenti sui temi legati all'assistenza e alla ricerca. Il confronto ha avuto come *focus* il tema delle sperimentazioni cliniche in corso, sottolineando l'importanza di conoscere i criteri che permettono di distinguere le terapie scientificamente validate. L'obiettivo è stato quello di trasferire alla comunità dei pazienti le giuste informazioni e gli strumenti utili per comprendere al meglio il panorama degli studi e delle sperimentazioni in atto.



130° ANNIVERSARIO LEGACOOP LOMBARDIA “TESTIMONI DI LIBERTÀ”

16 dicembre 2016,
Conservatorio Giuseppe Verdi, Milano



Anche Fondazione AriSLA ha partecipato alla giornata di incontri ed eventi promossi da Legacoop Lombardia, in occasione delle celebrazioni del 130° anniversario della sua

“Amnesty International”, impegnata per la tutela dei diritti umani; “Noi genitori di tutti”, che lavora per incrementare la sensibilizzazione sulle vittime dell’inquinamento ambientale.

malattia, fornendo uno strumento assistenziale semplice, ma in grado di migliorare la loro qualità di vita durante tutto l’arco della patologia. Al termine della presentazione, gli

72

TESTIMONI di LIBERTÀ



nascita. In particolare siamo stati invitati ad intervenire all’incontro inaugurale al Conservatorio “Giuseppe Verdi” di Milano, nel quale Lega Coop ha lanciato la piattaforma di *civic crowdfunding* “Testimoni di Libertà” con l’obiettivo di raccogliere fondi da destinare ad AriSLA e ad altre tre realtà di carattere nazionale, riconoscendone l’importante contributo nel determinare concrete ricadute sulla vita delle persone. Insieme ad AriSLA sono state coinvolte nella campagna: “Cerchi d’acqua”, che si occupa di contrasto alla violenza maschile sulle donne;

Di fronte ad una platea di centinaia di studenti delle scuole secondarie superiori milanesi, Stefania Guareschi e Stefania Pozzi hanno condiviso con i ragazzi la nostra missione, le nostre attività e il nostro impegno nel sostenere la ricerca. Agli studenti è stato presentato in particolare il progetto sostenuto dalla Fondazione e destinatario della campagna promossa da LegaCoop Lombardia, “ALLSpeak” (A. Inuggi, *Fondazione Istituto Italiano di Tecnologia di Genova*): un’App pensata per aiutare i pazienti con SLA a sopperire ai deficit di comunicazione causati dalla progressione della

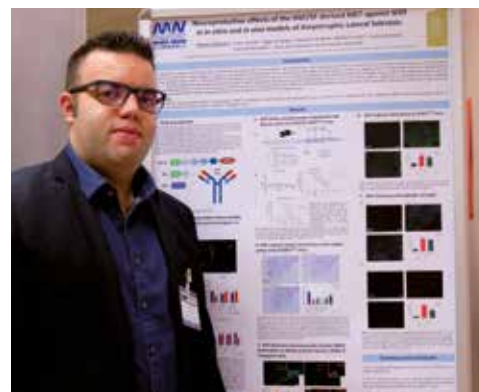
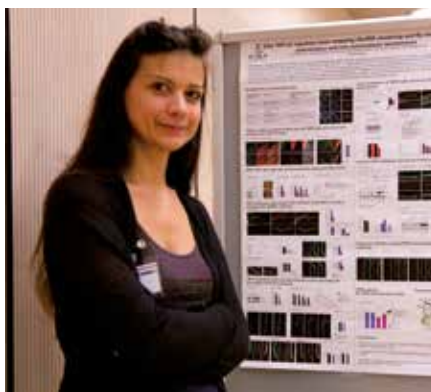
studenti hanno partecipato al concorso “Dona la voce per la ricerca” e sono stati invitati a inviare un breve messaggio vocale per contribuire a mettere a punto e rendere efficiente la App. Sono state scelte le “voci” di due studentesse, che hanno avuto la possibilità di incontrare i gruppi di ricerca impegnati nel progetto: Lisa ha trascorso una giornata con i ricercatori dell’Istituto Italiano di Tecnologia di Genova; Elena ha incontrato il gruppo di ricerca del dr. Nilo Riva, della Fondazione Centro San Raffaele di Milano, partner del progetto per testare la App insieme ai pazienti.



INSIEME A FONDAZIONE BRACCO PER I GIOVANI RICERCATORI

Anche per il 2016 abbiamo voluto dedicare un'attenzione particolare al talento dei giovani, premiando i migliori *poster* di ricerca durante il VI Convegno Scientifico. I giovani ricercatori coinvolti nella sessione poster del Convegno hanno avuto la possibilità di esporre il proprio lavoro davanti ad una giuria d'eccellenza composta da **Kevin Talbot** (Università di Oxford) e **Lucia Monaco**, Direttore Scientifico di Fondazione Telethon. Sulla base della qualità della ricerca presentata, della capacità di esposizione e dell'impatto dei risultati raggiunti sulla SLA, la giuria ha assegnato i premi studio di Fondazione AriSLA "Giovani per la ricerca", a due giovani ricercatori: **Giulia Romano** e **Antonio Vallarola**, rispettivamente del gruppo di ricerca del progetto "CHRONOS" e del progetto "GF_ALS".

Grazie al sodalizio che si rinnova ogni anno con Fondazione Bracco, anche i ricercatori premiati nel 2016 sono entrati a far parte del progetto "Diventerò" della Fondazione, che ha sostenuto i premi studio dal valore di € 2.500,00 ciascuno. Il programma pluriennale "Diventerò" - oggi giunto al suo quinto anno - accompagna i giovani di talento nel loro iter formativo e professionale, consentendo loro di entrare a far parte di un *network* di eccellenze - la *Community dei Diventerò* - utile a mantenere contatti e relazioni durature nel tempo.



Le iniziative promosse nell'ambito del progetto, che siano borse di studio, premi di laurea o percorsi formativi, hanno ambiti di riferimento diversi tra loro, coerentemente con la natura multidisciplinare della Fondazione Bracco. Partendo da piccoli numeri, il progetto predilige, ove possibile, programmi creati "su misura", allo scopo di promuovere iniziative professionalizzanti e centrate sul talento del giovane.

Attraverso un *unicum* di iniziative proposte, i destinatari del progetto "Diventerò" possono arricchire la propria formazione coniugando esperienza pratica e formazione teorica. Il progetto prevede che il vincitore di un premio o borsa di studio di Fondazione Bracco sia affiancato da un mentore con il quale stipulare un vero e proprio patto formativo, sancito dalla carta del *mentoring* del progetto "Diventerò". Il mentore è

un professionista che opera nell'ambito di riferimento del giovane che, nell'accettare questo ruolo, offre la propria esperienza e competenza a servizio del *mentee*. Il *mentee*, a sua volta, è tenuto a rispettare i termini della carta del *mentoring*, concepita quale vero e proprio impegno al dialogo. Particolare enfasi è posta allo sviluppo delle *soft skills*, quel patrimonio di competenze non specifiche per tutte le professioni, che rappresentano un bagaglio essenziale nel percorso di carriera. **Grazie a Fondazione Bracco, Giulia Romano e Antonio Vallarola, giovani ricercatori AriSLA, hanno seguito il programma annuale del progetto e oggi sono parte della Community dei Diventerò.**

3.2 L'Ufficio stampa

Il bilancio dell'attività di comunicazione e ufficio stampa di Fondazione AriSLA per l'anno 2016 risulta positivo e presenta interessanti spunti di riflessione. Osservando innanzitutto gli aspetti numerici registriamo una crescita del 3,5% delle pubblicazioni rispetto all'anno precedente: si contano 320 uscite su carta stampata, web, radio e tv, a fronte di 37 comunicati stampa (11 dei quali redatti in *partnership* con altri enti). Cifre che testimoniano la crescente attenzione da parte dei principali *mass media* e dell'opinione pubblica verso l'operato di AriSLA e la ricerca scientifica sulla SLA e che premia la scelta di puntare su quattro *concept* principali, che trovano conferma nell'analisi dei temi affrontati dagli articoli e dai servizi giornalistici.

1) L'aggiornamento al pubblico sui progressi e sui risultati scientifici raggiunti dai progetti di ricerca finanziati (40% delle uscite complessive).

Il 2016 si è rivelato un anno particolarmente proficuo sul fronte della diffusione scientifica: 30 le pubblicazioni registrate per l'evento della "Notte Europea dei ricercatori"; 50 le pubblicazioni per i due appuntamenti di divulgazione scientifica con la comunità dei ricercatori (14 Ottobre 2016, "VI Convegno Scientifico" di Fondazione AriSLA) e dei pazienti (4 Novembre 2016 "FOCUS SLA", di AISLA Onlus). Evidenziamo in particolare la comunicazione dell'identificazione del nuovo gene NEK1, coinvolto nell'esordio e nella progressione delle forme familiari di SLA, nell'ambito dei progetti "EXOMEFALS" e "NOVALS" finanziati da Fondazione AriSLA e coordinati da Vincenzo Silani (*IRCCS Istituto Auxologico Italiano di Milano*): la scoperta è stata pubblicata sulla prestigiosa rivista *Nature Genetics*.

2) La comunicazione trasparente su come investiamo le donazioni ricevute, rendicontando ogni euro destinato al sostegno della ricerca scientifica (13% delle uscite complessive). In quest'ottica, è stata data visibilità alla *Call for Project* lanciata nel 2016, con un'azione di comunicazione pianificata dall'uscita della *Call*, fino all'annuncio dei progetti vincitori con il valore del finanziamento erogato (105 uscite). Il 2016 ci ha visti anche impegnati nel dare comunicazione di due campagne di *crowdfunding* in quanto beneficiari ("Pedala solidale" con il *Team AriSLA* impegnato per la prima volta nella '12H Cycling Marathon' di Monza e "Testimoni di libertà" lanciata da LegaCoop Lombardia).

3) La sensibilizzazione dell'opinione pubblica sul valore di ogni singolo contributo per il sostegno della ricerca scientifica (dal 21% delle





uscite complessive nel 2015, si passa al 31% nel 2016). Abbiamo puntato a dare risonanza agli eventi organizzati sui territori locali e alle campagne di sensibilizzazione, sottolineando l'opportunità per tutti di poter essere al fianco della ricerca promossa da AriSLA. Su questo fronte, il 2016 è stato anche l'anno dell'avvio sperimentale della campagna di sensibilizzazione de "Il Gusto per la ricerca" su Milano e *hinterland*. Il *format*, che ha previsto la distribuzione di una coppetta di gelato al "gusto AriSLA" all'esterno di 15 punti vendita Carrefour Market, ha avuto un impatto positivo sui media (29 uscite). A questi numeri si aggiungono le 72 uscite relative alla campagna di comunicazione e raccolta fondi "È questione di tempo", declinata in particolare per il 5x1000 e in occasione del numero solidale nell'ottobre 2016.

4) La valorizzazione della centralità della persona nel suo percorso di vita con la malattia (16% delle uscite). La consapevolezza che la ricerca scientifica rappresenti l'unica fonte di speranza per chi convive con la SLA è stato il filo rosso che ha accomunato anche per il 2016 quest'ambito tematico delle uscite stampa. Attraverso l'esperienza di un *opinion leader* come Mario Melazzini, past President di AriSLA, e la promozione itinerante del suo ultimo libro autobiografico "Lo Sguardo e La Speranza", abbiamo avuto la preziosa opportunità di raccontare cosa significhi vivere con una malattia come la SLA, offrendo una testimonianza di verità come quella dell'autore. Il valore e la centralità della persona sono stati anche il *focus* della comunicazione messa in campo in occasione delle celebrazioni delle giornate mondiali sulla SLA, sul malato e sulle malattie rare. L'impegno sul fronte della comunicazione da parte di AriSLA è stato ben ripagato dalla copertura mediatica registrata su quotidiani e periodici di tiratura nazionale e regionale (come *Avvenire*, "È Vita", il *Giorno*, il *Messaggero*, il *Giornale*, *La Stampa*, *Tempi*, *Aboutpharma*, *Famiglia Cristiana*, *Nuova Sardegna*), sulle emittenti televisive e radiofoniche (come *TgRRai*, *Radio Vaticana*, *Radio24*, *Radioinblu*, *Radio1*, *RadioLombardia*), sulle testate giornalistiche presenti sul web (come *Repubblica.it*, *Corriere.it*, *Avvenire.it*, *Osservatoriomalattie.it*, *Vita.it*, *Quotidianosanità.it*, *Healthdesk.it*, *Le Scienze*, *Salute Domani*, *Affari italiani.it*) e sulle principali agenzie stampa (come *Ansa*, *Adnkronos Salute*, *Agi*, *Omnimilano*, *Redattore sociale*). **L'obiettivo che ci poniamo per il futuro è quello di continuare a comunicare costantemente e in modo diretto il lavoro dei ricercatori, coltivando una cultura dell'eccellenza scientifica, con la consapevolezza che i pazienti sono sempre più attenti osservatori degli sviluppi sulla ricerca. Il nostro impegno è di mantenere aperto questo prezioso dialogo, nell'ottica di costruire insieme un futuro senza SLA.**

Ringraziamo di cuore gli enti e le aziende che anche quest'anno hanno scelto di contribuire alla diffusione della ricerca scientifica.





Sosteniamo
la ricerca



4

“Conosco la SLA da vicino perché mio papà si è ammalato 12 anni fa e da quel momento la mia vita e quella della mia famiglia sono completamente cambiate. Mio padre per me è un grande esempio di forza, coraggio e determinazione ed è per lui e per tutti coloro che vivono con questa devastante malattia che ho deciso di attivarmi e fare qualcosa di concreto sul mio territorio, la Sardegna.

Ho fondato l'Associazione “La Johnfra” insieme ad un gruppo di amici e grazie all'impegno di tanti siamo riusciti a creare una giornata di eventi a Castelsardo dedicata alla sensibilizzazione della comunità sulla malattia, ma anche destinata a raccogliere fondi a sostegno della ricerca scientifica.

Ogni anno il nostro evento è sempre più seguito e anche le donazioni crescono ogni edizione: dalla mattina alla sera grandi e piccini partecipano alla giornata di festa, si sentono parte di un progetto, accomunati da un unico importante fine, sconfiggere la malattia.

Una partecipazione massiccia di famiglie e giovani che si alternano in piazza dimostra sempre di più la sensibilità e la solidarietà di tutta la comunità. Noi abbiamo fiducia nei ricercatori, seguiamo con molto interesse tutti i progressi compiuti e i risultati raggiunti dal loro lavoro, ma soprattutto siamo al fianco di Fondazione AriSLA. Con entusiasmo e impegno vogliamo continuare a sostenere la ricerca, perché crediamo che solo da qui possano arrivare le risposte che aspettiamo.

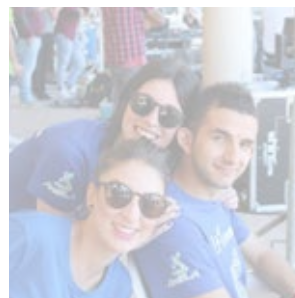
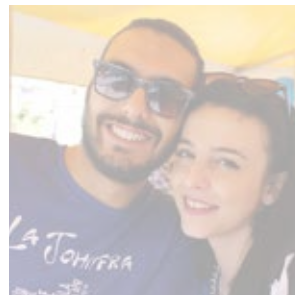
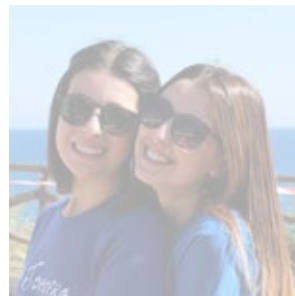
È fondamentale che ognuno sia consapevole che supportare la ricerca è possibile: basta davvero poco per contribuire a fare qualcosa di grande. Io ne sono fortemente convinto e ringrazio tutti quelli che investono il loro tempo e le loro risorse per questo scopo”.



Giovanni Pintus



*Giovanni Pintus, giovane presidente dell'Associazione 'La Johnfra' di Castelsardo
e promotore da quattro anni dell'evento di sensibilizzazione e raccolta fondi
"Note di Aprile - #TuttiuniticontrolaSLA"*



4.1 Le opportunità di sostegno della ricerca di AriSLA



Donazione liberale - Grazie ai donatori che nel 2016 hanno deciso di investire nella ricerca scientifica sulla SLA. La formula della donazione liberale rappresenta poco meno del 10% delle risorse ricevute nell'ultimo anno da AriSLA e il valore medio della donazione è di €130,00.

Le donazioni ad AriSLA possono essere effettuate attraverso un Bonifico Bancario, sul conto corrente intestato alla Fondazione, presso Banca Alpi Marittime (IBAN: IT53U0845001000000050112590), oppure presso Banca Prossima (IBAN: IT71E0335901600100000005190). In alternativa è possibile utilizzare il Bollettino Postale sul Conto Corrente n. 3462023, intestato a Fondazione Italiana di Ricerca per la SLA - Sclerosi Laterale Amiotrofica, donare utilizzando il link presente sul sito della Fondazione (www.arisla.org), selezionando da Pay Pal (www.paypal.com) "Fondazione Italiana di Ricerca per la SLA", quale Ente beneficiario.



5per mille - Nell'esercizio 2016 sono stati 3.073 i contribuenti che in sede di dichiarazione dei redditi hanno destinato il 5x1000 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. Nel 2016 abbiamo raccolto una quota pari a €166.071,46 e, ad oggi, le donazioni totali legate al 5x1000 sono pari a €697.231,92. Nell'ultimo triennio di riferimento il valore delle donazioni del 5x1000 ha avuto uno sviluppo importante e, grazie ai 16.258 contribuenti che hanno scelto di sostenere in questi anni la ricerca sulla SLA, siamo riusciti a sostenere 6 progetti di ricerca.



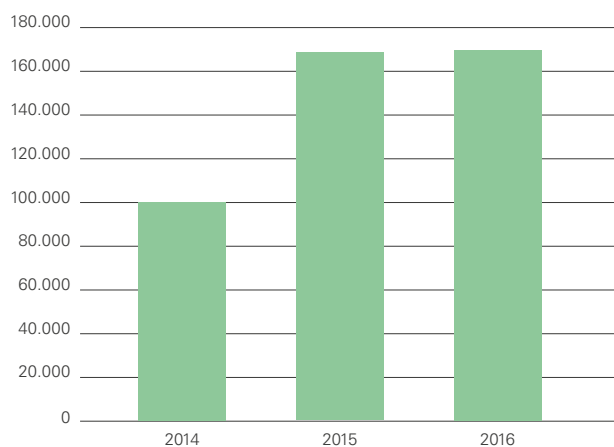
LA DONAZIONE AD ARISLA È DEDUCIBILE

Fondazione AriSLA è iscritta dal 2010 all'anagrafe degli Enti di ricerca scientifica, istituita presso il Ministero dell'Istruzione dell'Università e della Ricerca: grazie a questo riconoscimento ogni donazione effettuata alla Fondazione da persona giuridica, soggetta all'imposta sul reddito delle società, è interamente deducibile (art. 1, c. 353, L. n. 266/2005) e l'erogazione liberale, compiuta da persona fisica o da società ed enti soggetti all'imposta sul reddito delle società, potrà essere deducibile dal reddito complessivo del soggetto erogatore nel limite del 10% del reddito complessivo dichiarato e, comunque, nella misura massima di 70.000,00 euro annui (L. n. 80/2005).

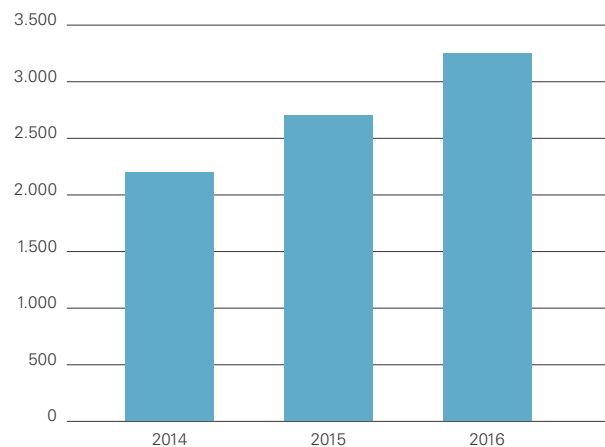
PROGETTI SOSTENUTI CON LE DONAZIONI DEL 5X1000	ANNO DI RIFERIMENTO	VALORE DELLE DONAZIONI
"Exomefals" - V. Silani	2011	€ 95.673,00
"Novals" - V. Silani	2012	€ 134.075,00
"Oligoals" - M. Carri	2013	€ 113.122,00
"Promise" - G. Lauria	2014	€ 89.984,00
"Chronos" - F. Feiguin	2015	€ 98.301,25
"Scm-ALS" - G. Sambuceti	2016	€ 166.071,46



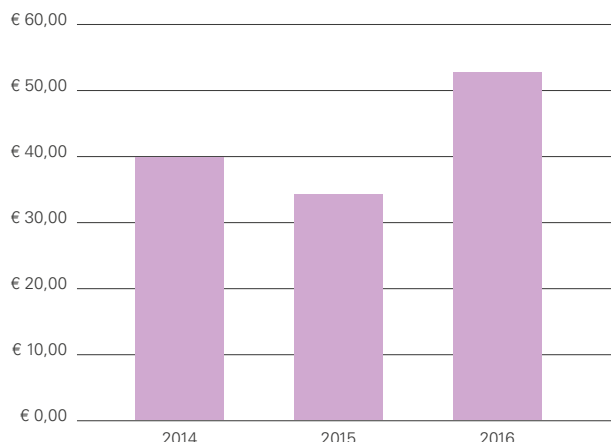
Nell'ultimo triennio assistiamo ad un aumento del numero dei contribuenti che scelgono di destinare alla ricerca scientifica il proprio 5x1000 e ad un incremento nell'ultimo anno del valore medio della donazione.



Le donazioni del 5x1000
nel triennio 2014-2016



Il numero dei contribuenti
che ha scelto
di destinare il 5x1000
ad AriSLA nel triennio
2014-2016



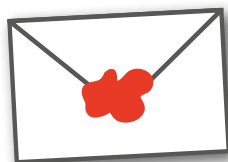
Il valore medio
della donazione con il 5x1000
nel triennio 2014-2016



Pergamene solidali - Le occasioni speciali della vita possono diventare un'opportunità per sostenere in modo concreto la ricerca. Con l'adozione delle partecipazioni e delle pergamene solidali di AriSLA, è possibile contribuire con un piccolo gesto a costruire un futuro senza SLA, trasformando i momenti di gioia privati in una speranza di bene per tutti. Diverse sono le declinazioni grafiche e le possibilità di personalizzazione delle partecipazioni e delle pergamene: su www.arisla.org, alla sezione "Sostienici", è possibile prendere visione del materiale e di tutte le informazioni per riceverlo.



Obbligazioni etiche - Dal 2012 ad oggi i 462 sottoscrittori delle obbligazioni etiche hanno partecipato in modo concreto al sostegno della ricerca scientifica di AriSLA per un valore pari a € 272.185,00. Questa formula, pensata in collaborazione con Banca Alpi Marittime - Credito Cooperativo di Carrù, prevede che vi sia una devoluzione alla ricerca di una percentuale dell'interesse obbligazionario annuale, senza nessun esborso diretto da parte dell'investitore. Le donazioni hanno permesso di sostenere due progetti di ricerca: "RepetALS" (S. D'Alfonso - Università del Piemonte Orientale A. Avogadro, Call 2013) e "ARCI" (I. Bozzoni - Università degli Studi di Roma "La Sapienza", Call 2014).



Eredità e lasciti testamentari - Nell'ultimo biennio AriSLA ha beneficiato di tre lasciti testamentari per un totale di € 428.000,00. Grazie di cuore a questi donatori che hanno scelto di continuare a mantenere viva la speranza nella ricerca.

Anche la donazione in memoria di un proprio caro venuto a mancare a causa della malattia rappresenta negli ultimi due anni una delle ragioni più importanti per la quale si vuole sostenere la ricerca: il valore medio di questo contributo è nel 2016 di € 974,00, per un importo totale delle donazioni ricevute di oltre € 17.000,00.



Adozione di progetti - Dal 2009 ad oggi son stati adottati 29 progetti di ricerca su 62 *Grant* finanziati - ossia il 46,77% - per un valore totale di € 2.606.665,66. Questa modalità di sostegno è un'opportunità concreta per sostenere direttamente un progetto di ricerca ed è una risorsa preziosa, grazie alla quale AriSLA può incrementare il fondo di finanziamento della ricerca. La formula dell' "Adozione" del progetto, infatti, rappresenta il 27,74% nel nostro finanziamento erogato in ricerca attraverso i nove Bandi di concorso.

PERCHÈ UN PROGRAMMA DI ADOZIONE DELLA RICERCA SCIENTIFICA

È un'opportunità di sostegno concreto per chi dona

"Adottare" un progetto di ricerca rappresenta una modalità concreta per contribuire a dare continuità e sviluppo al lavoro dei ricercatori.

È un impegno di trasparenza per AriSLA

"Adottare" un progetto significa essere aggiornati sugli sviluppi del lavoro, grazie al monitoraggio periodico che gli uffici di AriSLA compiono per seguire le attività messe in campo dai ricercatori e i risultati raggiunti dallo studio di ricerca.

È una collaborazione che crea valore

"Adottare" un progetto significa attivare una sinergia di lungo periodo tra chi adotta, Fondazione AriSLA e il gruppo di ricerca. Questa partnership viene sottoscritta con un «Attestato di adozione» e condivisa attraverso la "Policy AriSLA sulle Adozioni".

ADOTTARE
UN PROGETTO
SIGNIFICA CREARE
UNA PARTNERSHIP
CHE VALORIZZA
L'IMPEGNO E RIPAGA
LA FIDUCIA
DI CHI CI SOSTIENE.

- Aziende e Fondazioni
- 5xMille
- Campagne ed Eventi

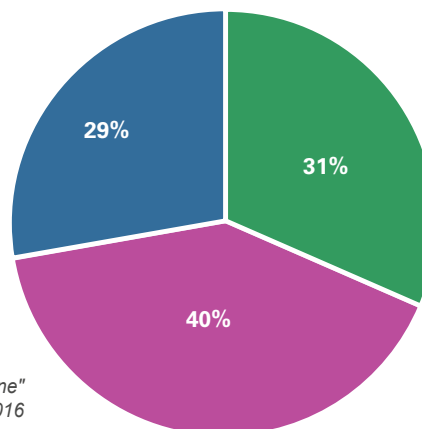


Fig. 1: Distribuzione delle fonti di "Adozione" dei progetti di ricerca dal 2009 al 2016

I NOSTRI "ENTI ADOTTANTI"	PROGETTO	VALORE ADOZIONE
AISLA Onlus	ALSsiMO BrindiSys	59.850,00 100.000,00
AISLA sedi locali di: Arezzo, Asti, Brescia, Cremona, Como, Firenze, Parma, Varese Lions Club di Borgomanero - Cusio	COMUNICARE	31.800,00
Banca Alpi Marittime - Credito Cooperativo di Carrù	RepeatALS ARCI	139.688,00 132.497,00
Associazione "Corri Francesco vinci la SLA"	miRALS	40.000,00
Fondazione Vialli e Mauro per la Ricerca e lo Sport Onlus	CanALS ALSMNDTDP-43 GOALS EPOSS PRALS	48.752,00 103.238,95 55.000,00 223.658,00 94.955,00
MSD Italia s.r.l.	GRANULOPATHY FUSMALS GPR17ALS StessFUS	300.000,00 60.000,00 60.000,00 60.000,00
Nova Coop - Piemonte	SANET-ALS	40.000,00
Consorzio Pan Bio Sardinia – Nova Coop e Regione Sardegna	SARDINIALS	60.000,00
Reset Group s.r.l.	RBPALS	100.000,00
Speed - Società Pubblica Editoriale - Royal Golf Club "La Bagnaia" Cassa di Risparmio di Firenze e Regione Toscana	PETALS II	50.000,00
Gruppo Dompé	EpiALS	20.000,00
Fondazione Banca del Monte di Lombardia	LNCRNAinALS	30.000,00
Associazione "La Jhonfra"	ALSHDAC1	20.000,00
Associazione "Gli Amici di Daniele" e "Team AriSLA"	ECO-ALS	20.000,00
Associazione "Viva la Vita Italia Onlus"	ECO-ALS	10.000,00





4.2 La campagna “È questione di tempo”



85

La campagna di comunicazione *“È questione di tempo. Grazie alla ricerca scientifica la SLA avrà i minuti contati!”* ci ha accompagnati per tutto il 2016, ed è stata la cornice di riferimento per le azioni di raccolta fondi e di sensibilizzazione che abbiamo messo in campo durante l'anno.

La scelta del *concept* ha voluto porre l'attenzione sul tema del “tempo”, quale risorsa fondamentale per chi

come AriSLA è impegnato nel sostenere la ricerca scientifica.

È una questione di “tempo” per i ricercatori, che investono competenze e passione con la convinzione che arriveranno al più presto ad individuare nuovi trattamenti di cura. Lo è per ogni volontario e donatore che dedica tempo, creatività e speranza, con la fiducia che il suo contributo è prezioso per il sostegno della ricerca. Ed

è questione di tempo soprattutto per le persone con SLA: per loro il tempo è vita!

Il progetto destinatario della campagna è stato “CHRONOS” (*Call 2014 - F. Feiguin ICGEB di Trieste*), progetto di ricerca traslazionale che si pone l'obiettivo di approfondire le conoscenze sul ruolo della proteina TDP-43 negli eventi che scatenano la malattia.

**"È QUESTIONE DI TEMPO" si è
declinata nella campagna per il
5x1000.**



**"È QUESTIONE DI TEMPO" ha
promosso la campagna con
numero solidale 45528 dal 12 al
21 ottobre 2016.**

Per la campagna è stato realizzato uno spot in *motion graphic* che rappresenta una sinossi della malattia: un'esposizione sintetica racconta il decorso della SLA, dal suo esordio all'evoluzione, spiegandone gli elementi coinvolti. Lo spot presenta i motoneuroni come le cellule responsabili dei movimenti, per poi far vedere come la loro involuzione, causata dalla SLA, porti alla progressiva paralisi della muscolatura volontaria. Lo spot si conclude con la presentazione di AriSLA e sottolinea

l'importanza della ricerca per poter sconfiggere la malattia. Il ticchettio di un orologio è il sottofondo dello spot: la comparsa e lo sviluppo della malattia fanno rallentare il tempo (e il ticchettio) per i malati che ne ven-

gono colpiti; solo la ricerca scientifica può continuare a far muovere il tempo e pensare con speranza ad un futuro in cui la SLA potrà essere curata. Lo spot è stato trasmesso sulle reti Sky, LA7/LA7D, TV2000.





4.3 XIII edizione della Fondazione Viali e Mauro Golf Cup

12 SETTEMBRE 2016
“ALBARELLA GOLF CLUB”
ISOLA ALBARELLA (RO)

A sfidarsi sul *green* nella XIII edizione della “Fondazione Viali e Mauro Golf Cup” sono stati 27 *team*, 108 giocatori, tra cui *star* internazionali del calcio come Michel Platini, Alessandro Del Piero, Andrii Shevchenko, Mauro Tassotti, Alessio Tacchinardi, Christian Panucci e i padroni di casa Gianluca Viali

e Massimo Mauro. A loro si sono uniti i golfisti professionisti, tra i quali gli Honorary Golf Board Member, Rafa Cabrera Bello e Stephen Gallacher, insieme a Andy Sullivan,

Marcus Fraser, Richard Bland, Jorge Campillo, Nacho Elvira, Lee Slattery, Alejandro Canizares, Nino Bertasio, Lorenzo Gagli e Andrea Pavan.

FONDAZIONE VIALI E MAURO GOLF CUP XIII Edizione

GRAZIE A TUTTI!

MAIN PARTNER
CELADA MACCHINE UTENSILI

OFFICIAL PARTNER
A.MEN BREITLING Cento of Florence ERG sky SPORT HD

HOLE PARTNER
SERAFINO CONSOLI ISAIA RAIMONDI

SPECIAL THANKS
ADP ARCENTA BIELLO CAMPIARI DEL ZUPPO FOLLADOR GOLF 20 GREENMAKERS LAZZO LIVO

MEDIA PARTNER
Golf la Repubblica TUTTOSPORT UFFICIO STAMPA eunelab





"È stata un'edizione entusiasmante siamo contenti di vedere amici e colleghi che, ad ogni edizione, confermano sempre il loro sostegno, dimostrando vicinanza alla Fondazione e al suo obiettivo".

Gianluca Viali e Massimo Mauro



Gianluca Viali e Massimo Mauro, insieme a tutti gli amici che hanno partecipato alla serata uniti dalla stessa causa: sostenere la ricerca scientifica sulla SLA.

Grazie a tutti coloro che insieme alla Fondazione Viali e Mauro hanno reso possibile ancora una volta il successo dell'evento.





4.4 Le iniziative per AriSLA promosse dai gruppi volontari locali

25 APRILE 2016 L'ASSOCIAZIONE "LA JHONFRA" A CASTELSARDO

Grazie ai ragazzi della "Jhonfra" che, insieme all'Amministrazione comunale, alla Pro Loco Associazione Turistica della città e alle Associazioni del territorio, per la

terza volta si fanno promotori nella città di Castelsardo (Sassari) della giornata in musica "Note d'Aprile #Tuttiuniticontrolasla".

Ospite d'eccezione dell'edizione è stato Stefano Mei, il campione europeo dei 10mila metri e pluricampione italiano, che ha partecipato alla maratona cittadina. Anche il gruppo dei Tazenda e Mauro Ermanno Giovanardi erano presenti alla staffetta musicale con i gruppi locali.

"Grazie ad ogni volontario, ad ogni donatore, ad ogni amico che dedica tempo, creatività, impegno e dedizione con la fiducia che il suo contributo è prezioso per il sostegno della ricerca.

Solo insieme e con l'aiuto di tutti siamo convinti che possiamo arrivare a vincere la sfida contro la SLA...è solo questione di tempo!"

*Alberto Fontana
Presidente Fondazione AriSLA*





21 MAGGIO 2016 L'ASSOCIAZIONE "AMICI DI DANIELE" A CASTELLETTO SOPRA TICINO

Grazie agli "Amici di Daniele" che rinnovano per la quinta volta l'appuntamento con la ricerca. Le donazioni raccolte in questi anni nelle giornate di festa e sport, in memoria di Daniele, aiuteranno a sostenere il progetto di ricerca tecnologica "ECO-ALS - *Augmented Environment for Control in amyotrophic lateral sclerosis patients*", risultato vincitore della Call AriSLA 2015 e coordinato da Christian Lunetta, del Centro Clinico NeMO, Fondazione Serena Onlus, di Milano. Il nostro impegno sarà quello di informare gli "Amici di Daniele" sugli sviluppi dello studio, certi che continueranno a farsi promotori nella comunità di Castelletto per sostenere il nostro lavoro di ricerca.





Sosteniamo la ricerca

Auditorium2016



XII CONCERTO PER ARISLA

ORCHESTRA D'ARCHI **I migliori anni**

Violoncello Solista
Roberta Rubinetti

Direttore
Michele Cellaro

❖
Musiche di:
**Anderson, Verdi, Rota, Bohm,
Bor, Morricone, Piazzola**
❖



27 NOVEMBRE 2016
L'ASSOCIAZIONE
“AMICI DI ANTONIO”
A TURI

Grazie agli “Amici di Antonio” che si sono fatti promotori anche per il 2016 della dodicesima edizione del concerto per AriSLA, in memoria del loro caro. Nella splendida cornice di Villa Menelao a Turi, la musica e il talento scelgono di essere al fianco dell'eccellenza scientifica, sulle note di Anderson, Verdi, Rota, Bhom, Bor, Morricone, Piazzola.

91



Grazie di cuore ai nuovi amici di Arquà Polesine e Piazzola sul Brenta per aver scelto di essere al fianco della ricerca scientifica sulla SLA



92

Il “Team AriSLA”

Nel 2016 nasce il “Team AriSLA” da un piccolo gruppo degli “Amici di Daniele” appassionati di ciclismo, che

hanno voluto mettere a disposizione della ricerca la loro passione sportiva. A comporre il Team sono im-

piegati, liberi professionisti, operai, con l'unica eccezione di Noemi Cantele, medaglia d'Argento ai mon-





diali di ciclismo Mendrisio 2009 e prima ex ciclista professionista ad aver aderito al progetto del Team AriSLA in qualità di madrina.

Ad unire i ragazzi del Team è la passione per lo sport, ma soprattutto la voglia di stare al fianco di AriSLA e contribuire ad aiutare la ricerca scientifica sulla SLA in modo concreto. La prima gara del Team è stata la partecipazione alla maratona notturna di 12 ore - dal tramonto all'alba - al circuito dell'Autodromo di Monza.

Nel 2017 il Team AriSLA continuerà a correre per la ricerca e al piccolo gruppo di 16 ciclisti si uniranno altri 50 appassionati che sposeranno la nostra causa!



"Lo sguardo e la speranza": un libro per raccontare cosa significa vivere con la SLA



"Ognuno di noi, non per destino ma per quel Mistero che ci protegge e ci accompagna, è guidato ad una strada, ad un percorso che hanno sempre un senso e un significato.

Anche quando non lo vogliamo comprendere".

M. Melazzini

Nel 2016 si sono susseguiti gli incontri per raccontare *Lo Sguardo e la Speranza*. *La vita è bella non solo nei film*, pubblicato nel novembre 2015 da Mario Melazzini, Past President di Fondazione AriSLA e oggi Direttore Generale dell'Agenzia Italiana del Farmaco. Attraverso questo ultimo libro, Mario Melazzini condivide con i lettori la sua lunga esperienza con la SLA, accompagnata dal percorso di accettazione dei propri limiti, dopo la diagnosi avvenuta a 45 anni, per arrivare alla consapevolezza che una malattia che mortifica il corpo non significa necessariamente l'impossibilità di una vita piena e realizzata.

Attraverso l'accettazione della sua condizione, Mario Melazzini scopre che la malattia può trasformarsi in un'alleata per tutelare quanti ne sono affetti e per provocare riflessioni sul significato della vita, sui concetti di normalità e malattia, sull'impegno dello Stato accanto a chi è indebolito dalla prova. Un nuovo "sguardo" posto sull'altro può rivoluzionare il percorso di cura e dare concreta speranza, come fonte di fiducia nel futuro.

Con schiettezza e trasparenza, Mario Melazzini racconta la sua personale esperienza nella lotta contro la SLA e il percorso che lo ha portato ad assumere importanti incarichi nella battaglia per la tutela dei malati e per la ricerca scientifica, al servizio delle Istituzioni regionali e nazionali.





Il ricavato dell'autobiografia è destinato al sostegno della ricerca scientifica di Fondazione AriSLA e al Centro Clinico NeMO, specializzato nell'assistenza e nella cura delle persone con malattie neuromuscolari.



In questo viaggio Mario Melazzini si è raccontato, ha risposto alle domande dei presenti, ha ascoltato le loro paure e ha condiviso le esperienze di dolore e di coraggio delle persone con SLA che hanno partecipato agli incontri.



**Il "Tour 2016"
di presentazione del libro:**

29 gennaio, *Sirmione*
7 aprile, *Monza*
8 aprile, *Parma*
18 aprile, *Cremona*
7 maggio, *Piacenza*
20 maggio, *Chioggia*
4 agosto, *Courmayeur*
24 agosto, *Meeting di Rimini*



"Massimiliano Spada. Matricola 264 Storia di un Martinin": un libro di speranza che sostiene la ricerca

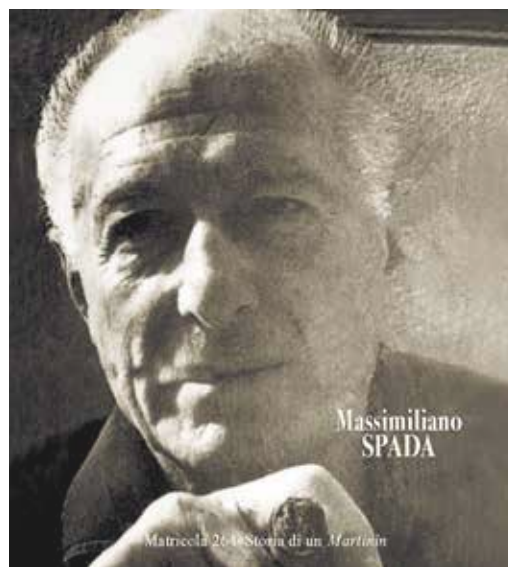
"La malattia mi è piombata addosso all'improvviso, come un nemico subdolo e scaltro.

Inaspettata come un temporale d'agosto, definitiva come una iattura.

Mi ha colto impreparato e rabbioso, incapace com'ero di vedere e decifrare i segnali che mi inviava.

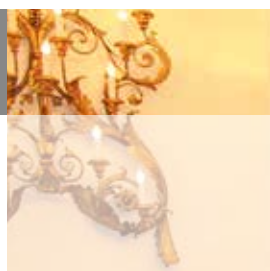
Strisciando tra le linee, si è mimetizzata alla perfezione, sfruttando il vantaggio accumulato per colpire ancora più duro: giorno dopo giorno, ora dopo ora, succhiava le mie energie e restringeva sempre più il mio spazio vitale".

M. Spada



96

Con queste parole Massimiliano Spada, nel suo libro *Matricola 264, Storia di un Martinin*, descrive il difficile momento in cui gli fu comunicato che la sua malattia era la SLA. È novembre 2014, Massimiliano Spada, imprenditore di successo, con una storia umana e professionale straordinaria, ha 75 anni. Una vita fino a quel momento travolgente e incredibile. Come racconta nel libro, Spada perde il papà quando è ancora nel grembo materno e quando ha appena sette anni viene mandato al Collegio dei Martinitt, perché la madre, per esigenze economiche, non può tenerlo con sé. Nel libro descrive la sofferenza del distacco dalla madre, la vita all'interno del collegio.





Entrato giovanissimo nel mondo del lavoro, arriva a ricoprire in breve tempo incarichi importanti all'interno di aziende farmaceutiche. Poi a 33 anni la scelta di intraprendere la strada imprenditoriale, rilevando una quota e poi tutta l'azienda VRV, inizialmente rivolta alla riparazione di apparecchiature farmaceutiche, poi al settore della caldareria e della criogenia.

Nelle pagine del libro emerge una figura, quella di Massimiliano Spada, tenace, determinata che ad un certo punto di fronte alla malattia, affronta una profonda crisi, tanto da pensare che una vita così non abbia dignità. Poi l'affetto dei propri cari, l'incontro con medici, amici, in particolar modo quello con Mario Melazzini, gli trasmettono una nuova

energia ed entusiasmo verso la vita. Oggi quella energia e quella forza d'animo la conservano nel cuore tutti i familiari di Massimiliano Spada, i dipendenti dell'impresa di famiglia VRV e tutte le persone che hanno avuto la possibilità di conoscerlo.

I figli Alessandro, Elena e Federico, insieme alla moglie Marisa, hanno deciso di pubblicare, in suo ricordo, il libro "Matricola 264, Storia di un Martinin" che ripercorre l'emozionante storia del padre e marito, perseguendo un obiettivo molto importante: raccogliere fondi per la ricerca sulla SLA. La famiglia Spada ha presentato il libro il 1° dicembre 2016 a Milano, presso il Teatrino di Fondazione Bracco, con la presenza di Diana Bracco, Presidente della Fondazione, Alberto

Fontana, Presidente di Fondazione AriSLA, e Mario Melazzini in veste di amico della famiglia Spada. A moderare la serata il giornalista Nicola Porro.

L'intero ricavato della biografica è destinato al sostegno della ricerca scientifica di Fondazione AriSLA.

Per informazioni sulle modalità di consegna del libro, a seguito di una donazione, è possibile rivolgersi a: segreteria@arisl.org



"Il gusto per la ricerca"

Dal 24 settembre al 23 ottobre 2016 è stata realizzata in favore di AriSLA la campagna *Il Gusto per la ricerca*: in 15 punti vendita Carrefour di Milano e dell'*hinterland* è stato possibile trovare "carrettini itineranti" che hanno distribuito coppette di gelato in cambio di libere donazioni. L'intero ricavato ha sostenuto il progetto di ricerca "CHRONOS".

La campagna è stata promossa dall'Agenzia di comunicazione "Emmepi Communication"; la produzione del gelato al gusto "AriSLA" - menta con scaglie di cocco - è stata gestita dal laboratorio artigianale "Cialda&Crema - Il gelato del Walter" di Milano e, grazie a Carrefour che ha sposato la *mission* di AriSLA, è stato possibile far conoscere la ricerca scientifica sulla SLA nelle aree esterne dei punti vendita coinvolti nell'iniziativa.

Il "gusto per la ricerca" ha fatto tappa anche a Varese e a Milano durante la "Notte Europea dei Ricercatori".

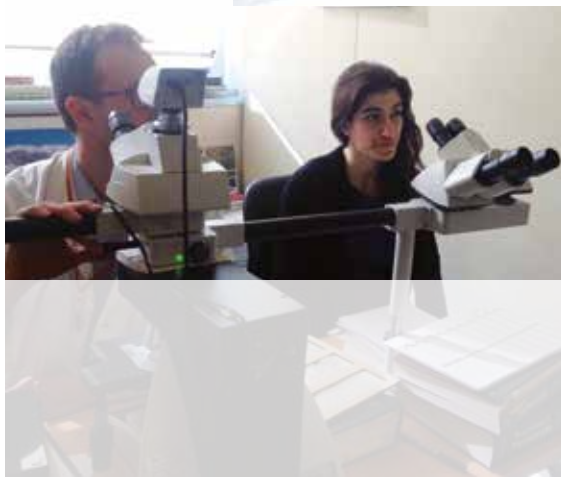




4.5 Le campagne di crowdfunding per la ricerca

LA CAMPAGNA “TESTIMONI DI LIBERTÀ” DI LEGACOOP LOMBARDIA

MILANO 1886
2016 LEGACOOP
STORIE NORMALI. IMPRESE ECCEZIONALI



Dal 16 dicembre 2016 siamo stati destinatari della campagna di *civic crowdfunding* lanciata da Legacoop Lombardia per celebrare i suoi 130 anni di storia, insieme ad altri tre Enti a carattere nazionale, che operano in contesti di forte impatto sociale e civile: "Cerchi d'acqua" (contrasto alla violenza sulle donne); "Amnesty International" (tutela dei diritti umani); "Noi genitori di tutti" (sensibilizzazione sulle vittime dell'inquinamento ambientale).

Inaugurata al Conservatorio "Giuseppe Verdi" di Milano con gli studenti delle scuole superiori milanesi, nell'ambito dei festeggiamenti della giornata promossi da Legacoop Lombardia, la campagna è rimasta attiva per i successivi tre mesi. Il progetto destinatario della campagna è stato "ALL_SPEAK" (A. Inuggi, Istituto Italiano di Tecnologia di Genova, Ice Bucket Call 2015).

A supporto della campagna, AriSLA ha lanciato nella stessa giornata il concorso "Dona la voce per la ricerca", invitando i ragazzi presenti ai festeggiamenti ad inviare un messaggio vocale, che ha permesso al gruppo di ricerca di creare una "banca della voce" per testare la App di "ALL_SPEAK".

Gli studenti vincitori del concorso hanno avuto la possibilità di trascorrere una giornata in laboratorio con il gruppo di ricerca.

LA CAMPAGNA “PEDALA SOLIDALE” CON RETE DEL DONO

Grazie al *Charity Program* “Pedala Solidale”, promosso dalla “12H Cycling Marathon”, è stata attivata la campagna di *crowdfunding* in collaborazione con Rete Del Dono. La campagna ha contribuito a supportare il progetto di ricerca ECO-ALS (C. Lunetta, Centro Clinico NeMO di Milano - Fondazione Serena Onlus, Ice Bucket Call 2015); è stata attivata nel periodo giugno-ottobre 2016. Obiettivo della campagna: sostenere un anno di lavoro della terapeuta occupazionale del Centro Clinico, che si è occupata di individuare e seguire i pazienti che hanno testato e validato la tecnologia dell'ausilio.





Aiutaci a sostenere il progetto

In sella per vincere la SLA



Dona dal tuo computer

Visita la pagina al link che trovi in fondo e dona in totale sicurezza con carta di credito o conto PayPal.

Dona con smartphone

Scarica un lettore QR reader sul tuo telefono e passalo sul riquadro. Potrai donare con semplicità ovunque ti trovi.





Dona con bonifico

Per importi superiori a 200€ è possibile donare con bonifico sul C/C intestato a Rete del Dono :
IBAN IT07W0838201000000130114374
BANCA DI CREDITO COOPERATIVO DI BENE VAGIENNA

- inserisci nella causale il nome della nostra organizzazione non profit e il titolo del progetto;
- invia una mail della contabile a staff@retedeldono.it

Segui la campagna di raccolta fondi su Rete del Dono

<https://www.retedeldono.it/it/progetti/Fondazione-Italiana-di-ricerca-per-la-sclerosi-laterale-amiotrofica/in-sella-per-vincere-la>

vuoi fare di più? Diventa testimonial! Scopri come su www.retedeldono.it/diventafundraiser

È QUESTIONE DI TEMPO

GRAZIE ALLA RICERCA SCIENTIFICA LA SCLEROSI A MUOVERSI I TUOI CONTATTI




**Dal tramonto all'alba
in sella per
vincere la SLA**

tutti uniti con arisla



ARISLA

FONDAZIONE ITALIANA DI RICERCA
SUL SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA

www.arisla.org



Rendicontiamo
la ricerca



5

“Combattere la SLA non è semplice, la principale difficoltà deriva dalla mancanza di conoscenze relative alle origini della malattia o ai meccanismi della sua apparizione. Per questo l'obiettivo del mio progetto di ricerca è capire, in primo luogo, quale sia l'origine della malattia e se questa inizi nell'età adulta dell'individuo oppure se sia già presente durante l'età dello sviluppo. In secondo luogo, insieme al mio gruppo di lavoro intendiamo valutare se i tessuti nervosi siano capaci di rigenerarsi o come sia possibile favorirne la loro rigenerazione nel momento in cui viene arrestato lo sviluppo della malattia.

Siamo consapevoli che sul buon esito del nostro lavoro di ricerca ci sono molte aspettative da parte dei pazienti. Anche i giovani ricercatori che lavorano con me sono molto focalizzati a trovare delle soluzioni che ci permettano di alleggerire le sofferenze provocate da questa malattia. Da parte nostra c'è il massimo impegno, ma fare ricerca diventa un lavoro difficile se non ci sono le condizioni economiche e organizzative adatte. La principale difficoltà consiste nella mancanza di risorse economiche, nell'esiguo investimento, sia pubblico sia privato, verso la ricerca in generale e nel talento dei giovani ricercatori in particolare.

Avere il sostegno di realtà come Fondazione AriSLA, che credono e investono nei nostri progetti, permette alla ricerca di andare avanti: senza questi preziosi contributi non sarebbe possibile poter continuare a svolgere il nostro lavoro. Da ricercatore straniero, con una formazione fatta fra Argentina, Stati Uniti, Germania e Austria, che ha deciso di fare ricerca in Italia e in particolare a Trieste, posso confermare che in questo Paese ci sono centri d'eccellenza e che è possibile fare ricerca come all'estero, a livelli comparabili con i migliori centri d'Europa o USA. Per me questo lavoro è una grande passione, che supera anche quella per il tango e per il Napoli!”.



Fabian Feiguin



*Fabian Feiguin, International Centre For Genetic Engineering and Biotechnology (ICGEB) di Trieste,
Coordinatore Scientifico del Full Grant "Chronos", vincitore della Call for Projects 2014.*

5.1 Nota metodologica

Il Bilancio di esercizio di AriSLA, oltre ad essere un rendiconto obbligatorio per Legge, è prima di tutto uno strumento utile per valutare che tutte le attività messe in campo nell'anno di riferimento siano in linea con le finalità previste dallo Statuto.

Il Bilancio consente a chiunque lo desideri di venire a conoscenza in modo trasparente delle modalità in cui vengono investite le risorse a nostra disposizione, attraverso il lavoro che svolgiamo ogni giorno per sostenere e promuovere la ricerca scientifica.

Il periodo di riferimento è compreso tra l'1 gennaio e il 31 dicembre e corrisponde all'esercizio contabile della Fondazione, il cui bilancio è soggetto alla verifica del Consiglio dei Revisori e all'approvazione del Consiglio di Amministrazione, previo consenso dei Presidenti dei Soci Fondatori. Anche per il 2016 il Bilancio è stato redatto applicando le disposizioni riguardanti gli Enti Non Commerciali - disciplinati dal D.lgs n. 460/97 - e i 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.

Per quanto riguarda gli indici di performance sulla valutazione dell'efficienza nella raccolta fondi e nell'impiego delle risorse si sono utilizzate le indicazioni segnalate dalla Raccomandazione n. 10 della Commissione Aziende Non Profit del Consiglio Nazionale dei Dottori Commercialisti.

5.2 I numeri che sostengono la ricerca: l'analisi del rendiconto economico

Il Bilancio di AriSLA è predisposto coerentemente con il ciclo di attività e i dati sono presentati in forma comparativa con l'esercizio precedente. La "Nota integrativa" è lo strumento attraverso il quale vengono messe in rilievo le principali variazioni intervenute nell'anno.

Lo "Stato patrimoniale" rappresenta le singole voci secondo il criterio

espositivo della liquidità crescente. Il "Rendiconto della gestione", suddiviso tra proventi ed oneri e redatto a sezioni contrapposte, ha l'obiettivo di informare sulle modalità in cui le risorse di AriSLA sono state acquisite e sono state investite nell'anno di riferimento.

Le "Aree gestionali" di AriSLA possono essere di seguito definite:

Area delle attività istituzionali -

accoglie le attività che danno fondamento ad AriSLA e che mirano al perseguimento degli obiettivi istituzionali previsti dallo Statuto della Fondazione.

In particolare, l'Area recepisce le poste da cui nascono i fondi vincolati per decisione degli organi istituzionali, o anche per decisione



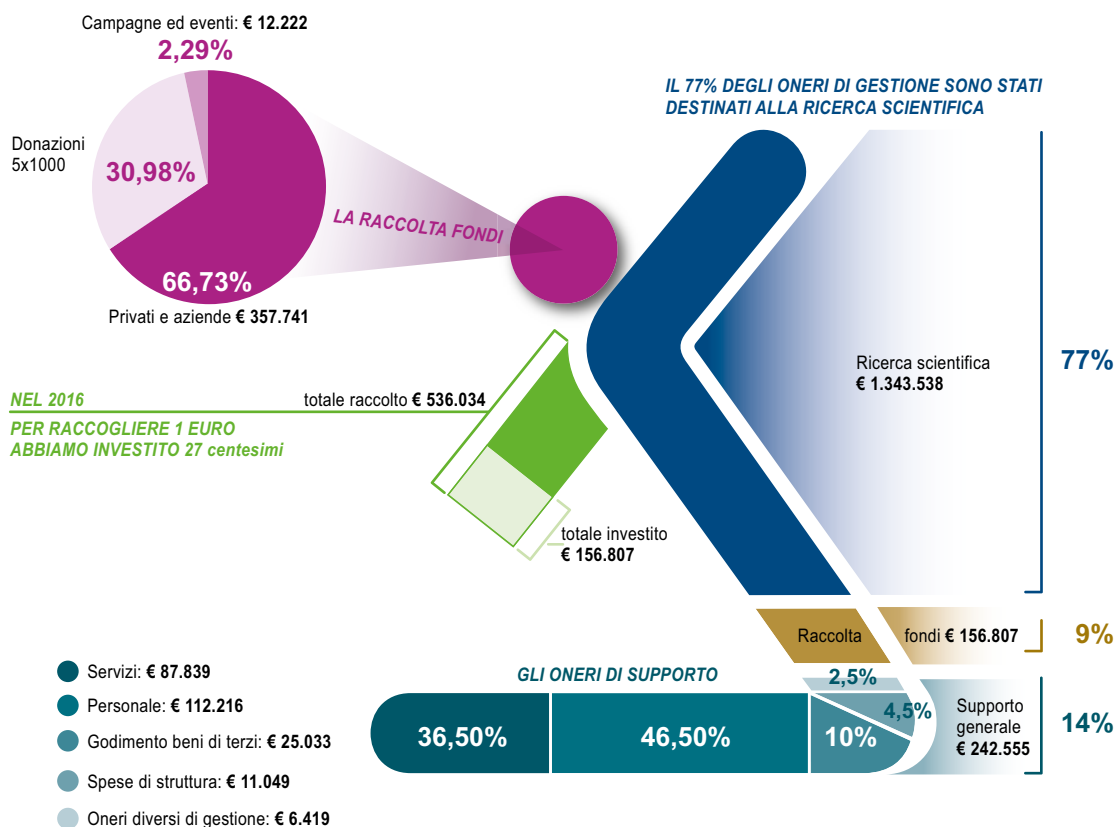
dei soggetti erogatori, destinati alle attività di ricerca scientifica. Oltre agli oneri legati al finanziamento dei *Grant* di ricerca, l'Area accoglie anche gli investimenti economici che sostengono tutte le attività

strettamente legate alla promozione e al coordinamento della ricerca scientifica.

I Proventi legati all'Area Istituzionale, oltre ad accogliere le quote di ogni Socio Fondatore di AriSLA,

comprendono i risparmi della gestione diretta e gli eventuali fondi che potrebbero essere accantonati per la ricerca, a seguito di delibera del Consiglio di Amministrazione della Fondazione.

TOTALE PROVENTI € 1.791.278



BILANCIO AriSLA 2016 in pillole

Area delle attività promozionali e di raccolta fondi - accoglie gli oneri e i proventi legati all'organizzazione e alla promozione degli eventi e delle attività messe in campo da AriSLA per sensibilizzare l'opinione pubblica sulla malattia e promuovere il sostegno della ricerca scientifica.

Area delle attività di gestione finanziaria e patrimoniale - accoglie gli oneri e i proventi legati alla gestione patrimoniale e finanziaria, strumentale all'attività di AriSLA.

Area delle attività di natura straordinaria - accoglie gli oneri e i proventi a carattere straordinario.

Area delle attività di supporto generale - accoglie principalmente gli oneri di direzione e conduzione della struttura di AriSLA, nonché della gestione organizzativa ed amministrativa dei progetti finanziati attraverso la *Call* annuale.

Altro - accoglie le poste, principalmente oneri, di natura diversa dalle precedenti.

Al "Rendiconto della gestione" è allegato il "Prospetto di movimentazione delle componenti del patrimonio netto", il quale evidenzia la formazione di ogni tipo di fondo, in virtù dell'attività svolta nel corso dell'esercizio.

I valori esposti nei "Prospetti di Bilancio" sono riportati, di volta in volta, in unità o migliaia di euro.

Nei prossimi commenti alle voci, i valori sono riportati sempre in migliaia di euro (Keuro).



Nel corso dei primi otto anni di attività abbiamo potuto contare su risorse economiche pari a 15.244.247 euro, con un forte incremento nel 2014 determinato dall'impatto della campagna straordinaria dell'*Ice Bucket Challenge*. Negli stessi anni abbiamo investito risorse pari a 14.800.173 euro. Nel complesso l'analisi di bilancio fa emergere una struttura che supporta con efficienza i costi totali annui, generando valore positivo che, nel tempo, ha permesso di coprire i disavanzi negativi nelle fasi iniziali di *start-up* della Fondazione.

Fondazione AriSLA può contare sul contributo annuale dei Soci Fondatori, quale garanzia di continuità del finanziamento della ricerca, al quale si aggiungono le risorse provenienti

dall'azione di raccolta fondi. Quest'ultima ha goduto negli anni dell'impatto positivo della partita di calcio per AriSLA "Derby SLancio di Vita", promossa da Fondazione Vialli e Mauro

per la Ricerca e lo Sport Onlus nel 2011, e della Campagna "*Ice Bucket Challenge*" dell'estate 2014, di cui AISLA Onlus è stata prima beneficiaria e promotrice nel nostro Paese. Nell'ultimo biennio l'azione di *fundraising* di AriSLA ha visto un incremento delle donazioni rispetto agli anni precedenti e una loro stabilizzazione nello stesso periodo.

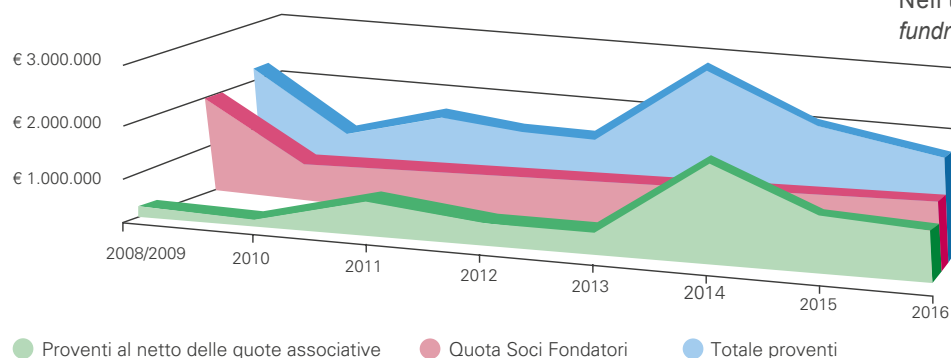
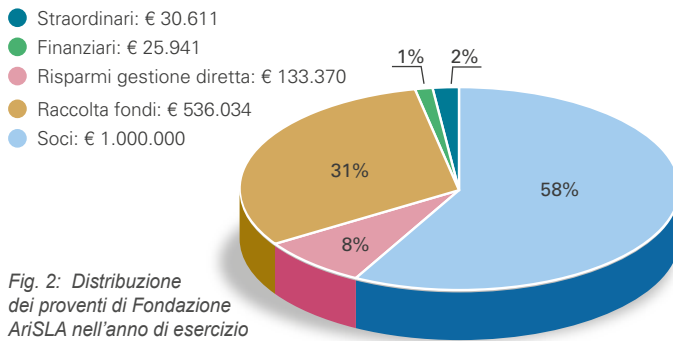


Fig. 1: Andamento dei proventi nel periodo 2008-2016



Nel 2016 il contributo dei Soci Fondatori al sostegno della ricerca rappresenta il 58% del totale dei proventi di AriSLA e l'attività di raccolta fondi messa in campo direttamente dalla Fondazione contribuisce per il 31% delle risorse, alla quale si aggiungono le operazioni straordinarie e i proventi finanziari.

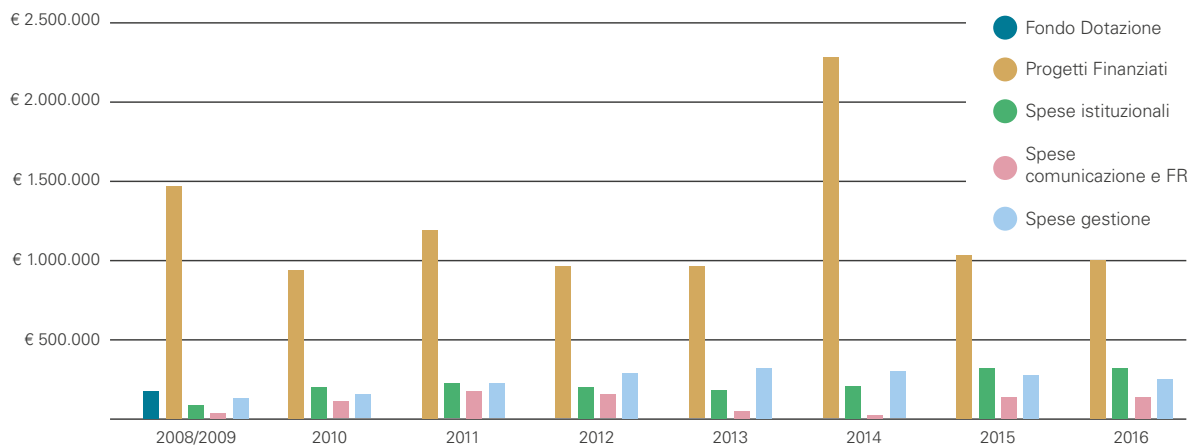


Fig. 3: Andamento degli oneri nel periodo 2008-2016

Il grafico evidenzia come AriSLA sia riuscita negli anni a finanziare in modo costante la ricerca e, negli esercizi in cui la Fondazione ha goduto di risorse straordinarie, come essa abbia aumentato l'investimento nelle

Call annuali. Gli ultimi due esercizi dimostrano il consolidamento dell'attività ma ci invitano all'impegno nell'incrementare le risorse da allocare al sostegno della ricerca scientifica.

Nell'esercizio 2016 l'investimento di AriSLA nelle attività di ricerca scientifica è il 77% delle risorse a disposizione, con un incremento di due punti percentuali rispetto al 2015.



Stato patrimoniale al 31 dicembre 2016 (comparazione con il 2015)

	31-dic-16	31-dic-15
ATTIVO		
A) CREDITI VS ASSOCIATI PER VERSAMENTO QUOTE	1.200.000	800.000
B) IMMOBILIZZAZIONI		
I) - Immobilizzazioni immateriali		
3) Diritti di brevetto industriale e diritti di utilizzazione delle opere dell'ingegno	4.800	0
Totale	4.800	0
II) - Immobilizzazioni materiali		
3) Altri beni	148.368	148.368
Totale	148.368	148.368
C) ATTIVO CIRCOLANTE		
I) - Rimanenze	0	0
II) - Crediti, con separata indicazione, per ciascuna voce dei crediti degli importi esigibili entro l'esercizio successivo		
2) Tributari	15.787	4.510
3) Verso enti collegati	0	0
4) Verso altri	314.030	893.498
Totale	329.816	898.008
III) - Attività finanziarie che non costituiscono immobilizzazioni		
2) Altri titoli	203.434	203.434
Totale	203.434	203.434
IV) - Disponibilità liquide		
1) Depositi bancari e postali	1.522.467	1.831.586
3) Denaro e valori in cassa	197	1.317
Totale	1.522.664	1.832.903
D) RATEI E RISCONTI ATTIVI	20.000	30.000
TOTALE ATTIVO	3.429.082	3.912.712



	31-dic-16	31-dic-15
PASSIVO		
A) PATRIMONIO NETTO		
I) - Patrimonio libero		
1) Risultato della gestione esercizio in corso	5.501	6.723
2) Risultato gestionale da esercizi precedenti	6.723	0
Totale	12.224	6.723
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	0	18.153
2) Fondi vincolati per decisione degli organi istituzionali, a ricerca esterna	2.905.366	3.163.013
Totale	2.905.366	3.181.166
IV) - Patrimonio non vincolato		
1) Fondo accantonamento immobili (eredità)	148.368	148.368
Totale	148.368	148.368
B) FONDI PER RISCHI ED ONERI		
3) Fondo accantonamento oneri futuri	0	0
C) TRATTAMENTO DI FINE RAPPORTO DI LAVORO SUBORDINATO	33.622	22.796
D) DEBITI, CON SEPARATA INDICAZIONE PER CIASCUNA VOCE DEGLI IMPORTI ESIGIBILI OLTRE L'ESERCIZIO SUCCESSIVO		
4) debiti verso fornitori	59.338	175.984
5) fatture da ricevere	8.550	24.399
6) debiti tributari	22.435	13.669
7) debiti verso istituti di previdenza e sicurezza sociale	9.081	10.364
8) altri debiti		10.616
Totale	99.404	235.031
E) RATEI E RISCONTI	30.098	118.628
TOTALE ATTIVO	3.429.082	3.912.712

Rendiconto della gestione a oneri e proventi

Sezioni divise e contrapposte al 31 dicembre 2016 (unità di euro) - comparazione con il 2015

	31-dic-16	31-dic-15
ONERI		
1) Oneri da attività istituzionali		
1.1) Oneri da delibere per assegnazione progetti		
1.1.1) delibere ricerca esterna	876.378	924.052
1.1.2) utilizzo fondo oneri futuri	0	0
Totale	876.378	924.052
1.2) Oneri di ricerca interna		
1.2.1) spese di struttura	1.000	0
1.2.2) servizi	30.500	67.779
1.2.3) godimento beni di terzi	0	0
1.2.4) personale	30.937	31.265
1.2.5) ammortamenti	0	0
1.2.6) oneri diversi di gestione	70.247	0
Totale	132.684	99.043
1.3) Oneri operativi su attività istituzionali		
1.3.1) spese di struttura	3.962	4.612
1.3.2) servizi	186.396	226.208
1.3.3) godimento beni di terzi	18.224	10.496
1.3.4) personale	99.812	87.851
1.3.5) ammortamenti	2.440	0
1.3.6) oneri diversi di gestione	23.642	1.311
Totale	334.476	330.478



2) Oneri promozionali e di raccolta fondi	0	0
2.1) spese di struttura	21.285	12.523
2.2) servizi	108.054	144.295
2.3) godimento beni di terzi	0	0
2.4) personale	27.468	0
2.5) ammortamenti	0	0
2.6) oneri diversi di gestione	0	0
Totale	156.807	156.818
3) Oneri da attività accessorie	0	0
4) Oneri finanziari e patrimoniali		
4.1) da operazioni bancarie e postali	6.374	1.693
4.2) da altre attività	0	0
Totale	6.374	1.693
5) Oneri straordinari		
5.1) da attività finanziarie	0	0
5.3) da altre attività	36.503	3.564
Totale	36.503	3.564
6) Oneri di supporto generale		
6.1) spese di struttura	11.049	13.258
6.2) servizi	87.839	94.304
6.3) godimento beni di terzi	25.033	20.000
6.4) personale	112.216	150.282
6.5) ammortamenti	0	3.060
6.6) oneri diversi di gestione	6.419	4.591
Totale	242.555	285.495
7) Altri oneri		
7.1) accantonamento per oneri futuri	0	148.368
Totale	0	148.368
TOTALE ONERI	1.785.777	1.949.511

	31-dic-16	31-dic-15
PROVENTI		
1) Proventi da attività istituzionali		
1.1) quote soci fondatori	1.000.000	1.000.000
1.2) contributi vincolati ad attività istituzionale	0	0
1.3) rettifiche a delibera ricerca esterna	133.370	51.986
Totale	1.133.370	1.051.986
2) Proventi da raccolta fondi		
2.1) sottoscrizioni bancarie e postali	209.963	198.407
2.2) contributi diretti ricerca	160.000	50.000
2.3) 5 per mille	166.071	98.299
2.4) Ice Bucket AISLA	0	0
2.5) Eredità	0	428.368
Totale	536.034	775.074
3) Proventi da attività accessorie	0	92.000
4) Proventi finanziari e patrimoniali		
4.1) da depositi bancari e postali	15.941	21.646
4.2) da altre attività	10.000	10.000
Totale	25.941	31.646
5) Proventi straordinari		
5.1) da attività finanziarie	0	0
5.3) da altre attività	95.933	5.528
Totale	95.933	5.528
7) Altri proventi		
Totale	0	0
TOTALE PROVENTI	1.791.278	1.956.234
Avanzo gestionale	5.501	6.724

Allegato 1

Prospetto di movimentazione delle componenti del patrimonio netto

al 31 dicembre 2016 (unità 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 2015	200.000	0	18.153	18.153	3.214.999	0	3.214.999	325.555	3.758.707
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	-18.153	-18.153	0	0	0	0	-18.153
Avanzo/ (Disavanzo) di gestione	0	0	0	0	0	0	0	5.501	5.501
Rettifiche a delibere	0	0	0	0	-133.370	0	-133.370	0	-133.370
Delibere del periodo	0	0	0	0	876.378	0	876.378	0	876.378
Utilizzi del periodo	0	0	0	0	-919.271	0	-919.271	0	-919.271
Situazione al 31 dicembre 2016	200.000	0	0	0	3.038.736	0	3.038.736	331.056	3.569.792

Allegato 2

Rendiconto finanziario al 31 dicembre 2016 (migliaia di euro)

		2016	2015
A)	CASH FLOW DELL'ATTIVITA' OPERATIVA		
	Fondi raccolti	376	725
	Incassi per contributi vincolati e adozioni	160	50
	Incassi da fondatori	1.000	1.000
	Interessi e proventi bancari e su titoli netti	26	32
	Stipendi	-270	-269
	Pagamenti a fornitori e altri pagamenti	-1.602	-2.407
	Totale cash flow netto da attività operativa	-310	-870
B)	CASH FLOW DELL'ATTIVITA' DI INVESTIMENTO		
	Acquisto/dismissione immobilizzazioni	5	148
	Acquisto titoli	0	0
	Dismissione titoli	0	0
	Totale cash flow netto dell'attività di investimento	5	148
C)	CASH FLOW DALL'ATTIVITA' DI EROGAZIONE		
	Erogazioni da fondi vincolati	0	0
	Erogazioni da fondi deliberati alla ricerca esterna	-1.053	-1.450
	Erogazioni da fondi deliberati alla ricerca interna	-18	0
	Cash flow netto dall'attività di erogazione	-1.071	-1.450
D)	CASH FLOW GENERATO (ASSORBITO) NELL'ESERCIZIO $D=(A+B+C)$	-1.376	-2.172
	DISPONIBILITA' LIQUIDE ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO	1.833	2.703
	DISPONIBILITA' LIQUIDE ALLA FINE DELL'ESERCIZIO	1.523	1.833
	(DIMINUZIONE) / INCREMENTO DELLA LIQUIDITA'	-310	-870

5.3 I nostri indici di efficienza

La nostra missione è quella di promuovere, sostenere e finanziare la ricerca scientifica sulla SLA per arrivare al più presto a conoscere le cause di questa malattia e sperimentare nuovi trattamenti di cura. L'analisi di efficienza economica della Fondazione, dunque, deve rilevare il valore delle risorse investite a sostegno di questa missione, ma il loro impiego nelle attività di ricerca scientifica deve essere valutato anche in relazione agli investimenti compiuti nelle altre due macroaree della Fondazione oggetto di gestione: l'Area della "Raccolta fondi" e l'Area del "Supporto generale".

Investiamo risorse per promuovere azioni di comunicazione e raccolta fondi ma, dal punto di vista gestio-

nale, queste ultime non possono che essere considerate attività strumentali alla realizzazione della missione: ciò significa che questi oneri, insieme agli oneri investiti nell'Area di "Supporto generale", devono essere allineati agli impieghi delle risorse totali. Il confronto comparativo di impiego delle risorse ha rilevanza e significatività dal punto di vista dell'analisi interna ed esterna, solo quando si prendono in considerazione le tre macroaree in cui si realizza la gestione di AriSLA:

- a. Attività istituzionale
- b. Attività di raccolta fondi
- c. Attività di supporto generale

a. Attività istituzionale

Il rapporto tra gli oneri riferiti "all'Area

Istituzionale" e il totale degli oneri al netto di quelli finanziari, patrimoniali, accessori e straordinari ("Totale oneri di gestione"), rileva che Fondazione AriSLA ha investito nel 2016 il 77% delle risorse nelle attività istituzionali legate al finanziamento e alla promozione della ricerca scientifica. In particolare, il 65% di queste ha finanziato i progetti di ricerca attraverso la *Call for Projects*; il 18% delle stesse ha coperto i costi dell'intero processo di valutazione dei progetti e le azioni di diffusione dei risultati di ricerca; il 10% delle risorse lo abbiamo allocato allo sviluppo dei servizi a supporto del lavoro dei ricercatori e un'ultima parte ha sostenuto i costi del personale dell'ufficio scientifico.

● Impieghi istituzionali ● Supporto generale ● Raccolta fondi

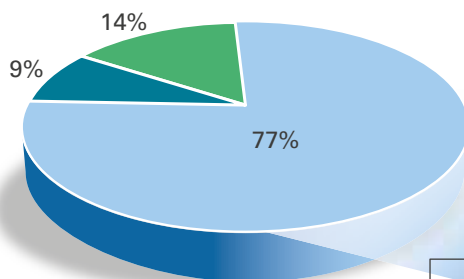


Fig. 4: Distribuzione delle risorse economiche nelle aree di attività di Fondazione AriSLA

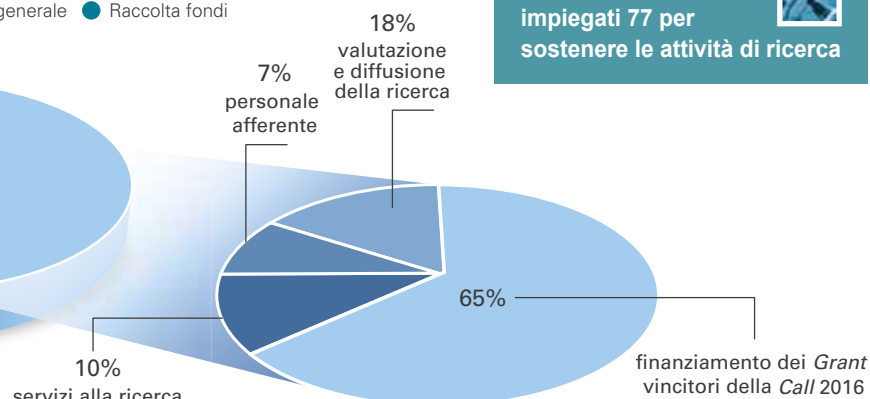


Fig. 5: Distribuzione delle risorse nell'attività istituzionale di Fondazione AriSLA per l'anno di esercizio 2016

Nel 2016, su 100 euro investiti ne abbiamo impiegati 77 per sostenere le attività di ricerca

b. Attività di comunicazione e raccolta fondi

L'indice di efficienza economica nell'ambito dell'attività di comunicazione e raccolta fondi evidenzia quanto viene investito dalla Fondazione in media per raccogliere ogni euro. Tale indice è il risultato del rapporto tra il totale degli euro legati agli oneri generati in questa Area e il totale dei proventi ad essa correlati per competenza.

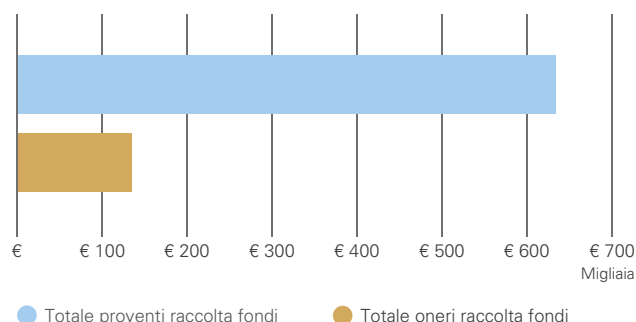


Fig. 6: Indice di efficienza economica dell'attività di comunicazione e raccolta fondi nell'anno di esercizio 2016



Oltre alla quota dei Soci Fondatori, AriSLA si avvale del sostegno di privati e aziende e di donazioni legate a campagne ed eventi.

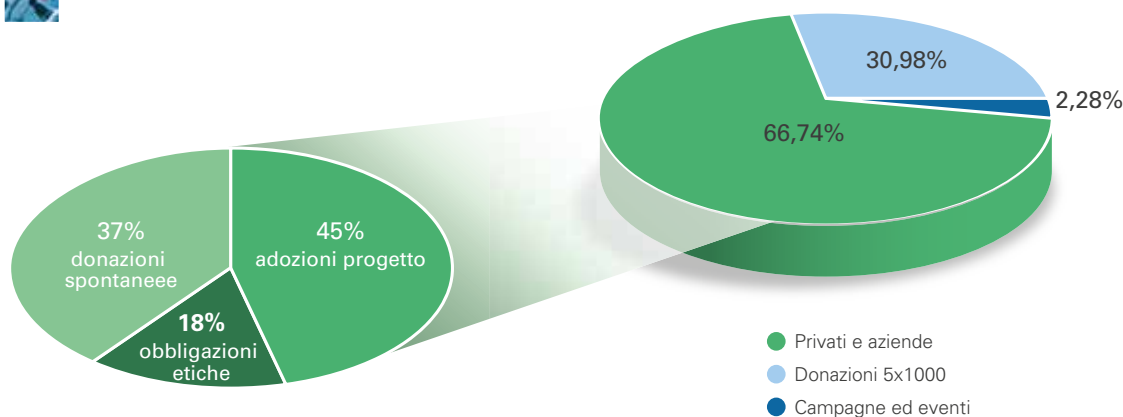


Fig. 7: Distribuzione dei proventi legati alla raccolta fondi di AriSLA per il 2016

Siamo grati ai donatori privati che sostengono la ricerca attraverso donazioni spontanee e ripetute nel tempo (37%); agli investitori che, attraverso la formula delle obbligazioni etiche, contribuiscono da anni al finanziamento dei progetti di ricerca (18%) e agli enti che hanno accolto l'opportunità dell'adozione parziale o totale dei progetti di ricerca risultati vincitori della nostra *Call* annuale (45%).



c. Attività di supporto generale

L'investimento delle risorse nell'Area di "Supporto generale", che incide nella misura del 14% sul totale degli oneri della Fondazione, è legato in particolare ai costi del personale della Fondazione e all'attivazione dei servizi alla ricerca (consulenze legali, consulenze relative al personale e consulenze fiscali).

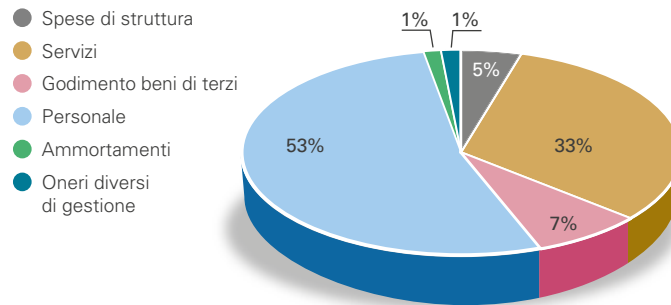


Fig. 8: Distribuzione delle risorse investite da AriSLA nelle attività di supporto generale per il 2016



Nel 2016 i nostri indici di efficienza indicano che la gestione delle risorse rispetta i parametri di riferimento definiti per le organizzazioni non profit dall'Agenzia del Terzo Settore, oggi trasferita nelle sue funzioni al Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali. Inoltre, sulla base dell'ultima indagine effettuata dell'Istituto Italiano della Donazione sugli indici di efficienza economica per il periodo 2012-2014, i nostri numeri indicano che stiamo operando in media con le organizzazioni non profit impegnate nel settore sanità e ricerca scientifica, con un'ottimizzazione degli investimenti da parte di AriSLA negli obiettivi di missione.



Finanziamo
la ricerca



66

“Un congedo colmo di gratitudine”



122

Sono passati più di sei anni, eppure è ancora in me vivo il ricordo della sorpresa nell'avere di fronte Mario Melazzini, all'epoca Presidente di Fondazione AriSLA, con la più inaspettata delle proposte per un medico ricercatore in ambito cardio-vascolare, cioè quella di assumere l'incarico di Direttore Scientifico della neofondata Agenzia Italiana di Ricerca sulla SLA. Come è comprensibile per chi si era occupato di tutt'altro, di SLA sapevo allora ben poco, se non che fosse una malattia devastante, priva di opzioni terapeutiche. A posteriori, dopo sei anni vissuti intensamente, dai quali ho ricevuto molto di più di quanto sono stato capace di dare, posso affermare senz'ombra di dubbio che l'intuizione che mi ha spinto ad accettare, di là dei dubbi e le perplessità tipiche di chi si imbarca in un'avventura nuova ed inaspettata, ha restituito appieno le mie speranze di arricchimento professionale e personale. È impresa ardua concentrare in poche righe un tale portato.

In estrema sintesi, ho avuto l'onore di accompagnare i primi passi e la crescita di una piccola “eccellenza italiana”, perché tale è oggi Fondazione AriSLA, che si è meritata in pochi anni il rispetto e la credibilità all'interno e fuori i confini del Paese in qualità di Ente finanziatore dell'eccellenza scientifica italiana in ambito

SLA. Sono convinto che il modello di finanziamento di AriSLA, terzo, meritocratico, trasparente, così come l'abbiamo ricevuto dai nostri Soci Fondatori e perfezionato nel tempo, sia la modalità più efficace per sostenere l'intero processo di sviluppo della ricerca scientifica. Gli investimenti trasversali effettuati dal 2009 nelle varie aree tematiche - dalla ricerca di base alla preclinica, dagli studi clinici alla tecnologia assistiva - hanno permesso di perseguire filoni tematici innovativi, al contempo preziosi per una migliore conoscenza della malattia, promettenti per nuove strategie terapeutiche e potenzialmente utili per la vita dei pazienti e dei loro familiari. Ogni singolo progetto finanziato da Fondazione AriSLA è stato attentamente valutato mediante un processo di selezione in *peer-review*, al fine di garantire i principi di oggettività, imparzialità e merito scientifico. Per questo AriSLA si avvale di una Commissione Scientifica, composta da più di 50 tra i maggiori esperti internazionali nel campo della SLA e delle malattie del motoneurone, che vengono rinnovati ogni anno per circa la metà, al fine di limitare il più possibile ogni conflitto di interesse. Come è comprensibile, gli investimenti in ricerca si sono all'inizio focalizzati in particolare sul sostegno della Ricerca di Base, che rappresenta oggi circa il 37% degli studi finanziati. Siamo così partiti





costruendo le fondamenta di un percorso, che negli anni ha visto il successivo consolidamento di progetti in ambito di Ricerca Traslazionale, Clinica e Tecnologica, promuovendo tematiche sempre più vicine alla domanda di cura dei pazienti. Negli ultimi tre anni, per esempio, abbiamo sostenuto progetti di ricerca che mirano ad identificare nuovi biomarcatori di malattia, nuovi approcci terapeutici preclinici e nuove metodologie diagnostiche. Abbiamo inoltre dato sviluppo alla Ricerca Clinica, che oggi rappresenta il 31% degli studi finanziati, contribuendo in quest'area in maniera significativa nel contesto del panorama nazionale. Mi piace anche ricordare che di recente, grazie ai fondi derivati dall'*"Ice Bucket Call for Assistive Technology Projects"*, è stato dato inoltre spazio a progetti di tecnologia assistiva, che porteranno, entro la fine del prossimo anno, alla realizzazione di ausili per migliorare la qualità di vita dei pazienti con SLA. I numeri mi dicono che AriSLA, pur essendo da poco sulla scena, sta dando un apporto sostanziale a più livelli in ambito SLA. Mi piace dire che abbiamo arato in un terreno fertile, perché tale è la comunità scientifica italiana, ed i frutti sono già presenti, non soltanto in termini di pura produzione scientifica - l'Italia è oggi il secondo Paese al mondo per *Impact Factor* - ma anche per apporto sostanziale di conoscenza. Ad esem-

pio, gruppi di ricerca da noi finanziati, in uno sforzo congiunto con Partner internazionali, hanno identificato nuove mutazioni geniche correlate all'insorgenza della malattia e fattori di rischio genetici che correlano con la sua progressione. In questi anni abbiamo inoltre contribuito allo sviluppo di nuove tecnologie di immagine per diagnosi precoce ed a perfezionare modelli di patologia "in vivo" ed "in vitro", per comprendere sempre meglio i meccanismi alla base della malattia. I nostri Convegni Scientifici sono divenuti un appuntamento fisso per gli esperti italiani e di tutto il mondo, così come i diversi servizi offerti hanno rappresentato un ulteriore fattore di crescita e di sostegno alla ricerca sulla SLA a livello nazionale. I "numeri" però che mi piace maggiormente ricordare riguardano gli scienziati italiani, ed i particolar modo i giovani ricercatori, a cui abbiamo dato ossigeno per lavorare finanziando i loro progetti. Ad oggi, 250 ricercatori, di cui oltre 40% con età inferiore ai 40 anni, hanno potuto continuare a fare ricerca in Italia grazie ad AriSLA. Ecco un esempio di contributo virtuoso al Paese, che è d'obbligo sottolineare.

Giunto ora al termine del mio mandato di Direttore Scientifico, porto con me una tale ricchezza, grato di quanto è stato realizzato. A tale proposito, desidero in primo luogo rin-

graziare tutti i miei collaboratori in AriSLA, senza i quali tutto ciò non sarebbe stato possibile, con cui ho condiviso le gioie e le difficoltà di questa impresa. Desidero inoltre ringraziare i rappresentanti dei Soci Fondatori - Fondazione Telethon, Fondazione Cariplo, AISLA Onlus e Fondazione Viali e Mauro per la Ricerca e lo Sport Onlus - e tutti i membri del CdA di AriSLA, che sono stati per me fonte di ispirazione e stimolo. Ringrazio i miei Presidenti, Alberto Fontana e Mario Melazzini, da cui ho ricevuto un esempio di come le difficoltà possono rappresentare fonte di speranza. Ringrazio infine i pazienti e le famiglie che ho avuto l'occasione nel tempo di conoscere, la cui sofferenza è stata spesso per me motivo di doloroso raccoglimento. Lascio il mio incarico orgoglioso di aver contribuito al nascere di un piccolo modello virtuoso, che mi auguro possa ulteriormente crescere e prosperare, auspicando che i semi piantati in questi anni possano portare frutti di speranza per i malati di SLA.

Giulio Pompilio
Direttore Scientifico
Fondazione AriSLA
(Fino a dicembre 2016)

Sezione 1 - I progetti AriSLA in corso

Call 2013

Promise	Giuseppe Lauria
RepeatALS	Sandra D'Alfonso

Call 2015

ALL_Speak	Alberto Inuggi
ECO-ALS	Christian Lunetta
RAP-ALS	Jessica Mandrioli
SCM-ALS	Gianmario Sambuceti

Call 2014

ARCI	Irene Bozzoni
CARDINALS	Laura Dalla Vecchia
CHRONOS	Fabian Feiguin
CONNECTALS	Massimo Filippi
GF_ALS	Ermanno Gherardi
GRANULOPATHY	Serena Carra
PATH-FOR-ALS	Cinzia Volontè
smallRNALS	Stefania Corti

Call 2016

DDRNA&ALS	Fabrizio d'Adda di Fagagna
ExoALS	Raffaella Mariotti
GPR17ALS	Marta Fumagalli
Snop	Tania Zaglia
StressFUS	Alessandro Rosa
SumALS	Antonia Ratti

Progetti Top-down

Animal Facility	Caterina Bendotti
-----------------	-------------------

FULL GRANT | RICERCA CLINICA CALL FOR PROJECTS 2013

Promise

Misfolding proteico e SLA: studio clinico randomizzato di fase II



Principal Investigator

Giuseppe Lauria

Unità Malattie Neuromuscolari
Fondazione IRCCS - Istituto Neurologico "Carlo Besta", Milano

Partner

24 centri di ricerca sul territorio italiano

Valore del progetto

296.625 euro

Durata

Dal 01/01/2015 al 31/12/2018 - 48 mesi

PROGETTO

Nel corso degli ultimi anni studi in modelli animali hanno contribuito a comprendere uno dei meccanismi alla base del danno cellulare e della sua progressiva diffusione ai motoneuroni nella SLA. In particolare è stato dimostrato che i motoneuroni perdono la capacità di mantenere l'equilibrio fisiologico tra la sintesi e l'eliminazione delle proteine cellulari. Questo evento si traduce nell'accumulo di proteine non correttamente funzionanti che a sua volta innesca meccanismi in grado di danneggiare molte funzioni cellulari e di propagarsi anche ai motoneuroni circostanti. **Questo studio è stato disegnato per testare l'efficacia preliminare del Guanabenz, un farmaco che agisce contrastando l'accumulo patologico di proteine e favorendo l'eliminazione di quelle alterate. La sperimentazione clinica è stata disegnata al fine di valutare le potenzialità di questo farmaco nel rallentare il decorso della malattia.** Se le informazioni si riveleranno positive, saranno la base per il disegno di un successivo studio di fase III. Inoltre quest'indagine potrebbe far luce su alcuni meccanismi cellulari implicati nella malattia, in particolare sulla degradazione proteica.

RepeatALS

Analisi di sequenze del DNA ripetute per comprendere le cause di insorgenza della SLA



Principal Investigator

Sandra D'Alfonso

Dipartimento di Scienze della Salute
Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro", Novara

Partner

- 1 - Gianluca De Bellis, Roberta Bordoni, Istituto di Tecnologie Biomediche - CNR-ITB, Milano
- 2 - Marco Pellegrini, Giovanni Manzini, Istituto di Informatica e Telematica del CNR, Area della Ricerca di Pisa

Valore del progetto

170.000 euro

Durata

dal 01/03/2014 al 02/11/2016 - 32 mesi

PROGETTO

Nel DNA esistono alcune sequenze costituite da unità ripetute in serie o in tandem, chiamate "tandem-repeats" (TRP) che possono variare da individuo a individuo. Un numero anomalo di tali unità, la cui esatta funzione o l'effetto sulla funzionalità cellulare non sono del tutto compresi, può essere correlato all'insorgenza di alcune malattie, tra cui la SLA. Recentemente è stato riportato che l'alterazione genetica che più frequentemente si osserva nei pazienti affetti da SLA è proprio l'espansione di una sequenza ripetuta, localizzata nel gene C9ORF72. **Questo studio si propone di analizzare il coinvolgimento delle sequenze ripetute nell'insorgenza e nell'evoluzione della SLA attraverso l'analisi del genoma di 250 pazienti e 100 controlli.** I risultati verranno confermati in una casistica indipendente di 2400 pazienti e 2400 controlli raccolti da altri centri italiani ed europei con i quali collabora il gruppo di ricerca, tra cui il consorzio italiano SLAGEN. Lo studio potrebbe individuare nuovi tasselli utili alla comprensione delle cause alla base dell'insorgenza della malattia e aiutare ad identificare nuovi bersagli terapeutici.

FULL GRANT | RICERCA DI BASE CALL FOR PROJECTS 2014

ARCI

Come le alterazioni dell'espressione degli RNA sono coinvolte nell'insorgenza della SLA



Principal Investigator

Irene Bozzoni

Dipartimento di Biologia e Biotecnologie "Charles Darwin"
Università degli Studi "La Sapienza", Roma

Valore del progetto

240.000 euro

Durata

Dal 01/05/2015 al 30/04/2018 - 36 mesi

PROGETTO

Nella SLA i motoneuroni vanno incontro a degenerazione causando atrofia muscolare, debolezza e infine paralisi muscolare. Alcuni geni responsabili dell'insorgenza della patologia, come ad esempio FUS e TDP-43, svolgono un ruolo importante nel metabolismo dell'RNA e nella regolazione di molti processi cellulari, causando ad esempio alterazioni dell'espressione genica e del trasporto intracellulare. **L'obiettivo di questo progetto è identificare, in cellule con mutazioni a carico di questi geni, quali siano i processi molecolari che alterano la funzione e la sopravvivenza dei motoneuroni per poter comprendere come si inneschi ed evolva la malattia.** Il progetto si prefigge di analizzare come le mutazioni a carico di FUS e/o TDP-43, in modelli cellulari derivati da tessuti di pazienti SLA, ovvero le cellule staminali pluripotenti indotte (*induced pluripotent stem cells* - iPSCs), alterino nei motoneuroni l'espressione sia di RNA che codificano per proteine, sia di RNA non codificanti che regolano l'espressione genica (es. microRNA e *longnoncodingRNA*). L'identificazione di circuiti regolatori controllati da molecole di RNA potrebbe aiutare a chiarire i meccanismi molecolari alla base della patologia.

CARDINALS

Il coinvolgimento del Sistema Nervoso Autonomo nella SLA



Principal Investigator

Laura Dalla Vecchia

Fondazione Salvatore Maugeri, IRCCS - Istituto Scientifico di Milano

Partner

- 1 - Gabriele Mora, Fondazione Salvatore Maugeri IRCCS, Istituto Scientifico di Milano
- 2 - Alberto Porta, Istituto Ortopedico Galeazzi, Università degli Studi di Milano
- 3 - Raffaello Furlan, Istituto Clinico Humanitas IRCCS, Milano

Valore del progetto

121.000 euro

Durata

Dal 01/08/2015 al 31/07/2018 - 36 mesi

PROGETTO

Negli ultimi anni è stato dimostrato che la SLA è una malattia multisistemica che, quindi, non interessa esclusivamente il sistema motorio. In particolare alcune evidenze scientifiche sembrano dimostrare che sia anche implicato un danno del Sistema Nervoso Autonomo (SNA). La valutazione clinica del SNA viene posta spesso in secondo piano, poiché maggior attenzione è rivolta alle alterazioni delle funzioni motorie. **Lo scopo del progetto è studiare in maniera approfondita la presenza e l'entità di eventuali disturbi del SNA, utilizzando delle metodiche sofisticate di analisi dei segnali cardiovascolari, nervosi e respiratori, oltre all'utilizzo di scale di valutazione per una completa raccolta dei sintomi e dei segni presenti nei pazienti.**

Questo aiuterà a comprendere i meccanismi alla base della malattia, a identificare eventuali indici di prognosi e ipotizzare nuove strategie terapeutiche. Lo studio interesserà 80 pazienti SLA, senza malattie concomitanti, quali diabete e problematiche cardiache, non in trattamento con ventilazione meccanica, i cui dati saranno confrontati con quelli ottenuti in 40 soggetti sani.

FULL GRANT | RICERCA DI **BASE** CALL FOR PROJECTS 2014

CHRONOS

Quali sono i meccanismi legati alle alterazione della proteina TDP-43 che causano la SLA?



Principal Investigator

Fabian Feiguin

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

Valore del progetto

170.100 euro

Durata

Dal 01/04/2015 al 31/03/2018 - 36 mesi

PROGETTO

Le più recenti scoperte scientifiche hanno evidenziato un ruolo di TDP-43, una proteina strettamente connessa al metabolismo dell'RNA, sia nei casi sporadici che in quelli familiari di SLA. Sebbene siano stati descritti molti processi biologici per i quali il ruolo di TDP-43 risulta essenziale, rimangono tuttavia ancora molto dibattute alcune teorie sulla funzionalità della proteina, specialmente *in vivo*, e il suo ruolo nel corso dello sviluppo del sistema nervoso. Il team del dott. Feiguin ha generato, grazie ad un precedente finanziamento di AriSLA (Progetto ALSMNDTDP43 - Call 2010), un modello di *Drosophila melanogaster*, il moscerino della frutta, eliminando il gene TBPH, l'omologo di TDP-43 umano: questo modello presenta difficoltà locomotorie, difetti nelle sinapsi dei motoneuroni e una ridotta aspettativa di vita, caratteristiche tipiche della SLA e che correlano strettamente TDP-43 alla patologia.

Scopo del progetto CHRONOS è quello di ampliare le conoscenze sul coinvolgimento di TDP-43 nella neuropatologia e nello sviluppo temporale del sistema nervoso, al fine di determinare quali siano gli eventi iniziali scatenanti la malattia ed analizzare il ruolo di questa proteina nel possibile recupero del danno neurologico.

CONNECTALS

Studio delle alterazioni strutturali e funzionali dei network cerebrali nella SLA e in altre malattie del motoneurone tramite risonanza magnetica



Principal Investigator

Massimo Filippi

Istituto di Neurobiologia sperimentale (INSPE)
Fondazione Centro San Raffaele, Milano

Valore del progetto

300.000 euro

Durata

Dal 15/04/2015 al 14/04/2019 - 48 mesi

PROGETTO

L'identificazione di biomarcatori affidabili per la diagnosi precoce e la valutazione della prognosi è di fondamentale importanza per la SLA. A tal fine la risonanza magnetica (RM) è uno strumento molto promettente, grazie alla sua elevata sensibilità nel rilevare alterazioni dell'encefalo e alle sue caratteristiche di non-invasività. Dalla necessità di caratterizzare i dati ottenuti da due diverse tecniche di risonanza, la RM con *diffusion tensor* e la RM funzionale a riposo, nasce un nuovo approccio multidisciplinare, detto *graph theory*. In questo progetto verranno sottoposti a RM 90 pazienti con SLA, 45 con Sclerosi Laterale Primaria, 30 con Atrofia Muscolare Progressiva e 45 controlli sani. **L'obiettivo del progetto è determinare se le misure di *graph theory* derivate dalla risonanza magnetica siano in grado di fornire marcatori sensibili e specifici per differenziare i pazienti con diverse malattie del motoneurone nelle fasi precoci della malattia.** I pazienti saranno seguiti sia clinicamente sia con RM per 36 mesi, al fine di valutare la progressione del danno all'encefalo in queste malattie e identificare marcatori precoci utilizzabili per monitorare l'efficacia di trattamenti sperimentali nella SLA.

FULL GRANT | RICERCA TRASLAZIONALE CALL FOR PROJECTS 2014

GF_ALS

Produzione di nuove proteine tramite tecniche di ingegneria genetica da utilizzare per la protezione dei motoneuroni nella SLA



Principal Investigator

Ermanno Gherardi

Dipartimento di Medicina Molecolare
Università degli Studi di Pavia

Partner

Massimo Tortarolo,
Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano

Valore del progetto

172.370 euro

Durata

Dal 01/03/2015 al 28/02/2017 - 24 mesi

PROGETTO

L'individuazione di nuove molecole utilizzabili per i futuri approcci terapeutici risulta lenta e difficoltosa, soprattutto per via della multifattorialità delle cause legate all'insorgenza della SLA.

Il progetto si propone di applicare tecniche di ingegneria genetica per produrre nuove molecole in grado di proteggere i motoneuroni dai danni a cui queste cellule sono esposte durante la progressione della malattia: in particolare si basa sullo studio e sulla manipolazione di un fattore di crescita implicato nello sviluppo embrionale di diversi gruppi di neuroni.

Le nuove proteine realizzate con le tecniche di ingegneria genetica promettono di avere una struttura più favorevole della controparte naturale per l'uso clinico e possono essere prodotte in quantità adeguate per la somministrazione. Le molecole ingegnerizzate che si riveleranno più promettenti saranno testate *in vitro* su colture cellulari e in seguito *in vivo* su modelli animali di SLA per verificarne la sicurezza e l'efficacia.

GRANULOPATHY

Il coinvolgimento nella SLA dei guardiani dell'omeostasi delle proteine



Principal Investigator

Serena Carra

Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze
Università degli Studi di Modena-Reggio Emilia

Partner

- 1 - Angelo Poletti, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano (DiSFeB) (CEND)
- 2 - Cristina Cereda, IRCCS Istituto Neurologico Nazionale "C. Mondino", Pavia
- 3 - Jessica Mandrioli, UO Neurologia, Nuovo Ospedale Civile Sant'Agostino Estense di Modena

Valore del progetto

299.585 euro

Durata

Dal 01/04/2015 al 31/03/2018 - 36 mesi

PROGETTO

Nei motoneuroni dei pazienti affetti da SLA sono presenti aggregati che contengono proteine che legano l'RNA, le quali giocano un ruolo nella formazione dei granuli da stress (GS), densi aggregati citoplasmatici composti da proteine e RNA che appaiono quando la cellula è sotto stress. La scoperta che componenti dei GS e degli aggregati proteici co-localizzano e si accumulano nelle cellule di pazienti affetti da SLA suggerisce che i processi che governano il loro disassemblaggio e/o rimozione siano interconnessi e alterati nella patologia. A sostegno di questa ipotesi troviamo le mutazioni associate alla SLA del gene che codifica per VCP (*Valosin Containing Protein*), una proteina coinvolta nella rimozione di GS, che causano alterazioni nel processo autofagico, responsabile dell'eliminazione delle proteine alterate, e accumulo di GS. Si ipotizza che modifiche a livello del controllo di qualità delle proteine potrebbero ripercuotersi sulla formazione, composizione e disassemblaggio dei GS, contribuendo alla progressione della SLA. **Scopo del progetto è quello di studiare i meccanismi molecolari che portano all'accumulo di aggregati proteici e di granuli da stress contribuendo a causare tossicità e morte cellulare.**

FULL GRANT | RICERCA TRASLAZIONALE CALL FOR PROJECTS 2014

PATH-FOR-ALS

Nuove molecole per contrastare la neuroinfiammazione nella SLA



Principal Investigator

Cinzia Volontè

Istituto di Biologia Cellulare e Neurobiologia (IBCN), CNR, Roma

Valore del progetto

147.000 euro

Durata

Dal 23/02/2015 al 22/02/2017 - 24 mesi

PROGETTO

I meccanismi cellulari e molecolari mediati dai recettori purinergici per l'ATP extracellulare e, in particolare, dal recettore P2X7, stanno emergendo quali elementi fondamentali della comunicazione glia-neurone; questa comunicazione è compromessa nelle malattie neurodegenerative e neuroinfiammatorie del sistema nervoso come la SLA. L'idea progettuale nasce a partire da precedenti risultati sperimentali (progetto PRALS - Call 2009) relativi alla capacità del composto *Brilliant Blue G*, un inibitore del recettore P2X7, potente ma non molto selettivo, di ridurre la neuroinfiammazione e migliorare le caratteristiche patologiche della SLA in un modello animale di malattia. **Il progetto di ricerca svolgerà, nello stesso modello di malattia, un'analisi comparata per verificare l'efficacia di nuovi inibitori del recettore P2X7. In tal modo, verrà identificato l'inibitore P2X7 elettivo per ridurre la neuroinfiammazione, l'esordio e la progressione di malattia, al fine di aumentare la sopravvivenza.** La verifica dell'efficacia del composto inibitore di P2X7 sul modello murino potrebbe aprire la strada all'identificazione di nuove strategie terapeutiche per questa patologia.

smallRNALS

Studio di piccoli RNA non codificanti (microRNA) in cellule pluripotenti indotte (iPSCs) derivate da fibroblasti di pazienti SLA



Principal Investigator

Stefania Corti

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

Partner

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

Valore del progetto

300.000 euro

Durata

Dal 01/03/2015 al 31/12/2018 - 46 mesi

PROGETTO

Recentemente è stato dimostrato che molti dei geni correlati all'insorgenza e alla progressione della SLA causano un'alterazione nell'espressione degli smallRNA, piccole molecole di RNA che non codificano direttamente per le proteine ma sono attive nella regolazione dell'espressione genica e risultano coinvolte nella patogenesi di alcune malattie. **Il progetto si propone di studiare il ruolo della de-regolazione di questi piccoli RNA non codificanti e la conseguente alterazione nell'espressione delle loro proteine "bersaglio", per comprenderne l'impatto sull'evoluzione della malattia.** A tale scopo sarà analizzato il trascrittoma, ossia l'insieme degli RNA messaggeri che codificano e portano informazioni perché siano tradotte in proteine, dei motoneuroni differenziati *in vitro* da cellule staminali pluripotenti indotte (*induced pluripotent stem cells* - iPSCs), derivate da fibroblasti di pazienti SLA. Verranno analizzate le differenze a livello molecolare degli smallRNA nelle cellule di pazienti rispetto ai controlli sani e verrà definito se, modulando queste molecole, sia possibile ottenere un effetto neuroprotettivo sui motoneuroni sia nel modello di iPSCs *in vitro*, sia *in vivo* in un modello murino di SLA.

FULL
GRANT | RICERCA **TECNOLOGICA** CALL FOR PROJECTS 2015

ALL_Speak

Una App Android per il riconoscimento automatico del linguaggio per i pazienti SLA



Principal Investigator

Alberto Inuggi

Fondazione Istituto Italiano di Tecnologia, Genova

Partner

- 1 - Leonardo Badino, Fondazione Istituto Italiano di Tecnologia, Genova
- 2 - Nilo Riva, Fondazione Centro San Raffaele, Milano

Valore del progetto

146.905,50 euro

Durata

Dal 16/03/2016 al 15/03/2018 - 24 mesi

PROGETTO

ALL_Speak è un *software* pensato per aiutare il paziente con SLA a sopperire ai *deficit* di comunicazione causati dalla progressione della malattia, fornendo uno strumento assistenziale semplice ma in grado di migliorare la qualità di vita durante tutto l'arco della patologia. L'idea alla base di questa applicazione è la possibilità di sfruttare la vocalità residua del paziente utilizzando un *software* in grado di riconoscere qualunque tipo di suono da lui emesso ed associarlo ad una specifica parola o frase, che verrà riprodotta con la reale voce del soggetto precedentemente registrata. Ciò permetterà di realizzare un supporto adattato alle esigenze e alle potenzialità residue specifiche del paziente ed in grado di consentire la comunicazione dei bisogni più impellenti. Inoltre l'applicazione permetterà di monitorare l'evoluzione di potenza, velocità e intelligibilità del parlato del paziente: in questo modo sarà in grado di accorgersi se determinati parametri di fonazione scendono sotto livelli prestabiliti, in modo da informare direttamente il medico curante, tramite servizi web appositamente creati. L'applicazione, installabile in tutti i cellulari dotati di sistema Android, sarà realizzata dall'Istituto Italiano di Tecnologia di Genova, verrà testata dalla Fondazione Centro San Raffaele di Milano e verrà rilasciata gratuitamente a tutti i soggetti interessati.

ECO-ALS

Realtà aumentata per il controllo dell'ambiente in pazienti con Sclerosi Laterale Amiotrofica



Principal Investigator

Christian Lunetta

NEuroMuscular Omnicentre (NeMO), Fondazione Serena ONLUS, Milano

Partner

- 1 - Paolo Vaccari, Auxilia s.r.l., Modena
- 2 - Federica Cozza, Università degli Studi di Milano-Bicocca

Valore del progetto

192.650 euro

Durata

Dal 02/03/2016 al 01/03/2018 - 24 mesi

PROGETTO

La perdita dell'autonomia rappresenta uno dei problemi cardine della SLA, tale da costringere con il passare del tempo alla dipendenza dagli altri.

Il progetto ECO-ALS intende offrire ai pazienti affetti da SLA ed in uno stadio di malattia con severo deficit dei movimenti ai quattro arti la possibilità di gestire in autonomia la postura della carrozzina elettrica dotata di controllo Q-Logic **e del letto articolato**, grazie ad un sistema *eye-tracker* miniaturizzato (eyeSpeak), basato sulla tecnologia degli occhiali per realtà aumentata Epson Moverio. Lo stesso strumento già adibito per la comunicazione aumentativa alternativa sarà inoltre implementato per il controllo ambientale.

Il progetto sarà diviso in due fasi:

- nella prima verrà progettato e sviluppato il *software* e l'elettronica che consentirà di produrre un primo prototipo;
- la seconda fase prevede la validazione clinica del prototipo finale su 10 pazienti, accompagnata da una fase di *training* che vedrà il coinvolgimento sia dei pazienti che dei loro *caregiver*.

Lo studio inoltre, in entrambe le fasi, sarà affiancato da una analisi della funzione visiva dei pazienti al fine di documentare se e quanto questa si modifichi nel corso della malattia e quanto queste eventuali modifiche possano impattare sull'utilizzo dello strumento stesso. Il progetto si propone di ottenere un prodotto finale da proporre ai pazienti affetti da SLA e ad altre persone con disabilità simili.

FULL GRANT | RICERCA CLINICA CALL FOR PROJECTS 2015

RAP-ALS

Il trattamento con Rapamicina per la Sclerosi Laterale Amiotrofica



Principal Investigator

Jessica Mandrioli

U.O. Neurologia, Nuovo Ospedale Civile S. Agostino Estense di Modena

Partner

9 centri di ricerca sul territorio italiano

Valore del progetto

426.825 euro

Durata

Dal 01/12/2016 al 31/11/2018 - 24 mesi

PROGETTO

Negli ultimi anni sono stati ipotizzati diversi possibili meccanismi patogenetici per la SLA, tra i quali l'accumulo di proteine alterate all'interno dei neuroni e le disfunzioni della risposta immunitaria, che assume caratteristiche neurotossiche anziché protettive. In modelli cellulari e animali la Rapamicina si è rivelata in grado di promuovere la rimozione delle proteine alterate e di agire sopprimendo la risposta infiammatoria neurotossica. La Rapamicina non è mai stata testata in pazienti SLA e non è stata mai verificata la sua capacità di raggiungere il Sistema Nervoso Centrale, né il dosaggio migliore a fini terapeutici.

Lo scopo principale di questo studio clinico è quello di verificare che la Rapamicina sia in grado di modificare l'espressione di alcuni marcatori biologici di infiammazione in pazienti affetti da SLA trattati con il farmaco, rispetto a pazienti trattati con placebo. Inoltre, sarà valutata la sicurezza e la tollerabilità della Rapamicina in pazienti SLA, sarà determinata la dose minima di farmaco, necessaria perché attraversi la barriera emato-encefalica ed entri nel Sistema Nervoso Centrale e saranno valutati alcuni marcatori di infiammazione e di risposta immunitaria. La sperimentazione potrà fornire importanti indicazioni circa il ruolo dell'autofagia e del sistema immunitario nella patogenesi della malattia.

SCM-ALS

Il metabolismo del midollo spinale nella Sclerosi Laterale Amiotrofica



Principal Investigator

Gianmario Sambuceti

Dipartimento di Scienze della salute (DISSAL)
Università degli Studi di Genova

Partner

- 1 - Anna Maria Massone, CNR Spin, Genova
- 2 - Cecilia Marini, CNR-IBFM - Sezione di Genova
- 3 - GianLuigi Mancardi, Università degli Studi di Genova

Valore del progetto

328.135,50 euro

Durata

Dal 01/06/2016 al 30/01/2019 - 31 mesi

PROGETTO

Il progetto si propone di valutare per la prima volta il metabolismo del midollo spinale in 50 pazienti affetti da SLA. A tale scopo, sarà realizzato un nuovo **software** capace di riconoscere in modo automatico il canale spinale e di individuare al suo interno il midollo spinale, partendo dalle immagini ottenute mediante Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) e TAC. Il software sarà valutato in prima istanza su immagini ottenute con il tracciante più usato in PET (il fluorodesossiglucosio o FDG). In questo modo sarà possibile ottenere informazioni sia sul metabolismo del tessuto nervoso spinale, come indice dell'attività neuronale, sia sulla struttura e sulla morfologia del midollo spinale stesso. I dati preliminari ottenuti in dieci pazienti hanno evidenziato che la SLA si associa ad un aumento del metabolismo nel midollo spinale.

La messa a punto di questa metodica innovativa sarà utile non solo per approfondire le conoscenze relative all'alterazione del metabolismo neuronale nella SLA, in particolare per ciò che riguarda la compromissione del midollo spinale, ma anche per valutare l'efficacia dei trattamenti terapeutici oggi utilizzati o in fase di sperimentazione. Analogamente, potrà essere applicata anche alle immagini ottenute con altri traccianti capaci di evidenziare funzioni diverse del midollo spinale. Per questa ragione, il software realizzato per tale analisi sarà reso disponibile online ad uso gratuito.

FULL GRANT | RICERCA DI **BASE** CALL FOR PROJECTS 2016

DDRNA&ALS

Il ruolo della risposta al danno al DNA nella neurodegenerazione legata alla SLA



Principal Investigator

Fabrizio d'Adda di Fagagna

IFOM - Istituto FIRC di Oncologia Molecolare, Milano

Partner

Sofia Francia, Istituto di Genetica Molecolare
Consiglio Nazionale delle Ricerche (IGM-CNR), Pavia

Valore del progetto

299.628 euro

Durata

Dal 01/05/2017 al 30/04/2020 - 36 mesi

PROGETTO

Il materiale genetico presente nelle nostre cellule subisce ogni giorno migliaia di danni che necessitano di essere prontamente riparati per evitare una loro morte prematura. Pertanto esse hanno sviluppato un sistema di segnalazione chiamato "risposta al danno del DNA" (o DDR), in grado di individuare velocemente i danni e ripararli. Sfortunatamente, si è visto che i motoneuroni di pazienti affetti da SLA non riescono a riparare efficientemente tali danni che progressivamente si accumulano nella cellula, determinando la neurodegenerazione. Il gruppo di ricerca ha recentemente scoperto una nuova classe di piccoli RNA, cruciali sia per la DDR sia per il riparo del danno al DNA.

È stato inoltre osservato che la proteina TDP-43 è necessaria per percepire la presenza di danno al DNA al fine di ripararlo, suggerendo che l'inattivazione di TDP-43 nelle cellule dei pazienti SLA porta ad un difetto nella riparazione con accumulo di danno e conseguente morte cellulare.

Partendo da queste scoperte, **lo scopo del progetto è quello di dimostrare che la neurodegenerazione associata alla proteina TDP-43 sia dovuta a difetti nel sistema di riparazione del danno al DNA e che questo processo possa essere farmacologicamente modificato.**

EXOALS

L'utilizzo di esosomi derivati da cellule staminali mesenchimali come nuovo approccio terapeutico per la SLA



Principal Investigator

Raffaella Mariotti

Dipartimento di Neuroscienze, Biomedicina e Movimento
Università degli Studi di Verona

Valore del progetto

141.750 euro

Durata

Dal 26/04/2017 al 25/04/2019 - 24 mesi

PROGETTO

Le cellule staminali sono una terapia promettente in diverse malattie neurodegenerative, tra cui la SLA: ad esempio, le cellule staminali mesenchimali derivate da tessuto adiposo (ASC) stanno guadagnando sempre più interesse in quanto disponibili in grande quantità, inoltre consentono il trapianto autologo. Il gruppo di ricerca ha dimostrato che la somministrazione di ASC ha un effetto benefico nel modello murino di SLA ritardando la perdita delle capacità motorie e la degenerazione dei neuroni motori. Questo effetto è probabilmente mediato dal rilascio di vescicole extracellulari (esosomi) che contengono molecole (proteine e RNA) che giocano un importante ruolo nella comunicazione inter-cellulare. A questo proposito, è stato recentemente dimostrato dal gruppo di ricerca che esosomi isolati da ASC hanno un effetto neuroprotettivo in un modello *in vitro* di SLA.

Lo scopo del progetto sarà quello di studiare l'effetto neuroprotettivo degli esosomi isolati da ASC in modelli murini SOD1(G93A) e valutarne la localizzazione dopo la somministrazione *in vivo*.

Inoltre, sarà caratterizzato il contenuto degli esosomi per capire quali siano i meccanismi d'azione, al fine di migliorare il loro possibile utilizzo terapeutico.

PILOT GRANT | RICERCA DI **BASE** CALL FOR PROJECTS 2016

GPR17ALS

Sperimentazione di nuove strategie per ritardare la degenerazione neuronale con farmaci attivi sul recettore GPR17



Principal Investigator

Marta Fumagalli

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari
Università degli Studi di Milano

Valore del progetto

60.000 euro

Durata

Dal 02/05/2017 al 30/04/2018 - 12 mesi

PROGETTO

È stato di recente dimostrato che la degenerazione dei motoneuroni nella SLA è strettamente associata a disfunzione e morte degli oligodendrociti, le cellule del sistema nervoso centrale che, formando la guaina mielinica, avvolgono i processi neuronali permettendo una rapida comunicazione tra le cellule. Studi condotti nel midollo spinale del modello murino di SLA, hanno dimostrato che vi è un'aumentata proliferazione dei precursori degli oligodendrociti, nel tentativo di generare nuovi oligodendrociti mielinizzanti. Tuttavia, questi precursori degli oligodendrociti non riescono a maturare correttamente e rimielinizzano solo in parte i motoneuroni.

Il gruppo di ricerca ha recentemente identificato GPR17, un recettore di membrana presente sui precursori degli oligodendrociti: la sua stimolazione porta al differenziamento in cellule mielinizzanti, permettendo la formazione e la riparazione della guaina mielinica.

Scopo di GPR17ALS sarà quello di valutare se questo recettore possa rappresentare un *target* farmacologico nella SLA, utilizzando il modello transgenico di SLA. Grazie a questo progetto di ricerca verranno fornite informazioni sul ruolo di GPR17 nella SLA e sulla possibilità di ritardare la degenerazione neuronale con approcci farmacologici che hanno come bersaglio questo recettore.

Snop

Modulazione tramite tecniche di optogenetica dei nervi motori per comprendere i meccanismi dell'atrofia muscolare e della neurodegenerazione nella SLA



Principal Investigator

Tania Zaglia

Venetian Institute of Molecular Medicine, Padova

Valore del progetto

55.000 euro

Durata

Dal 01/05/2017 al 30/04/2018 - 12 mesi

PROGETTO

La SLA è una malattia neurodegenerativa che porta alla progressiva degenerazione dei motoneuroni (MN) compromettendo il movimento muscolare, che si traduce in debolezza, paralisi, fino all'incapacità respiratoria. Uno studio recente ha dimostrato l'efficacia, seppur con effetti collaterali a livello cardiaco, del clenbuterolo, un agonista dei recettori adrenergici di tipo 2 (β_2 -AR), nel ridurre l'atrofia muscolare e la degenerazione dei motoneuroni. E' noto che i nervi motori che innervano i muscoli scheletrici contengano numerosi neuroni simpatici (NS), che rilasciano noradrenalina, una molecola che interagisce con i miociti presenti a livello della giunzione neuromuscolare, dove si concentrano i β_2 -AR. Ad oggi, però, il ruolo dei NS nei nervi motori è ancora poco chiaro. Il gruppo di ricerca ha ipotizzato che la comunicazione tra NS, miociti scheletrici e MN abbia un ruolo chiave nella patogenesi della SLA e che i NS contribuiscano al mantenimento delle dimensioni e della funzionalità del muscolo, che a sua volta impatta positivamente sulla performance del MN.

Nel progetto SNop sarà utilizzata l'optogenetica, una nuova biotecnologia che combina tecniche ottiche e genetiche di rilevazione, allo scopo di sondare circuiti neuronali e comprendere le modalità di elaborazione e trasformazione delle informazioni tra neuroni. Questa tecnica permetterà di stimolare i NS del nervo motore e determinare il loro effetto sui muscoli innervati e sulla progressione della SLA. I dati ottenuti da questo progetto potranno aumentare le attuali conoscenze sulla neurobiologia muscolare e porre le basi per ulteriori studi meccanicistici.

FULL GRANT | RICERCA DI **BASE** CALL FOR PROJECTS 2016

StressFUS

Alterazioni della risposta allo stress nei motoneuroni dei pazienti SLA che esprimono la proteina FUS mutata



Principal Investigator

Alessandro Rosa

Dipartimento di Biologia e Biotechnologie "Charles Darwin"
Università degli Studi "La Sapienza", Roma

Valore del progetto

60.000 euro

Durata

Dal 01/04/2017 al 31/03/2018 - 12 mesi

PROGETTO

La SLA è una malattia a decorso fatale causata dalla morte dei motoneuroni, specifici neuroni che permettono il movimento dei muscoli. Alcuni pazienti ereditano una mutazione in uno dei geni associati alla SLA e, tra questi, quelli affetti da una forma particolarmente aggressiva e giovanile di SLA portano mutazioni nel gene FUS. Ad oggi non è ancora ben chiaro il legame tra la morte del motoneurone e le mutazioni FUS. Sorprendentemente, le proteine FUS mutate sono presenti in tutte le cellule del paziente ma solo i motoneuroni sono interessati dalla degenerazione. Per capire quale sia la base di questa specificità, il gruppo di ricerca ha rigenerato motoneuroni umani a partire da cellule della pelle prelevate dai pazienti, con o senza mutazioni di FUS, grazie ad una tecnologia detta "riprogrammazione cellulare". Oltre ai difetti genetici si pensa che anche l'ambiente possa contribuire alla SLA. In particolare, numerose evidenze hanno indicato gli agenti ossidanti come fattori di rischio.

Questo progetto ha lo scopo di verificare l'ipotesi che, in condizioni di stress, FUS mutato possa sequestrare e rendere inefficaci i fattori che dovrebbero proteggere i motoneuroni dai danni ossidativi, compromettendo in tal modo la risposta allo stress nei motoneuroni dei pazienti e rendendoli così più vulnerabili. A lungo termine, questo studio potrebbe porre le basi per l'identificazione di farmaci che migliorino la sopravvivenza dei motoneuroni ripristinando la produzione di fattori protettivi.

SumALS

Ruolo della SUMOilazione nel trasporto nucleo-citoplasma e nell'aggregazione della proteina TDP-43



Principal Investigator

Antonia Ratti

IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano

Partner

Marco Feligioni,
EBRI - European Brain Research Institute Rita Levi-Montalcini, Roma

Valore del progetto

260.000 euro

Durata

Dal 01/05/2017 al 31/10/2019 - 30 mesi

PROGETTO

La localizzazione non corretta della proteina TDP-43 a livello del citoplasma cellulare, la sua conseguente aggregazione e trasmissione da cellula a cellula, sono punti critici nella comprensione della patogenesi della SLA. Gli aggregati proteici di TDP-43 rappresentano una caratteristica comune sia delle forme sporadiche che di quasi tutte le forme familiari, ma anche di un'altra malattia neurodegenerativa, la demenza fronto-temporale. Recenti studi hanno evidenziato che anche mutazioni del gene C9ORF72 determinano un'alterazione del trasporto tra il nucleo e il citoplasma, suggerendo che questo processo possa avere un ruolo chiave nella patogenesi della SLA. La SUMOilazione, una modificazione post-traduzionale simile all'ubiquitinazione, ha diversi ruoli regolatori nei confronti della proteina bersaglio (ad esempio ne regola stabilità, solubilità e interazione con altri substrati) ed è fortemente implicata nel trasporto nucleocitoplasmatico. **Lo scopo del progetto SUMALS è quello di studiare se la SUMOilazione rappresenti una modificazione post-traduzionale in grado di influenzare le proprietà biochimiche e l'attività biologica di TDP-43, il suo trasporto tra nucleo e citoplasma e la sua aggregazione patologica nella SLA.** Durante il progetto verranno utilizzate due molecole capaci di modulare la SUMOilazione e verrà testata la loro efficacia nei confronti dell'attività di TDP-43. Questo studio aiuterà a comprendere meglio tutti i meccanismi molecolari in grado di provocare il malfunzionamento della proteina TDP-43 nella SLA e di individuare nuovi possibili bersagli terapeutici.

PROGETTO “TOP DOWN” DI ARISLA - ANIMAL FACILITY

PROGETTO ANIMAL FACILITY

Gestione di un servizio di “Facility” per lo studio di protocolli terapeutici in modelli animali di malattie del motoneurone



Principal Investigator

Caterina Bendotti

Istituto di Ricerche Farmacologiche “Mario Negri”, Milano

Durata

A partire dall'istituzione della *Facility* nel 2011, AriSLA ha conferito **452.394,80** euro a questo progetto

PROGETTO

I modelli animali sono un paradigma sperimentale prezioso e insostituibile per esaminare i molteplici aspetti della patogenesi di una malattia complessa come la SLA e soprattutto per sviluppare nuove terapie efficaci. Essi permettono di individuare eventi cellulari e molecolari che scatenano il processo degenerativo nel sistema neuronale prima che si sviluppino i sintomi della malattia e consentono di monitorare i meccanismi che ne influenzano la sua progressione. Sulla base di tali premesse, **dal 2011 AriSLA è attivamente impegnata a supportare la Ricerca di Base e Pre-clinica mettendo a disposizione una *Facility* animale, destinata a tutta la comunità scientifica nazionale sulla SLA, attraverso un accordo con l'Istituto di Ricerche Farmacologiche “Mario Negri” di Milano.** Per evitare che “insidie metodologiche” prolunghino l'inefficacia degli studi preclinici finora conclusi e limitino la riproducibilità dei risultati, importanti raccomandazioni sono state implementate con il contributo del responsabile Scientifico della *Facility* Caterina Bendotti, in merito all'uso appropriato di questo modello. Grazie alle competenze scientifiche presenti all'interno di una struttura certificata ISO9001 e all'elevata esperienza nella manipolazione di questo modello murino, la *Facility* garantisce dati di elevata qualità, precisione e riproducibilità.

Nel 2016 hanno completato il secondo anno di sperimentazione su modelli animali, usufruendo del servizio di *Animal Facility*, due progetti di ricerca traslazionale finanziati dalla Fondazione nella *Call for Projects* 2014, “GF-ALS” (E. Gherardi, Università degli Studi di Pavia) e “PATH-FORALS” (C. Volontè, CNR Roma).

Entrambi hanno valutato se il trattamento con specifici composti fosse in grado di modificare l'andamento e la progressione della patologia nel modello murino che esprime la proteina mutata SOD1G93A.

Sezione 2 - I progetti AriSLA giunti a termine nel 2016: i risultati presentati al VI Convegno Scientifico di Fondazione AriSLA

Call 2011

HDACALS-2	Alberto Chiarugi
-----------	------------------

Progetti Top-down

LNCRNAinALS	Stella Gagliardi
-------------	------------------

Call 2013

MacLearnALS	Federica Agosta
-------------	-----------------

Call 2014

ALSHDAC1	Claudia Crosio
CONSLA	Giuseppe Pignataro
DC-ALS	Francesca Granucci
EpiALS	Camilla Bernardini
EX ALTA	Angelo Quattrini
FUSMALS	Mauro Cozzolino
MAMMALS	Chiara Parisi

FULL
GRANT | RICERCA DI BASE CALL FOR PROJECTS 2011

HDACALS-2

LE ISTONE DEACETILASI (HDAC) IN MODELLI SPERIMENTALI DI SLA



Principal Investigator

Alberto Chiarugi

Dipartimento di Farmacologia Clinica e Preclinica
Università degli Studi di Firenze

Valore del progetto

233.100 euro

Durata

dal 26/07/2012 al 25/07/2016 - 48 mesi

CONCLUSO

PROGETTO

L'epigenetica è quella branca della genetica che si occupa dello studio dei meccanismi che modificano reversibilmente il DNA, senza alterarne la sequenza, regolando l'accesso dei fattori di trascrizione ai loro siti di legame e, quindi, lo stato di attivazione funzionale dei geni. Tra i meccanismi epigenetici presenti nella cellula, quello oggi meglio conosciuto è l'acetilazione istonica, finemente regolata da enzimi che prendono il nome di istone deacetilasi (HDAC). I motoneuroni, probabilmente a causa della loro particolarità strutturale, necessitano di elevati livelli di acetilazione istonica per sopravvivere e funzionare correttamente. Numerosi lavori hanno dimostrato che inibendo le HDAC e mantenendo quindi alto il livello di acetilazione istonica è possibile proteggere i neuroni dalla degenerazione in vari modelli sperimentali di malattia. Gli inibitori delle HDAC disponibili sono però poco specifici e causano gravi effetti collaterali per l'organismo. **Il progetto di ricerca ha permesso di condurre il primo studio sugli effetti degli inibitori selettivi di HDAC (Classe I e Classe II) sull'evoluzione della malattia in modelli animali di SLA.** I risultati hanno mostrato come un inibitore selettivo di Classe I (mocetinostat) non modifichi la sopravvivenza del modello animale; viceversa, un inibitore della Classe IIa (MC1568) porti ad un miglioramento precoce delle funzioni motorie. Si è inoltre osservato che l'espressione delle diverse proteine HDAC non cambia nei neuroni motori in una fase avanzata di malattia, suggerendo che in queste cellule i cambiamenti della regolazione epigenetica non siano dovuti allo squilibrio del profilo di espressione delle proteine HDAC. **Nel complesso, questi primi risultati hanno rafforzato la comprensione dell'omeostasi regolata dalle HDAC, fornendo anche nuovi indizi sul potenziale terapeutico di questi inibitori.**

macLearnALS

La Risonanza Magnetica per una diagnosi precoce di SLA



Principal Investigator

Federica Agosta

Fondazione Centro San Raffaele, Milano

Valore del progetto

60.000 euro

Durata

dal 15/03/2014 al 15/07/2015 - 16 mesi

CONCLUSO

PROGETTO

Le tecniche di Risonanza Magnetica (RM) hanno dimostrato un'elevata sensibilità per lo studio delle alterazioni patologiche a carico del sistema nervoso centrale in pazienti affetti da SLA. Numerosi studi indicano che la combinazione di informazioni relative al danno strutturale delle regioni cerebrali motorie ed extra-motorie e alla riorganizzazione funzionale dei circuiti encefalici può permettere l'identificazione dei pazienti affetti da SLA e di altre varianti più rare della malattia. Inoltre, recentemente è stata dimostrata la potenzialità delle tecniche di RM nella valutazione della prognosi di questi pazienti.

Durante questo progetto è stato possibile sviluppare un approccio multimodale di *imaging* che incorpora l'analisi di alterazioni a livello motorio e corticale producendo un miglioramento statisticamente significativo della precisione nella diagnosi di SLA, sia rispetto ad altre malattie neurodegenerative simili, che all'utilizzo di ciascuna modalità in modo separato. Questo studio ha permesso di fornire nuovi strumenti per l'identificazione di predittori di malattia da poter utilizzare nella pratica clinica quotidiana.

PILOT GRANT | RICERCA DI **BASE** CALL FOR PROJECTS 2014

ALSHDAC1

TDP-43 e la regolazione dell'espressione genica nella SLA



Principal Investigator

Claudia Crosio

Dipartimento di Scienze Biomediche
Università degli Studi di Sassari

Valore del progetto

60.000 euro

Durata

Dal 01/04/2015 al 30/06/2016 - 15 mesi

CONCLUSO

PROGETTO

La proteina TDP-43 svolge un ruolo di primo piano nella patogenesi della SLA e mutazioni a carico del gene che codifica per essa sono responsabili di alcune forme familiari di malattia. Inoltre la presenza di aggregati citoplasmatici di questa proteina rappresenta una caratteristica comune in diverse malattie neurodegenerative, compresa la SLA. Attraverso questo progetto di ricerca si è voluto ampliare la conoscenza sul ruolo fisiopatologico di TDP-43 ed in particolare esplorare il suo ruolo nella regolazione dello stato epigenetico del genoma. Mediante modificazioni epigenetiche è infatti possibile regolare l'espressione di un gran numero di geni senza alterare la sequenza del DNA. L'importanza di queste modificazioni è supportata anche dall'effetto degli inibitori deacetilasi (HDACi), proteine in grado di bloccare l'espressione di un determinato gene e regolare la sopravvivenza dei motoneuroni in modelli murini di SLA. **Il gruppo di ricerca ha dimostrato che vi è un'interazione specifica tra TDP-43 e la proteina HDAC1, osservando gli effetti di questa interazione sia a livello molecolare, sia sulla sopravvivenza cellulare, confermando così la rilevanza fisiologica del legame HDAC1-TDP-43.**

CONSLA

Il “precondizionamento”: un nuovo modello per lo studio della SLA



Principal Investigator

Giuseppe Pignataro

Dipartimento di Neuroscienze e Scienze riproduttive ed Odontostomatologiche
Università degli Studi di Napoli “Federico II”

Valore del progetto

44.992 euro

Durata

Dal 09/03/2015 al 08/03/2016 - 12 mesi

CONCLUSO

PROGETTO

Con il termine precondizionamento si intende il fenomeno grazie al quale un organo, in seguito all'esposizione a stimoli dannosi subliminali, è in grado di sviluppare un processo di adattamento che lo protegge da successivi insulti di maggiore entità. **Lo studio ha caratterizzato per la prima volta un modello animale di precondizionamento nella SLA, attraverso la somministrazione della tossina L-BMAA, ottenuta dai semi di cycas**, il cui uso in grandi quantità è stato collegato all'insorgenza della SLA. Il razionale deriva dai risultati preliminari ottenuti nel laboratorio del Principal Investigator, che indicano la possibilità di ottenere un certo grado di protezione in modelli animali di malattia utilizzando come stimolo precondizionante bassi dosaggi dell'aminoacido BMAA. **Dai risultati del progetto è stato possibile confermare e dimostrare che l'effetto protettivo del precondizionamento è dovuto ad un'alterata espressione di una proteina chiamata NCX (Sodio/Calcio eXchanger o scambiatore sodio-calcio).** In particolare, è stato osservato in modelli murini affetti da SLA come l'espressione della proteina NCX3 sia diminuita nelle aree affette dalla malattia rispetto a topi sani, suggerendo NCX3 come candidato putativo nell'intervento per la SLA. Infatti **l'attivazione farmacologica o la sovraespressione di questa proteina potrebbe mitigare la degenerazione dei neuroni motori agendo sulla deregolazione degli ioni sodio e calcio.** La scoperta di meccanismi fondamentali responsabili della tolleranza indotta dal precondizionamento potrà aiutare nella progettazione di nuovi approcci farmacologici per il trattamento di questa patologia.

PILOT GRANT | RICERCA DI **BASE** CALL FOR PROJECTS 2014

DC-ALS

Attivazione e funzionalità delle cellule dendritiche nelle SLA



Principal Investigator

Francesca Granucci

Dipartimento di Biotecnologie e Bioscienze
Università degli Studi di Milano-Bicocca

Valore del progetto

50.000 euro

Durata

Dal 01/03/2015 al 28/02/2016 - 12 mesi

CONCLUSO

PROGETTO

Studi recenti hanno evidenziato un chiaro ruolo dell'infiammazione cronica sistemica nell'influenzare i processi neurodegenerativi nella SLA. Le cellule dendritiche (CD), cellule chiave nel sistema immunitario, sono capaci di indurre altre cellule ad assumere caratteristiche pro-infiammatorie o antinfiammatorie, promuovendo o meno la progressione della malattia; inoltre esse svolgono un ruolo chiave nella rimozione degli aggregati tossici. Alcuni studi hanno dimostrato che nel sangue periferico di pazienti affetti da malattie neurodegenerative sono presenti CD funzionalmente alterate e più inclini a spingere verso un'attivazione pro-infiammatoria le cellule del sistema immunitario. Il gruppo di ricerca si è posto l'obiettivo di comprendere il ruolo delle cellule dendritiche circolanti nel sangue di pazienti affetti da SLA, in relazione allo stadio della malattia, rispetto a quelle presenti in controlli sani e in pazienti affetti da altri disordini neurodegenerativi e di studiare come agiscano quando sono attivate da stimoli esterni. A tal fine, sono stati arruolati 72 pazienti affetti da SLA e comparati con 47 donatori sani e 25 pazienti affetti da disturbi neurologici non correlati con la SLA. È stato riscontrato che i pazienti con SLA hanno un numero molto inferiore di cellule dendritiche circolanti rispetto ai donatori sani. Tuttavia, data l'elevata eterogeneità dei pazienti affetti da SLA, non si sono potute osservare correlazioni significative con i parametri caratteristici dell'evoluzione della malattia. **Sulla base dei risultati ottenuti nel progetto, si è potuto confermare che le analisi del sangue periferico possono essere utili per "stratificare/suddividere" i pazienti affetti da SLA che hanno un'alta risposta infiammatoria rispetto a quelli che non mostrano un percorso infiammatorio alterato. In futuro un'analisi più raffinata delle CD circolanti basata su criteri specifici potrà essere maggiormente informativa per interpretare e predire diversi aspetti della malattia.**

EpiALS

Il ruolo dei regolatori epigenetici nella patogenesi della SLA



Principal Investigator

Camilla Bernardini

Istituto di Anatomia Umana e Biologia Cellulare
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Valore del progetto

60.000 euro

Durata

Dal 04/05/2015 al 03/05/2016 - 12 mesi

CONCLUSO

PROGETTO

La SLA è una patologia caratterizzata dalla perdita graduale e continua della connessione tra il nervo e il muscolo, dovuta alla progressiva degenerazione dei motoneuroni. La maggior parte degli studi svolti fino ad ora si sono concentrati sull'analisi del motoneurone, per comprendere l'eziologia della malattia, senza considerare i cambiamenti che avvengono invece nel muscolo. Lo scopo di questo studio è stato quello di identificare il *pathway* molecolare che esiste tra il nervo ed il muscolo, necessario per controllare i meccanismi che esacerbano la malattia, partendo dall'analisi di una classe di enzimi che controllano il processo di trascrizione del DNA in proteine, chiamati istone deacetilasi (HDAC). Inibitori delle HDAC sono stati infatti recentemente proposti per il trattamento di alcune malattie neurodegenerative. In particolare sono stati analizzati e confrontati geni e microRNA (miRNA) coinvolti nel percorso di innervazione dei muscoli scheletrici tramite biopsie, derivanti da 16 pazienti SLA e 13 controlli sani. Grazie a queste analisi è stata identificata un'espressione differenziale di alcuni geni, tra cui HDAC4 e alcuni miRNA.

I risultati di questo progetto suggeriscono che il percorso di innervazione del muscolo scheletrico possa essere modulato, fornendo così le basi per identificare molecole specifiche potenzialmente agenti nell'inibizione di HDAC4. Questo tipo di modulazione potrà rappresentare un possibile approccio terapeutico promettente per migliorare le prestazioni motorie dei pazienti, rallentando la progressione della patologia.

PILOT GRANT | RICERCA TRASLAZIONALE CALL FOR PROJECTS 2014

EX ALTA

Studio del sistema nervoso periferico per identificare nuovi marcatori di malattia



Principal Investigator

Angelo Quattrini

Istituto di Neurobiologia Sperimentale (INSPE)
Fondazione Centro San Raffaele, Milano

Valore del progetto

56.000 euro

Durata

Dal 01/04/2015 al 31/03/2016 - 12 mesi

CONCLUSO

PROGETTO

La degenerazione delle fibre nervose all'interno dei nervi periferici è uno degli effetti più precoci della SLA e una delle principali cause di debolezza muscolare nei pazienti affetti dalla malattia. Recentemente, il gruppo di ricerca ha sviluppato e validato il prelievo del nervo otturatore, che innerva una buona parte dei muscoli della coscia, al fine di supportare una diagnosi certa e affidabile fin dalle fasi più precoci della malattia, anche per quei pazienti nei quali le cause di debolezza muscolare risultano altrimenti difficili da comprendere. Lo scopo dello studio è stato quello di indagare i percorsi molecolari alla base della patogenesi della SLA nel sistema nervoso periferico, tramite un approccio integrato di analisi del genoma e di "biologia dei sistemi".

Attraverso il prelievo di un campione di nervo otturatore, nei pazienti affetti da SLA, sono state individuate alterazioni nell'espressione di 815 geni rispetto all'analisi del genoma dei soggetti sani. In particolare, si è riscontrata una significativa riduzione della regolazione di geni correlati al metabolismo del glutammato. È stato inoltre osservato, tramite analisi con software specifici, come questi geni abbiano una forte interazione con le proteine HDAC, coinvolte nella regolazione epigenetica (modificazione di geni o di caratteri ereditabili non legata direttamente a modifiche sulla "scrittura" del DNA).

L'innovatività di questo progetto è legata alla tipologia di materiale biologico prelevato in una fase iniziale della malattia, a differenza della normale pratica clinica, rendendo questi risultati nuovi nel campo della ricerca sulla SLA.

FUSMALS

SMA e SLA: una base comune porta alla degenerazione dei motoneuroni?



Principal Investigator

Mauro Cozzolino

Istituto di Farmacologia Traslazionale, CNR, Roma

Valore del progetto

59.955 euro

Durata

Dal 07/04/2015 al 06/04/2016 - 12 mesi

CONCLUSO

PROGETTO

Un numero crescente di evidenze sperimentali indicano che alterazioni del processo di regolazione del metabolismo dell'RNA sono in gran parte responsabili della perdita dei motoneuroni tipica della SLA. Il gruppo di ricerca ha in precedenza ipotizzato che la proteina chiamata SMN, fondamentale per la regolazione di alcuni aspetti chiave del metabolismo dell'RNA, possa essere coinvolta nelle forme familiari di malattia. Alterazioni di SMN sono responsabili della Atrofia Muscolare Spinale (SMA), una malattia che come la SLA colpisce in maniera selettiva i motoneuroni. **Mediante tecniche comportamentali, istopatologiche e molecolari è stato dimostrato che le funzioni di SMN sono alterate in un modello di SLA con mutazioni FUS.** Si è infatti confermato che la patologia motoria neuronale che caratterizza i topi esponenti FUS riproduce lo stesso fenotipo identificato nei topi modello per la SMA. **Sono state inoltre identificate, nel modello di SMA, molecole che hanno ruoli importanti nella funzione dei neuroni motori e che sono altrettanto presenti nel modello FUS.** Tutte queste evidenze indicano che SLA e SMA sono malattie collegate da un percorso molecolare comune, suggerendo così l'esistenza di una complessa interazione tra FUS e SMN nella regolazione dell'espressione genica.

PILOT GRANT | RICERCA DI **BASE** CALL FOR PROJECTS 2014

MAMMALS

Modulazione del Sistema immunitario nella SLA



Principal Investigator

Chiara Parisi

Istituto di Biologia Cellulare e Neurobiologia (IBCN), CNR, Roma

Valore del progetto

56.000 euro

Durata

Dal 16/02/2015 al 15/02/2016 - 12 mesi

CONCLUSO

PROGETTO

Le cellule della microglia costituiscono la più importante linea di difesa del sistema immunitario nel cervello e nel midollo spinale e la presenza di motoneuroni danneggiati, nella SLA, le rende costantemente attive. La loro attività in condizioni fisiologiche, così come nelle fasi iniziali della patologia, consiste nel rilascio di molecole neuroprotettive per evitare e contenere la degenerazione neuronale, mentre nel corso della malattia è stato dimostrato che rilascino fattori tossici, diventando dannose. Evidenze recenti dimostrano che la produzione di fattori tossici da parte delle cellule microgliali dipende dall'attivazione di alcuni membri della famiglia dei fattori trascrizionali NF-κB. Il progetto di ricerca si propone di bloccare il rilascio di fattori tossici da parte delle cellule microgliali utilizzando particolari microRNA (miRNA), piccole molecole di RNA non codificante, in grado di impedire la traduzione delle proteine, regolando a loro volta i membri della famiglia di NF-κB. Il gruppo di ricerca aveva precedentemente dimostrato una sovra regolazione di un miRNA nella microglia primaria in presenza di mutazioni di SOD1 e la sua ulteriore attivazione a causa di una stimolazione infiammatoria. Inoltre, questo miRNA è coinvolto nell'attivazione costitutiva di NF-κB che nella SLA è legato all'attivazione della microglia.

Durante questo progetto di ricerca si è stabilita l'esistenza di un circuito patologico che, tramite questo miRNA, rafforza e prolunga l'attivazione di NF-κB nella microglia con mutazioni SOD1-G93A, con conseguenze deleterie sui neuroni motori.

Questi risultati hanno permesso di individuare una molecola di RNA come mediatore chiave nella microglia nella SLA, sostenendo l'uso del miRNA come *target* terapeutico per futuri studi preclinici.

LNCRNAinALS

Studio del ruolo dei Long Non Coding RNA nella SLA



Principal Investigator

Stella Gagliardi

Fondazione IRCCS - Istituto Neurologico Nazionale "Casimiro Mondino", Pavia

Valore del progetto

30.000 euro

Durata

Dal 01/04/2015 al 30/09/2016 - 18 mesi

CONCLUSO

PROGETTO

Le diverse classi di RNA non codificanti con funzione regolatoria stanno ricoprendo un ruolo sempre più importante nella comprensione del funzionamento del Sistema Nervoso Centrale.

Mentre lo studio di una di queste classi, i microRNA (miRNA), ovvero piccole sequenze di RNA non codificante, è stato oggetto di intense ricerche nel corso di questi ultimi anni, la classe di lunghi RNA non codificanti (lncRNA) è stata solo recentemente scoperta e perciò è ancora relativamente sconosciuta per quanto riguarda la sua biogenesi, la sua regolazione e le sue funzioni all'interno della cellula. Evidenze crescenti suggeriscono che i lncRNA siano regolatori epigenetici, ovvero sequenze che regolano la codifica del DNA in proteine senza alterare la sequenza del DNA stesso e indicano che la loro deregolazione potrebbe essere una delle cause ancora inesplorate delle malattie neurodegenerative.

Durante questo progetto di ricerca è stato condotto un profilo sistematico dei lncRNA e dei miRNA, mediante l'approccio RNA-Seq, in pazienti affetti da SLA familiare (con mutazioni nei geni FUS, SOD1 e TARDBP) confrontati con soggetti sani e con pazienti affetti da SLA sporadica (non mutati).

Sono state osservate per la prima volta alterazioni significative a livello del trascrittoma di pazienti con SLA sporadica, ovvero in quelle sequenze di DNA trascritto in RNA. Questa ricerca ha confermato l'importanza di estendere per la SLA le attuali conoscenze sulle alterazioni molecolari del trascrittoma e sul ruolo delle classi di RNA non codificanti.

Sezione 3- I progetti AriSLA completati negli anni precedenti

CALL 2009

Acronimo	Titolo	Partecipanti		Istituto	Area di ricerca	Durata (mesi)	Valore (euro)
BRINDISYS	Sistemi di interfaccia cervello-computer per il supporto dell'autonomia in individui in stato locked-in	PI	F. CINCOTTI	Fondazione Santa Lucia IRCCS, Roma	Full Grant Tecnologica	33	336.000
		P1	M. MECELLA	Dipartimento di Informatica e Sistemistica "Antonio Ruberti", Univesità degli Studi "La Sapienza", Roma			
		P2	F. AMATO	Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi "Magna Graecia", Catanzaro			
		P3	M. INGHILLERI	Dipartimento di Neurologia e Psichiatria, Università degli Studi "la Sapienza", Roma			
		P4	A. PIZZIMENTI	Associazione Crossing Dialogues, Roma			
EXOMEFALS	Identificazione di geni candidati come patologici nella SLA familiare utilizzando un approccio di "Targeted Exon Capture" e una metodica di risequenziamento	PI	V. SILANI	Dip. di Neurologia, Centro "Dino Ferrari", Università degli Studi di Milano, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano	Full Grant Traslationale	24	495.000
		P1	C. GELLERA	Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta", Milano			
		P2	J. LANDERS	University of Massachusetts Medical School, Worcester, US			
PRALS	Il recettore P2X7 nella SLA	PI	N. D'AMBROSI	Istituto di Biologia Cellulare e Neurobiologia, CNR, Roma	Full Grant Base	42	271.250
		P1	M. COZZOLINO	Fondazione Santa Lucia IRCCS, Roma			
		P2	P. POPOLI	Istituto Superiore di Sanità, Roma			
BBPALS	Caratterizzazione dei meccanismi patologici mediati dalle "RNA binding protein" TDP-43 e FUS nella SLA	PI	A. RATTI	Dipartimento di Neuroscienze, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano	Full Grant Base	30	297.000
		P1	F. BARALLE	International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology (ICGEB), Trieste			
		P2	A. PIZZUTI	Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università degli Studi "La Sapienza", Roma			
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	PI	G. COMI	Dipartimento di Neurologia, Ospedale San Raffaele, Milano	Full Grant Clinico	54	53.050
		P1	G. MORA	Fondazione Salvatore Maugeri IRCCS, Istituto Scientifico di Milano			
		P2	C. LUNETTA	NEuroMuscular Omnicentre (NeMO), Fondazione Serena ONLUS, Milano			
		P3	G. SORARÙ	Dipartimento di Neurologia, Università degli Studi di Padova, Azienda Ospedaliera di Padova			

CALL 2010

Acronimo	Titolo	Partecipanti		Istituto	Area di ricerca	Durata (mesi)	Valore (euro)
ALSMND TDP-43	Caratterizzazione molecolare delle funzioni di TDP-43 e dei meccanismi che portano alla morte del motoneurone in modelli SLA di Drosophila	PI	F. FEIGUIN	International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology (ICGEB), Trieste	Full Grant Base	41	158.400
		P1	F. DI CUNTO	Centro di Biotecnologie Molecolari, Università degli Studi di Torino			
Eposs	Eritropoietina nella SLA: studio sulla sicurezza e l'efficacia	PI	G. LAURIA	Unità Malattie Neuromuscolari, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta", Milano	Full Grant Traslationale	24	223.658
iPSALS	Cellule staminali neurali per la SLA	PI	G. COMI	Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti, Università degli Studi di Milano	Full Grant Traslationale	42	263.000
HMGB1 and ALS	Ruolo di HMGB1 nella progressione della SLA	PI	M. CAPOGROSSI	Provincia Italiana C.F.I.C., Istituto Dermatologico dell'Immacolata IRCCS, Roma	Pilot Grant Base	16	59.400
miRALS	Svelare l'impatto dei microRNA sulla patogenesi della SLA	PI	S. BARABINO	Dipartimento di Biotecnologie e Bioscienze, Università degli Studi di Milano-Bicocca	Pilot Grant Base	12	55.000
PETALS II	Tomografia ad emissione di positroni e SLA: studio dell'espressione del sottotipo 2 del recettore dei cannabinoidi in un modello sperimentale di SLA	PI	P. SALVADORI	Istituto di Fisiologia Clinica, CNR, Pisa	Pilot Grant Base	16	55.800
		P1	C. MANERA	Facoltà di Farmacia, Università degli Studi di Pisa			
		P2	V. DI MARZO	Istituto di Chimica Biomolecolare, CNR, Napoli			
REDISALS	Studio dell'editing dell'RNA nei motoneuroni in forme sporadiche di SLA attraverso sequenziamento massivo del trascrittoma	PI	G. PESOLE	Istituto di Biomembrane e Bioenergetica, CNR-IBBE, Bari	Pilot Grant Base	16	56.000
		P1	A. GALLO	Ospedale Pediatrico Bambin Gesù, Roma			
TDP-43 ASSEMBLY	Studio del processo di aggregazione di TDP-43 e analisi della capacità di questi aggregati di causare disfunzioni neuronali	PI	F. CHITI	Dipartimento di Scienze Biochimiche, Università degli Studi di Firenze	Pilot Grant Base	16	59.400
		P1	C. CECCHI	Dipartimento di Scienze Biochimiche, Università degli Studi di Firenze			



CALL 2011

Acronimo	Titolo	Partecipanti		Istituto	Area di ricerca	Durata (mesi)	Valore (euro)
ALS-MAI	SLA: il ruolo di microglia, astrociti e infiammazione	PI	L. MUZIO	Istituto di Neurologia Sperimentale (INSPE), Fondazione Centro San Raffaele, Milano	Pilot Grant Base	12	49.925
eCypALS	La ciclofillina extracellulare come possibile bersaglio terapeutico per la SLA	PI	V. BONETTO	Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano	Pilot Grant Base	18	59.850
SaNeT-ALS	Il recettore SIGMA-1 come nuovo potenziale target terapeutico nella SLA	PI	D. CURTI	Dipartimento di Biologia e Biotecnologie "L. Spallanzani", Università degli Studi di Pavia	Pilot Grant Base	16	60.000
ALS_HSPB8	Il ruolo delle proteine spazzine (chaperoni) nella rimozione delle forme proteiche neurotossiche presenti nella Sclerosi Laterale Amiotrofica	PI	A. POLETTI	Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari (DiSFB), Università degli Studi di Milano	Full Grant Base	39	263.250
		P1	S. CARRA	Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia			
SARDINIALS	Studio genomico della SLA in Sardegna	PI	A. CHIO'	Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi di Torino	Full Grant Traslaazionale	36	284.000
		P1	B. TRAYNOR	Neuromuscular Diseases Research Section, Lab. of Neurogenetics, NIA, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA			
		P2	G. BORGHERO	Clinica Neurologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Cagliari			
		P3	M. PUGLIATTI	Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi di Sassari			
IMMUNALS	Ruolo patologico e potenziale utilizzo clinico dell'asse CCL2/CCR2 nella regolazione della risposta immunitaria della SLA	PI	C. BENDOTTI	Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano	Full Grant Traslaazionale	36	247.000
		P1	M. LOCATI	Fondazione Humanitas per la Ricerca (FHR), Milano			
		P2	G. MORA	Fondazione Salvatore Maugeri IRCCS, Istituto Scientifico di Milano			

CALL 2012

Acronimo	Titolo	Partecipanti		Istituto	Area di ricerca	Durata (mesi)	Valore (euro)
ALSSiMO	Morfolino come terapia per la SLA	PI	M. NIZZARDO	Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti, Università degli Studi di Milano	Pilot Grant Traslationale	16	59.850
CSMNs in ALS	Segnali eccitatori ed inibitori nei motoneuroni cortico-spinali di modelli animali di SLA	PI	M. RENZI	Dip. di Fisiologia e Farmacologia "Vittorio Ersamer", Università degli Studi "La Sapienza", Roma	Pilot Grant Base	16	58.000
FUSinteractor	Analisi biochimica e genetica delle interazioni di FUS	PI	G. CESTRA	IBPM- CNR c/o Università degli Studi "La Sapienza", Roma	Pilot Grant Base	12	59.850
GOALS	Studio del ruolo dell'autoimmunità nella SLA	PI	P. EDOMI	Dipartimento di Scienze della Vita, Università degli Studi Trieste	Pilot Grant Base	14	55.000
TARMA	Alterazioni del metabolismo dell'RNA legate a TDP-43 nella SLA	PI	F. BARALLE	International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology (ICGEB), Trieste	Full Grant Base	24	250.000
		P1	A. RATTI	Dipartimento di Neuroscienze, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano			
NOVALS	Identificazione delle mutazioni de novo nella Sclerosi Laterale Amiotrofica attraverso un approccio di "exome sequencing" basato sui trio	PI	V. SILANI	Dipartimento di Neurologia e Laboratorio di Neuroscienze, Centro "Dino Ferrari", Università degli Studi di Milano, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano	Full Grant Base	24	250.000
		P1	J. LANDERS	Department of Neurology, University of Massachusetts Medical School, Albert Sherman Center, Worcester, MA, USA			
		P2	C. GELLERA	Fondazione IRCCS - Istituto Neurologico "Carlo Besta", Milano			
OLIGOALS	Nuove strategie per rimuovere gli aggregati proteici nella SLA	PI	M.T. CARRI'	Fondazione Santa Lucia IRCCS, Roma	Full Grant Base	30	160.000



CALL 2013

Acronimo	Titolo	Partecipanti		Istituto	Area di ricerca	Durata (mesi)	Valore (euro)
ALSinteractor	Analisi in vivo ed in vitro delle relazioni fra le proteine SOD1 e VDAC1: nuovi modelli di interazione molecolare	PI	A. MESSINA	Dipartimento di Scienze Biologiche, Geologiche e Ambientali - Sezione di Biochimica e Biologia Molecolare, Università degli Studi di Catania	Pilot Grant Base	16	59.997
MesALS	Le cellule staminali mesenchimali sono in grado di modulare la neuroinfiammazione nella SLA?	PI	D. GIUNTI	Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno Infantili (DINO GMI), Università degli Studi di Genova	Pilot Grant Base	16	60.000
LOCALS	Perturbazioni locali dell'omeostasi del Ca ²⁺ come possibile meccanismo di patogenesi della SLA familiare	PI	A. BERTOLI	Dipartimento di Scienze Biomediche, Università degli Studi di Padova	Pilot Grant Base	18	59.997
EXOSLA	Gli esosomi nella SLA	PI	F. PROPERZI	Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, Istituto Superiore di Sanità, Roma	Pilot Grant Traslaazionale	15	59.997



Grazie ai giovani ricercatori
che hanno presentato nella “Sezione Poster”
del VI Convegno Scientifico di AriSLA
i progetti di ricerca beneficiari della nostra *Call*
e oggi in corso

