

Fondazione AriSLA  
racconta l'anno 2015  
per costruire  
un futuro senza SLA

AriSLA Book 2015





Fondazione AriSLA  
racconta l'anno 2015  
per costruire  
un futuro senza SLA

AriSLA Book 2015

Tutti i diritti riservati

© Fondazione Italiana di ricerca per la SLA - Sclerosi Laterale Amiotrofica, giugno 2016

Viale Ortles, 22/4 - 20139 Milano

Tel. 02.58012354 - Fax 02.58020442

info@arisa.org

www.arisa.org - www.alscience.it





---

## **Consiglio di Amministrazione di Fondazione AriSLA fino a dicembre 2015:**

Mario Giovanni Melazzini - Presidente  
Alberto Fontana - Vice Presidente  
Daniela Cattaneo  
Silvia Codispoti  
Carlo Mango  
Massimo Mauro  
Lucia Monaco  
Francesca Pasinelli  
Francesco Pierotti

## **Advisory Board**

Stanley Appel  
Lucie Bruijn  
Brian Dickie  
Piera Pasinelli  
Wim Robberecht

## **Collegio dei Revisori**

Walter Bonardi (in carica fino a settembre 2015)  
Paolo Masciocchi  
Aldo Occhetta  
Damiano Zazzeron (in carica da settembre 2015)

## **Nota Metodologica**

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

La valutazione delle voci del Bilancio è 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](http://www.arisla.org) sono consultabili i Bilanci degli esercizi precedenti.



*“Science can supply the means by which to attain certain ends.  
But the ends themselves are conceived by personalities with lofty ethical ideals...”  
[Albert Einstein]*



*È un piacere*

per me presentare quest'anno l'AriSLA *Book 2015* in qualità di Presidente della Fondazione e sono onorato di continuare il lavoro del Presidente e amico fraterno Mario Melazzini, alla guida dell'Agenzia Italiana del Farmaco dallo scorso febbraio 2016.

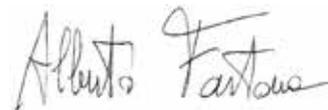
Ringrazio di cuore Mario, anche a nome dei Soci Fondatori di AriSLA, per aver lavorato in questi anni nel creare opportunità concrete per la ricerca scientifica italiana, attraverso un modello che premia il merito scientifico e l'efficienza, ma che pone sempre al primo posto la persona e le sue necessità.

Con AriSLA finanziamo oggi la migliore ricerca del nostro Paese: lo dobbiamo a tutti coloro che convivono ogni giorno con la malattia e che confidano nel lavoro dei ricercatori.

Le pagine del *Book 2015* fanno trasparire questo modello di intervento e, nel raccogliere l'eredità di Mario Melazzini, che continua oggi ad essere vicino alla Fondazione come amico e persona con SLA, lascio a Lui introdurre i contenuti delle attività messe in campo da AriSLA durante la sua guida.

A Mario i miei migliori auguri di buon lavoro per la nuova sfida a cui è chiamato.

*Alberto Fontana*  
Presidente Fondazione AriSLA  
(Da febbraio 2016)



# La forza del “Noi”



Il 2015 è stato per AriSLA un *annus mirabilis* per molteplici aspetti: i fatti scientifici e gli avvenimenti che lo hanno caratterizzato hanno raccontato ancora una volta l'importanza che solo insieme, facendo “gioco di squadra” e unendo le forze è possibile raggiungere traguardi significativi.

Grazie al contributo di coloro che oggi sono al fianco di AriSLA cerchiamo di compiere ogni giorno passi in avanti in ambiti ancora inesplorati, con l'intento di rispondere ai bisogni e alle aspettative di chi quotidianamente affronta la prova della malattia e attende con speranza, confidando nel lavoro dei ricercatori.

Nel corso del 2015 sono stati diversi i momenti e le occasioni per affermare con forza il principio nel quale crediamo: lavorare insieme, giorno dopo giorno, per costruire un futuro senza SLA.

Con il **1° Simposio Nazionale sulla SLA**, insieme ad AISLA Onlus abbiamo voluto trasferire l'importanza di mantenere una sinergia concreta tra ricerca scientifica, assistenza e presa in carico del paziente, quale unica modalità efficace per affrontare la malattia. Dopo il successo della prima edizione, l'esperienza del Simposio diventerà un appuntamento biennale, come preziosa occasione per “fare insieme il punto” sulla ricerca e con l'obiettivo di trovare e fornire risposte.

La forza del “gioco di squadra” emerge anche da un altro importante appuntamento che ha segnato il 2015 di AriSLA: la pubblicazione delle due *'Ice Bucket Calls'*, frutto dell'onda di solidarietà travolgente dell'estate 2014, di cui AISLA Onlus è stata in Italia promotrice e destinataria, e che ha prodotto un risultato straordinario (2,4 milioni di euro raccolti, di cui 1,4 milioni di euro donati ad AriSLA a sostegno della ricerca scientifica). Grazie alle due *Call* abbiamo potuto finanziare due studi clinici e due progetti di ricerca tecnologica, per i quali abbiamo sperimentato nuove metodologie di finanziamento, con l'intento di rendere sempre più efficace la selezione dei progetti di ricerca.

In particolare il lancio dell'**'Ice Bucket Call for Clinical Projects'** ha rappresentato l'opportunità per introdurre lo strumento del “Supporto Metodologico”, ovvero un servizio di consulenza e assistenza per supportare i ricercatori nella stesura del disegno dello studio cli-

---

nico, al fine di garantire la validità metodologica dei trial selezionati. Mi piace sottolineare, inoltre, il percorso attivato per la pubblicazione dell'“Ice Bucket Call for Assistive Technology Projects”: grazie alla costituzione di un “Tavolo di lavoro”, nato dall'ascolto delle esigenze dei pazienti e dei *caregiver*, nonché dalla condivisione delle differenti *expertise* tra più soggetti, è stato possibile mettere a punto un modello di finanziamento della ricerca fondato sulla sinergia tra enti di ricerca/enti clinici e enti profit, con l'intento di garantire alle persone con SLA e ai loro familiari la fruibilità dei prodotti realizzati.

L'attenzione per il lavoro dei ricercatori e per l'innovatività dei progetti presentati ci ha portato a compiere un altro passo verso la valorizzazione dei risultati della ricerca: nel 2015 abbiamo introdotto la “**Policy AriSLA sulla gestione della Proprietà Intellettuale**”, quale strumento per definire e supportare il nostro ruolo nell'ambito del Trasferimento Tecnologico. Alla base di queste azioni non vi è solo l'obiettivo di concretizzare il principio di promuovere una ‘ricerca per le persone’, ma anche la consapevolezza che il successo della ricerca passa dal sostegno quotidiano ai ricercatori.

I numeri confermano che la strada intrapresa è quella giusta, quella che premia il merito e l'eccellenza secondo un sistema di valutazione accreditato e riconosciuto dalla comunità scientifica. **Dal 2009 ad oggi abbiamo finanziato 56 progetti, attraverso una gestione delle risorse economiche che mira a valorizzare ogni contributo e donazione che riceviamo: nel 2015 abbiamo investito il 75% delle nostre risorse disponibili in attività di ricerca.**

Il nostro impegno per unire le menti eccellenti, gli strumenti e le risorse economiche, con l'unico intento di creare le condizioni per aggredire in modo efficace la SLA, trova riscontro anche nelle pubblicazioni scientifiche: **l'impatto percentuale delle pubblicazioni derivate dai progetti finanziati da AriSLA, rispetto al totale della produzione nazionale, ha avuto un notevole incremento negli anni, dal 9% nel 2011 siamo passati al 16% nel 2015.**

A testimonianza della qualità del lavoro della Fondazione, vi è anche la crescente attenzione da parte dei principali *mass media* nazionali, con una media di circa due uscite al giorno. Anche la presenza di AriSLA

---

sui social è stata molto apprezzata nel 2015: i fan della nostra pagina Facebook sono aumentati più del 54% in questo ultimo anno.

In questo anno ricco di avvenimenti scientifici, voglio rivolgere il mio grazie alle persone che hanno donato in modo silenzioso per sostenere la nostra ricerca e a chi si è speso in prima persona per promuovere iniziative di sensibilizzazione e raccolta fondi in favore di AriSLA: penso all'impegno di Massimo Scaccabarozzi, presidente di Farmindustria, che insieme alla sua "JCBand", ha promosso per AriSLA il concerto "Insieme per la speranza", con la collaborazione di Regione Lombardia; penso all'entusiasmo di tutte le Associazioni di volontari, che mi piace considerare "Amici di AriSLA", che sul proprio territorio promuovono ogni anno l'appuntamento per la ricerca sulla SLA.

Un ringraziamento speciale va all'amico e campione nello sport e nella vita **Giorgio Chiellini**, che ha dato la sua disponibilità nel testimoniare l'importanza di sostenere la ricerca: grazie a Giorgio per aver scelto di condurre la partita della ricerca insieme a noi!

Infine un ringraziamento speciale alle **persone con SLA e ai loro famigliari**: grazie alla loro testimonianza quotidiana carica di fatica, ma ricca di speranza.

**Speranza che è strumento di lavoro quotidiano per i ricercatori e, ne sono convinto, solo insieme e investendo nella ricerca possiamo aggiungere nuovi tasselli per comprendere sempre di più la malattia per arrivare ad una terapia ed ognuno può essere fautore di un nuovo tassello che porta a questa conoscenza.** Tiziano Terzani sosteneva che "i miracoli esistono, ma ognuno deve essere l'artefice del proprio": 'Noi', insieme, possiamo esserlo; con fiducia, determinazione e speranza possiamo costruire un futuro senza SLA!

Mario Melazzini  
Presidente Fondazione AriSLA  
(Fino a febbraio 2016)





*"Auguro buon lavoro ai quindici Responsabili Scientifici beneficiari della nostra Call annuale, che hanno avviato i loro progetti nel 2015. La loro dedizione quotidiana verso la ricerca è speranza e forza per tutti noi".*  
[Mario Melazzini]

# Investiamo ogni giorno nella ricerca



Nel corso del 2015, l'attività dell'Ufficio Scientifico di AriSLA è stata fortemente caratterizzata dall'impulso che abbiamo ricevuto grazie alla campagna "Ice Bucket Challenge", che ci ha permesso di realizzare, per la prima volta nel corso dello stesso anno solare, due distinti bandi di ricerca, dedicati rispettivamente alla ricerca clinica e alla tecnologica assistenziale.

Il nostro CdA ha voluto così raccogliere la richiesta emersa ad alta voce dall'Ice Bucket da parte della comunità dei pazienti e dalla popolazione tutta di promuovere la sperimentazione di opzioni terapeutiche innovative e parimenti di offrire tecnologia atta ad incrementare la qualità della vita dei pazienti e dei caregivers.

I progetti finanziati dai Bandi "Ice Bucket" sono a mio parere di assoluto valore scientifico, spaziando dalla sperimentazione clinica farmacologica alla nuova diagnostica per immagini, dalla tecnologia per la mobilità facilitata alla comunicazione aumentativa.

Con i Bandi 2015, il 30% circa del portafoglio di ricerca della Fondazione è oggi dedicato alla ricerca clinica e tecnologica, con un incremento significativo rispetto al passato.

Il prossimo anno sarà caratterizzato da un ritorno ad una modalità più classica di finanziamento, attraverso un Bando singolo mediante il quale Fondazione intende promuovere allo stesso tempo l'ampliamento delle conoscenze sui meccanismi che portano all'insorgenza della malattia, l'identificazione di nuove molecole o bersagli terapeutici che potranno negli anni futuri portare alla realizzazione di nuovi approcci terapeutici ed infine lo svolgimento di studi clinici terapeutici che siano in grado di coinvolgere al meglio la comunità dei ricercatori italiani e di conseguenza i nostri pazienti, ovunque si trovino su territorio nazionale.

Mi piace ricordare a tal proposito l'azione intrapresa da alcuni anni da Fondazione AriSLA di supporto allo sviluppo di una piattaforma di centri clinici di eccellenza per la diagnosi e la cura della SLA, una rete della quale fanno oggi parte 25 centri distribuiti su tutto il territorio

---

nazionale che ha l'obiettivo di creare le condizioni più favorevoli alla sperimentazione clinica controllata, permettendo inoltre al nostro Paese di essere più attivamente protagonista nel contesto delle sperimentazioni internazionali.

Dal punto di vista dei risultati scientifici, il 2015 ha confermato l'assoluto livello di eccellenza raggiunto dalla comunità nazionale della SLA, cui AriSLA sempre più contribuisce con un supporto diretto ed indiretto alla ricerca, fatto di finanziamenti ma anche di servizi e attività di comunicazione e promozione. Siamo secondi soltanto agli Stati Uniti per numero di pubblicazioni scientifiche sulla SLA, un risultato questo di cui AriSLA è fiera di essere parte.

Concludo con l'auspicio che il 2016 sia un anno di ulteriori successi scientifici per l'Italia, ma soprattutto rappresenti un passaggio significativo nella ricerca di nuove terapie che possano quantomeno rallentare, quando non arrestare, la progressione della malattia. Lavoriamo tutti i giorni affinché questo auspicio diventi realtà nel più breve tempo possibile.

*Giulio Pompilio*  
Direttore Scientifico Fondazione AriSLA



# Indice

---

CHI SIAMO

pag 17



LA RICERCA CHE  
PROMUOVIAMO

pag 45



LA RICERCA CHE  
COMUNICHIAMO

pag 71



---

LA RICERCA CHE  
SOSTENIAMO

pag 91



LA RICERCA CHE  
RENDICONTIAMO

pag 111



LA RICERCA CHE  
FINANZIAMO

pag 127







**ARISLA**



“Nutriamo” la speranza nella

# 1.1 La nostra buona causa

**Siamo impegnati ogni giorno nel sostenere la migliore ricerca scientifica del nostro Paese per arrivare al più presto ad una cura per la Sclerosi Laterale Amiotrofica.** 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 ad oggi non curabile.

**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 e sosteniamo una ricerca capace di mantenere uno sguardo attento e responsabile verso i pazienti.

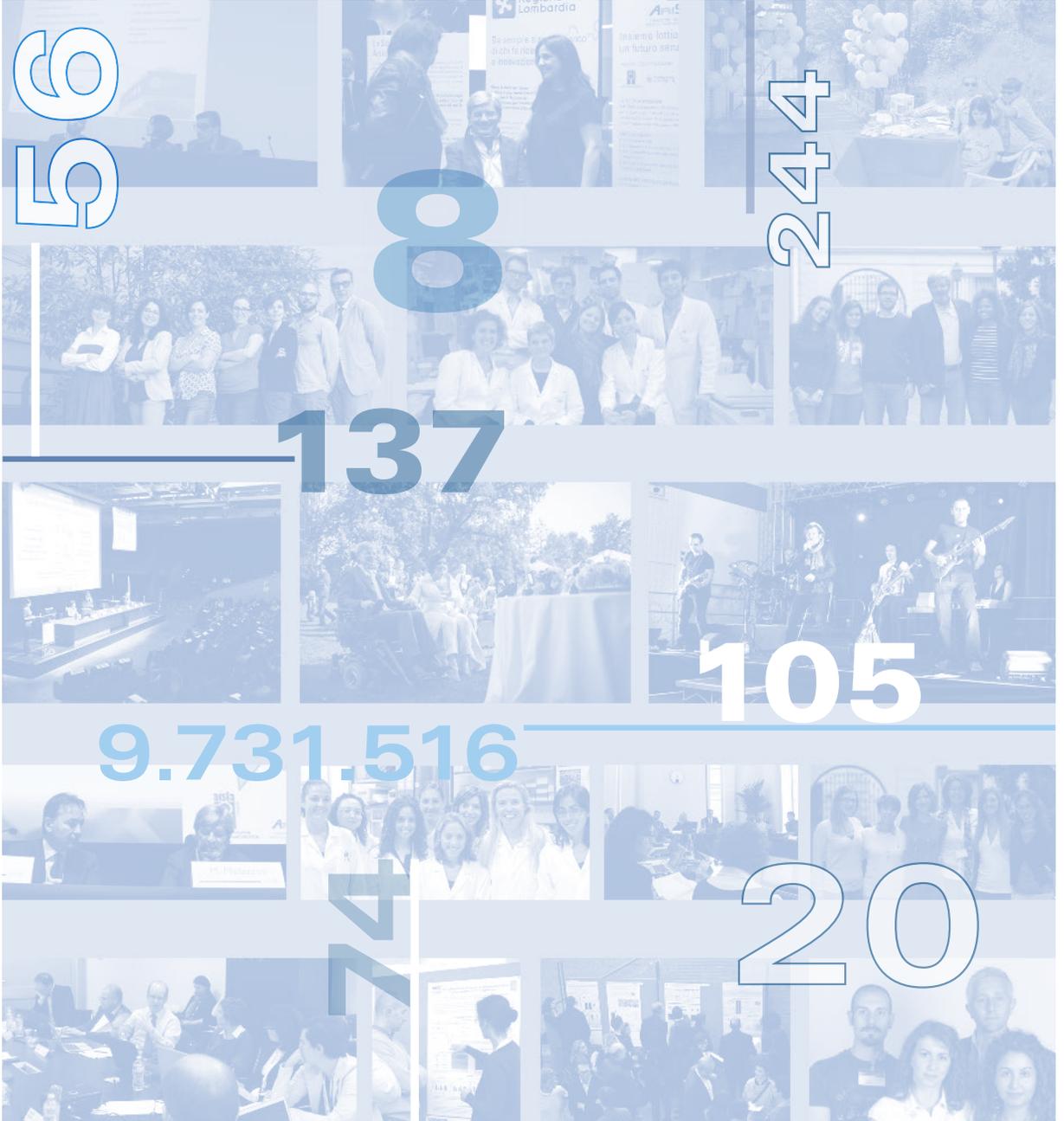
**Diamo valore esclusivamente al merito scientifico** attraverso una selezione scrupolosa dei progetti di ricerca, affidando ad esperti di tutto il mondo la valutazione delle migliori proposte scientifiche per garantire un processo trasparente e oggettivo.

**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.

**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.

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

ricerca, energia per il futuro



6  
5

244

8

137

9.731.516

105

4

20

# 1.2 I nostri numeri

I numeri che presentiamo di seguito offrono un quadro sintetico ma concreto del nostro impegno quotidiano per *sostenere, promuovere e coordinare* la ricerca; essi rilevano anche il ruolo di Fondazione AriSLA nei confronti della comunità scientifica italiana ed internazionale, in quanto catalizzatore di risorse, valorizzatore di competenze e promotore di nuove progettualità.

Sono numeri che fanno di AriSLA il principale organismo in Italia e in Europa ad occuparsi esclusivamente di finanziare la ricerca scientifica su questa malattia.

## I NUMERI DELLA RICERCA

**9.731.516**

sono gli **euro investiti dal 2009 al 2015 in attività di ricerca scientifica**. Il nostro modello di sostegno si fonda su attività e processi che danno valore all'assegnazione del *Grant* e consente di mantenere l'eccellenza scientifica del progetto in tutte le sue fasi: dalla selezione delle proposte, all'avvio dello studio, al monitoraggio scientifico e gestionale, fino alla diffusione e valorizzazione dei risultati finali.

**56** sono i **progetti di ricerca finanziati** in questi anni: **34** progetti di **Ricerca di Base**, **11** progetti di **Ricerca Traslazionale**, **7** **Studi Clinici** e **4** progetti di **Ricerca Tecnologica**.

**105** sono i **gruppi di ricerca coinvolti** fino ad oggi **nei progetti finanziati**, con una distribuzione su tutto il territorio nazionale.

**244** sono i **ricercatori** che in questi anni hanno collaborato per la realizzazione dei progetti finanziati. **90** **ricercatori** hanno **meno di 40 anni** e **136** sono **donne**.

**74** sono i **contratti di ricerca attivati** in questi anni ai giovani ricercatori.

**8** 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** - **9 Full Grant** e **11 Pilot Grant** - che presentano aspetti di innovatività e sono **monitorati dal nostro Ufficio di Trasferimento Tecnologico**.

## I NUMERI CHE SOSTENGONO LA RICERCA

- 5.304.601** euro è il valore delle **donazioni liberali** erogate ad AriSLA dal 2009 ad oggi da parte di donatori privati.
- 2.235.544** euro è il valore complessivo delle donazioni che ha permesso di **adottare 25 progetti di ricerca**.
- 1.400.000** euro è il valore delle donazioni frutto della campagna **Ice Bucket Challenge promossa nel nostro Paese da AISLA Onlus** nell'estate 2014 e destinate ad AriSLA per il sostegno della ricerca.
- 13.185** sono **coloro che in questi anni hanno scelto di investire nella ricerca destinando il loro 5xMille ad AriSLA**, per un contributo totale di € 531.160,17.
- 20** sono gli **eventi sul territorio** promossi in questi anni dai volontari.
- 6** sono le edizioni della **"Pro-Am Golf Cup", promossa da Fondazione Viali e Mauro per la Ricerca e lo Sport Onlus**, per contribuire al finanziamento dei progetti di ricerca.
- 75%** è il valore percentuale delle **risorse investite nel 2015 per il sostegno alla ricerca**.

## I NUMERI CHE COMUNICANO LA RICERCA

- 132** sono **le pubblicazioni scientifiche prodotte in questi anni dai progetti finanziati**: oggi rappresentano in media il 16% della produzione scientifica italiana sulla malattia.
- 5** sono i **Convegni Scientifici** che abbiamo promosso ogni anno per diffondere i risultati dei progetti di ricerca.
- 1** è il **Simposio Nazionale sulla SLA promosso nel 2015 presso la "Città della Scienza" di Napoli, in sinergia con AISLA Onlus**. Il Simposio ha visto la partecipazione in *diretta streaming* di circa 15.000 persone nei 3 giorni di lavoro.
- 3000** sono gli utenti che hanno consultato il **sito ALSscience** solo nel 2015.
- 26** sono i **comunicati stampa** pubblicati nell'ultimo anno.
- 1.600** è il numero dei **followers** del profilo *Twitter* aperto nel 2014.
- 3.244** sono i **fan** che ci seguono su *Facebook* e **5** sono le **campagne AriSLA** promosse nel 2015 sui *social network*.

# 1.3 I nostri risultati scientifici

## “IL SUCCESSO DELLA RICERCA PASSA DAL SOSTEGNO QUOTIDIANO AI RICERCATORI”

Negli ultimi sette anni abbiamo lavorato per rendere efficace la nostra azione di *sostegno, coordinamento e promozione* della ricerca scientifica, mantenendo sempre uno sguardo attento alle necessità dei pazienti.

### IMPATTO SCIENTIFICO DI AriSLA NEGLI ULTIMI 5 ANNI

- **132** pubblicazioni scientifiche su riviste internazionali relative a diversi temi di ricerca, come lo studio dei meccanismi cellulari alla base della malattia, attraverso analisi di biologia cellulare e molecolare, gli studi su nuovi modelli di malattia (iPS, *Drosophila melanogaster*), fino alle ricerche approfondite sul ruolo della neuroinfiammazione, dell'aggregazione proteica e dello stress ossidativo nella SLA.
- **6,54** è l'*impact factor* medio delle pubblicazioni scaturite dai finanziamenti AriSLA. L'*impact factor* è un indice sintetico che misura il numero medio di citazioni ricevute in un particolare anno da articoli pubblicati in una rivista scientifica (*Journal*) nei due anni precedenti.
- **15,49** è il *citation index* medio/articolo, ossia il numero di volte che un articolo viene citato in articoli successivi. Tale valore rileva l'impatto che lo stesso articolo ha sul tema trattato e nei confronti della comunità scientifica (*Fig. 1*).

L'impatto percentuale delle pubblicazioni derivate dai progetti finanziati dalla Fondazione, rispetto al totale della produzione nazionale in ambito SLA, ha avuto un incremento negli anni: dal 9% nel 2011 siamo passati al 16% nel 2015 (*Fig. 2*).

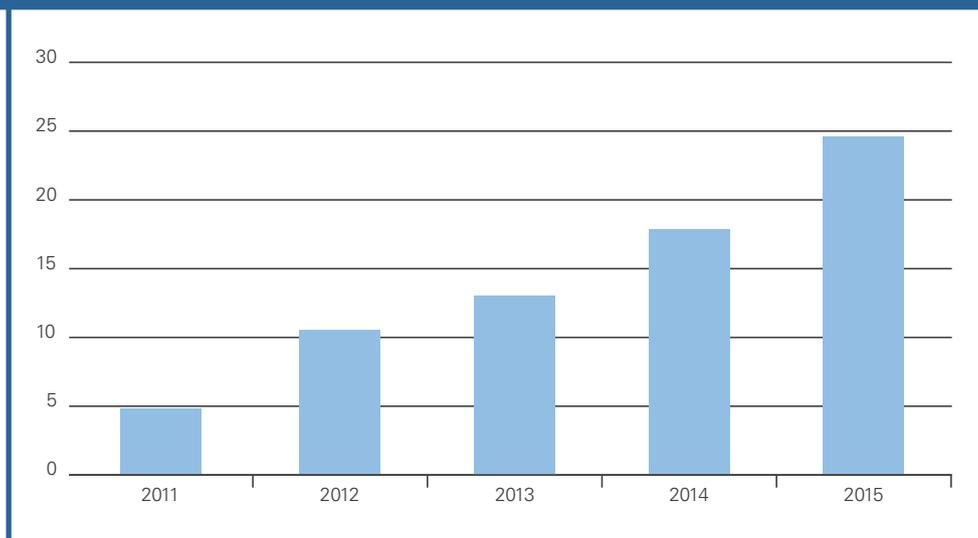


Fig 1: Citation index medio/articolo delle pubblicazioni derivate da progetti finanziati da Fondazione AriSLA (Fonte: Web of Science)

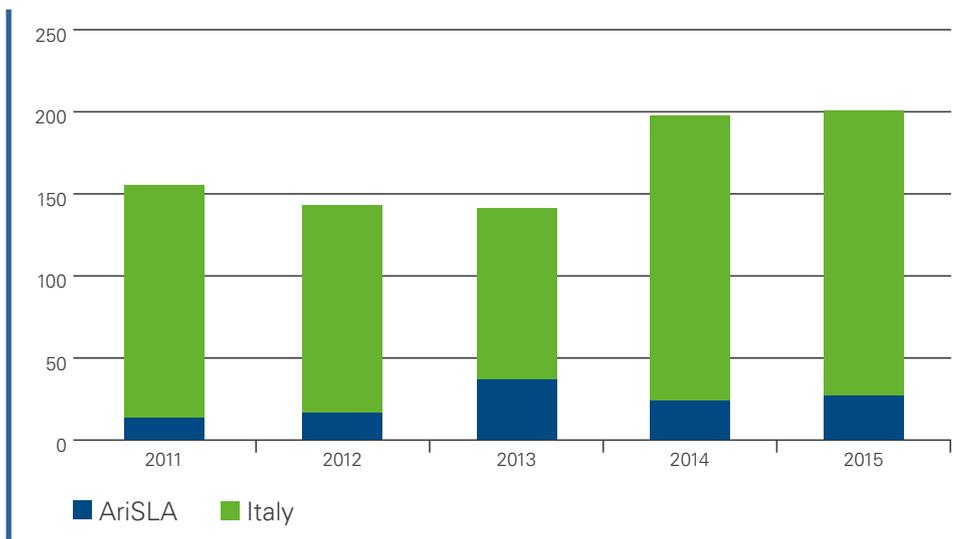


Fig 2: Impatto delle pubblicazioni derivate dai progetti finanziati da Fondazione AriSLA sul panorama italiano (Fonte: Web of Science e Pubmed)

## I RISULTATI DELLA RICERCA CLINICA

Abbiamo promosso in questi anni tre *Trial* clinici multicentrici sulla SLA (**CANALS**, **EPOSS<sup>1</sup>**, **PROMISE**) e un quarto studio verrà attivato nel 2016 (**RAP-ALS**).

### Gli studi clinici attivi sulla SLA

Nel mondo **60.354** trial attivi  
e **104** sulla SLA, circa lo **0,17%**

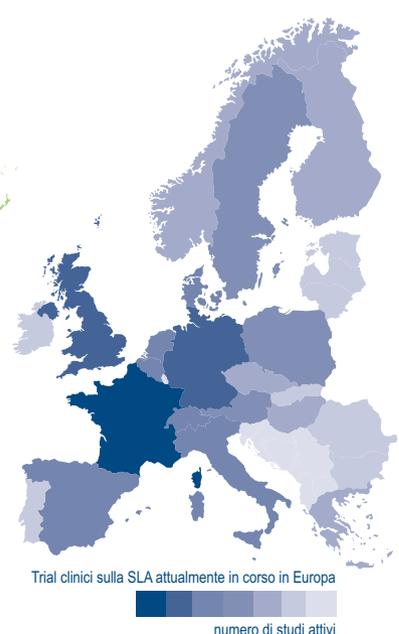


**35** attivi sulla SLA,  
circa lo **0,19%**

**18.159** attivi in Europa  
e registrati su [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)



In Italia su **2.405** trial,  
**7** sono sulla SLA, circa lo **0,29 %**  
per una popolazione di pazienti che è circa lo 0,01%



In particolare il progetto clinico **CANALS**, coordinato da Giancarlo Comi dell'Ospedale San Raffaele di Milano, si è concluso nel 2015 ed i suoi risultati sono stati presentati al 1° Simposio Nazionale sulla SLA lo scorso novembre, a Napoli - "Città della Scienza". L'obiettivo dello studio è stato quello di analizzare il profilo di sicurezza tollerabilità ed efficacia di un derivato di Cannabis Sativa in pazienti affetti da spasticità secondaria a malattia del motoneurone. Lo studio, effettuato su 60 pazienti trattati con farmaco o placebo per 6 mesi, ha valutato il miglioramento soggettivo della spasticità, degli spasmi, del dolore e della qualità del sonno, oltre che i miglioramenti funzionali in base alla scala di valutazione ALS-FRS. Il farmaco in studio ha presentato un buon profilo di sicurezza e tollerabilità e nessun paziente ha interrotto il protocollo in seguito a eventi avversi (*per maggiori dettagli si veda la scheda progetto CANALS, Call 2009, G. Comi, Cap. 6*).

I progetti clinici attivati hanno permesso la creazione di un **network clinico nazionale che coinvolge 25 centri clinici di eccellenza**, con un volume di reclutamento di 250 pazienti/anno.

1 - Erythropoietin in amyotrophic lateral sclerosis: a multicentre, randomised, double blind, placebo controlled, phase III study. Lauria G, et. al, J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015 Aug;86(8):879-86



Fig. 3: Distribuzione dei centri clinici di eccellenza afferenti al network clinico nazionale.

## I RISULTATI DELLA RICERCA TECNOLOGICA

Per cercare di rispondere adeguatamente ai bisogni reali dei pazienti che convivono con la SLA sono stati creati **due prototipi di ausili tecnologici per la comunicazione aumentativa**, grazie al progetto **COMUNICARE**<sup>2</sup> e al progetto **BRINDISYS**<sup>3,4</sup>. Altri due dispositivi verranno realizzati e testati insieme ai pazienti nel prossimo biennio, grazie al finanziamento dei progetti vincitori della “2015 Ice Bucket Call for Assistive Technology” (per maggiori dettagli si vedano le schede progetto AllSpeak e EcoALS, Call 2015, Cap. 6).

- 2 - *Eye tracking communication devices in amyotrophic lateral sclerosis: impact on disability and quality of life.* Caligari M. et. al, *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2013 Dec;14(7-8):546-52.
- 3 - *Attention and P300-based BCI performance in people with amyotrophic lateral sclerosis.* Riccio A, et al, *Front Hum Neurosci.* 2013 Nov 12;7:732.
- 4 - *Asynchronous gaze-independent event-related potential-based brain-computer interface.* Aloise F. et. al, *Artif Intell Med.* 2013 Oct;59(2):61-9.

## I RISULTATI DELLA RICERCA DI BASE

Notevole impegno è stato dedicato alla comprensione dei **meccanismi cellulari e molecolari alla base dell'insorgenza della malattia**. In particolare più del 30% delle pubblicazioni dei progetti finanziati si è focalizzato sullo studio delle **funzioni molecolari delle proteine TDP-43 e FUS**, coinvolte nell'insorgenza della SLA e, più in generale, i risultati pubblicati sono relativi al ruolo dell'**RNA** e delle proteine che, come queste, si legano ad esso per modificare l'espressione genica (progetto **TARMA**, Call 2012, F. Baralle; progetto **FUSinteractor**, Call 2012, G. Cestra; progetto **ALSMND-TDP-43**, Call 2010, F. Feiguin). Circa il 20% degli articoli pubblicati riguarda **studi genetici mirati ad identificare nuovi geni o piccole variazioni genetiche** (polimorfismi) legate all'insorgenza della malattia. In linea generale, circa il 50% delle pubblicazioni sono il risultato di progetti di Ricerca di Base che coinvolgono differenti temi di analisi: dal processo della **neuroinfiammazione** (progetto **ALS-MAI**, Call 2011, L. Muzio; progetto **PRALS**, Call 2010, N. D'Ambrosi), allo studio dei meccanismi di formazione e rimozione degli **aggregati proteici** nelle cellule (progetto **ALS\_HSPB8**, Call 2011, A. Poletti), fino al coinvolgimento delle **alterazioni mitocondriali** nello sviluppo della SLA (progetto **OligoALS**, Call 2012, MT. Carrì; progetto **ALSinteractors**, Call 2013, A. Messina).

I progetti di Ricerca di Base **EXOMEFALS**, **SARDINIALS** e **NOVALS**, grazie anche alla collaborazione con gruppi di ricerca internazionali, hanno portato all'**identificazione di quattro degli otto nuovi geni scoperti negli ultimi quattro anni** e coinvolti nell'insorgenza della Sclerosi Laterale Amiotrofica, (Profilin<sup>5</sup>, MATRIN-3<sup>6</sup>, TUBA $\alpha$ <sup>7</sup>, TBK1<sup>8</sup>).

Le recenti scoperte genetiche favoriscono il successo degli studi clinici, permettendo un'adeguata validazione dei potenziali *target* in nuovi modelli genetici di malattia, l'identificazione di *bersagli* farmacologici affidabili, oltre che la stratificazione dei pazienti reclutati nei *Trial* terapeutici.

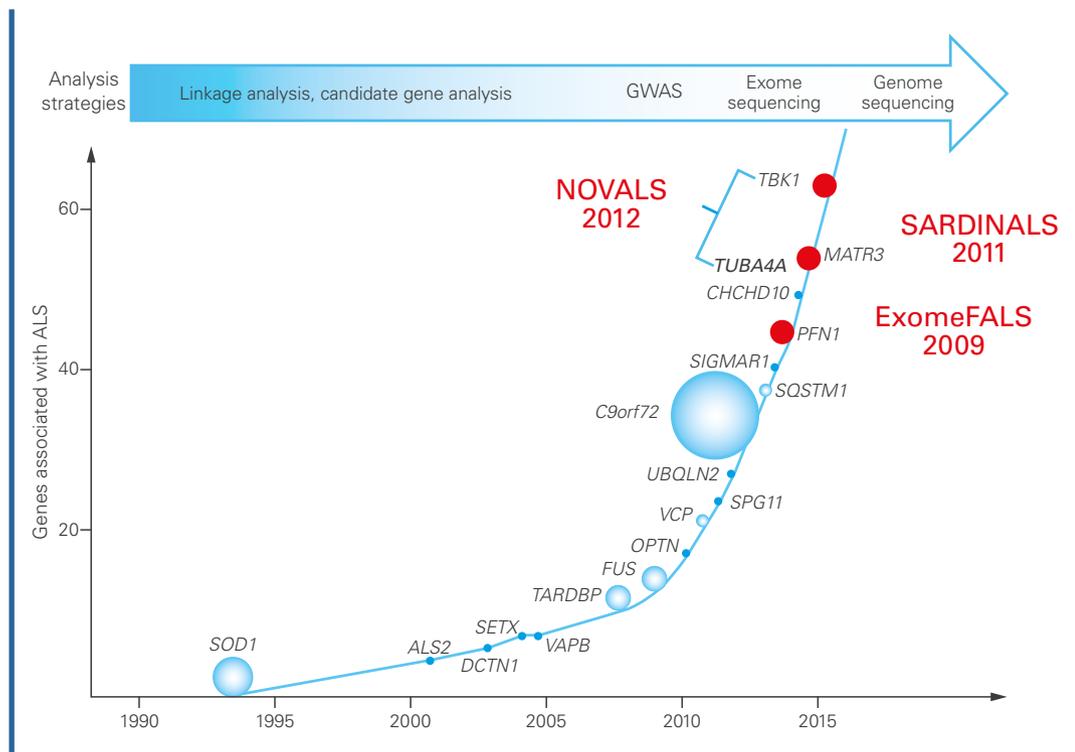


Fig 4: Immagine modificata da Exome sequencing uncovers hidden pathways in familial and sporadic ALS. Bettencourt C, Houlden H. Nat Neurosci. 2015 May;18(5):611-3.

I dati raccolti grazie al progetto **SARDINIALS**<sup>9</sup>, il cui obiettivo è stato lo studio genetico della popolazione di pazienti con SLA di origine sarda, oltre all'identificazione nel 2014 di un **nuovo gene coinvolto nella patogenesi della SLA (MATR3<sup>6</sup>)**, hanno consentito di studiare l'effetto di due geni regolatori, le modificazioni dei quali possono portare ad un decorso più rapido della malattia. In tre articoli originali, pubblicati nel 2015 su riviste internazionali, è stato dimostrato come il gene **Ataxin-1** rappresenti un fattore prognostico negativo<sup>10,12</sup>, mentre si è rilevato come il polimorfismo p.H63D del gene **HFE** non abbia alcun effetto sul decorso della malattia<sup>11</sup> (*per maggiori dettagli si veda la scheda del progetto SARDINIALS, Call 2011, Adriano Chiò, Cap. 6*).

5 - *Mutations in the profilin 1 gene cause familial amyotrophic lateral sclerosis. Wu CH, et. al, Nature. 2012 Aug 23;488(7412):499-503. Font più piccolo per tutti*

6 - *Mutations in the Matrin 3 gene cause familial amyotrophic lateral sclerosis. Johnson JO, et. al, Nat Neurosci. 2014 May;17(5):664-6.*

7 - *Exome-wide rare variant analysis identifies TUBA4A mutations associated with familial ALS. Smith BN, et. al, Neuron. 2014 Oct 22;84(2):324-31.*

8 - *Exome sequencing in amyotrophic lateral sclerosis identifies risk genes and pathways. Cirulli ET, et. al, Science. 2015 Mar 27;347(6229):1436-41.*

9 - *Genetic architecture of ALS in Sardinia. Borghero G, et. al, Neurobiol Aging. 2014 Dec;35(12):2882.e7-2882.e12.*

10 - *ATXN2 is a modifier of phenotype in ALS patients of Sardinian ancestry. Borghero, G, et. al. Neurobiol Aging. 2015 Oct;36(10):2906.e1-5.*

11 - *HFE p.H63D polymorphism does not influence ALS phenotype and survival. Chiò A, et. al, Neurobiol Aging. 2015 Oct;36(10):2906.e7-11.*

12 - *ATXN2 polyQ intermediate repeats are a modifier of ALS survival. Chio, A, et. al., Neurology. 2015 Jan 20;84(3):251-8.*

Grazie anche al sostegno di AriSLA i progetti **EXOMEFALS** e **NOVALS** (Call 2009 e Call 2012, V. Silani) hanno portato alla **realizzazione del database "ALS-Variant Server", creato nel 2013 per raccogliere le varianti genetiche di casi SLA identificate attraverso exome sequencing**, allo scopo di aumentare l'efficienza dei ricercatori nell'individuare i geni associati alla SLA (<http://als.umassmed.edu/> *per maggiori dettagli si veda la scheda progetto NOVALS, Call 2012, V. Silani, Cap. 6*)

## I RISULTATI DELLA RICERCA TRASLAZIONALE

Nell'ambito della Ricerca Traslazionale e Preclinica sono stati pubblicati diversi articoli, volti all'identificazione di nuovi **potenziali trattamenti per la SLA** attraverso la sperimentazione su modelli animali di malattia. In questo quadro si distinguono le pubblicazioni legate ad un possibile utilizzo terapeutico delle cellule staminali pluripotenti indotte (progetto **IPSALS**, Call 2010, G.P. Comi) e la verifica dell'azione di nuove molecole per bloccare la neurodegenerazione (progetto **SANETALS**, Call 2011, D. Curti).

# 1.4 Il nostro modello organizzativo

Gli obiettivi che ci poniamo e le azioni che mettiamo in campo per raggiungerli hanno origine dai nostri Soci Fondatori. A partire dalle specificità e dal valore di queste eccellenze del Non Profit nell'ambito dell'assistenza, della filantropia, della ricerca scientifica, della comunicazione e della raccolta fondi, in questi anni abbiamo lavorato per mettere in campo un modello di finanziamento della ricerca che risponda alle necessità e alle esigenze della comunità dei ricercatori che si occupano di SLA.



**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, oltre 90 collaboratori (medici del centro di ascolto, psicologi, fisioterapisti e consulenti che collaborano con la sede Nazionale e con quelle territoriali) e sulla fiducia di circa 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.



**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. Telethon inoltre sviluppa collaborazioni con istituzioni sanitarie pubbliche e industrie farmaceutiche per tradurre i risultati della ricerca in terapie accessibili ai pazienti. Grazie a Telethon sono state messe a punto terapie per alcune malattie rare prima considerate incurabili (ADA-SCID, leucodistrofia metacromatica e sindrome di Wiskott Aldrich). Per altre malattie, inoltre, 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!

# I nostro Consiglio di Amministrazione

Anche nel 2015 il nostro Consiglio di Amministrazione è stato presieduto da Mario Melazzini. Nel mese di Febbraio 2016 Melazzini lascerà la carica di Presidente della Fondazione, a seguito della sua nomina alla conduzione dell'Agencia Italiana del Farmaco. Dalla stessa data, il ruolo di Presidente di AriSLA sarà assunto da Alberto Fontana e il Consigliere Silvia Codispoti si avvicinerà a quest'ultimo nel ruolo di Vicepresidente.

Al Consiglio di Amministrazione partecipano, in qualità di Consiglieri, otto membri espressione dei Soci Fondatori - due per ogni Ente - ai quali si aggiunge il Collegio dei Revisori. I Consiglieri prestano opera gratuita all'attività di amministrazione ordinaria e straordinaria della Fondazione. Ogni Consigliere, inoltre, collabora attivamente ai processi ordinari della Fondazione attraverso la partecipazione volontaria nelle Commissioni operative istituite dal Consiglio, portando il proprio contributo tecnico: *Commissione tecnico - scientifica*, *Commissione comunicazione e raccolta fondi*, *Commissione economico - legale*. Le Commissioni hanno la funzione di rendere operativi gli indirizzi strategici del Consiglio attraverso il confronto operativo con lo *staff* della Fondazione. Infine, le Aree operative di AriSLA - *Scientifica*, *Amministrativa*, *Affari-general* - danno attuazione alle scelte strategiche individuate dal Consiglio di Amministrazione.

Da Settembre 2015 il ruolo di Revisore dei conti di AriSLA ricoperto da Walter Bonardi, viene assunto da Damiano Zazzeron. Nel dare il benvenuto in AriSLA a quest'ultimo, ringraziamo il dr. Bonardi per la preziosa collaborazione e l'impegno speso in questi anni per la Fondazione.

## PRESIDENZA



Mario Melazzini



Alberto Fontana

## CONSIGLIERI



*Daniela Cattaneo*



*Carlo Mango*



*Silvia Codispoti*



*Lucia Monaco*



*Massimo Mauro*



*Francesca Pasinelli*



*Francesco Pierotti*

## REVISORI



*Aldo Occhetta*



*Paolo Masciocchi*



*Walter Bonardi*



*Damiano Zazzeron*

*in carica fino a settembre 2015*

*in carica da settembre 2015*

Il nostro obiettivo statutario è quello di “[...] sviluppare la ricerca, di base e applicata, sulla SLA svolgendo una funzione di catalizzatore di tutte le attività che vanno dalla predisposizione di bandi di finanziamento e valutazione dei progetti di ricerca, al finanziamento dei progetti valutati positivamente, sino ad arrivare allo sviluppo di approcci terapeutici efficaci per la cura della stessa” [art. 3, c. 1 dello Statuto].

Siamo riconosciuti come Ente impegnato nella “promozione di attività di ricerca scientifica”, in quanto iscritti dal 2011 al Registro degli Istituti di Ricerca Scientifica presso la Presidenza del Consiglio dei Ministri [DPCM, 15 Aprile 2011].

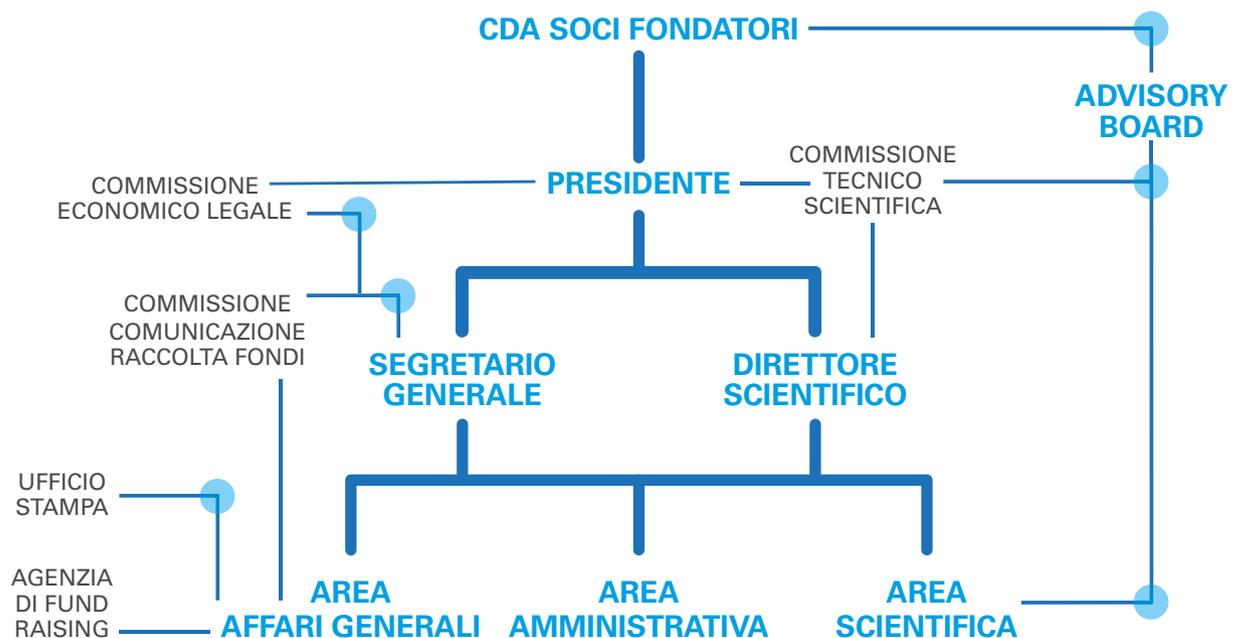


Fig. 5: Organigramma di Fondazione AriSLA fino a dicembre 2015

## AREA SCIENTIFICA

L'Area scientifica è preposta alla gestione dell'intero processo di sostegno e coordinamento della ricerca, dando attuazione alle strategie di finanziamento individuate dal CdA di AriSLA.

L'Area si compone dell'Ufficio Scientifico e dell'Ufficio di Trasferimento Tecnologico ed è coordinata dal Direttore Scientifico della Fondazione. Oltre ad occuparsi della pubblicazione della *Call* annuale, l'Area scientifica supervisiona il processo di selezione dei progetti di ricerca, organizzando le proposte e gli strumenti di valutazione per i *reviewers* del Comitato Scientifico Internazionale di AriSLA. E' impegnata altresì nel monitoraggio scientifico dei progetti finanziati, fino alla valorizzazione dei risultati per il loro trasferimento in terapie e servizi per i pazienti: in questo ambito ci si avvale anche della consulenza dello studio legale R&P Legal. L'Area inoltre è impegnata nella gestione dei servizi di ricerca che AriSLA mette a disposizione della comunità scientifica.

## AREA AMMINISTRATIVA

L'Area Amministrativa, oltre ad occuparsi di tutti gli aspetti amministrativi della Fondazione, è responsabile del servizio di gestione diretta dei *Grant* AriSLA, per la quale si coordina quotidianamente con i ricercatori al fine di ottimizzare il finanziamento erogato.

L'Area si occupa altresì della stesura del Bilancio di Esercizio della Fondazione, nonché della cura di tutti gli aspetti contrattuali relativi al personale e alle collaborazioni degli esperti del Comitato Scientifico Internazionale di AriSLA.

L'Area amministrativa si avvale della consulenza legale e tributaria dello Studio Cuonzo Montecchiani di Roma e del supporto dello studio legale Pagoda, in qualità di ufficio paghe.

## AREA AFFARI GENERALI

L'Area è preposta alla gestione di tutte le attività collaterali a supporto della ricerca scientifica. Oltre a curare la comunicazione istituzionale della Fondazione - attraverso i siti AriSLA, i *social network*, la newsletter, l'attività di ufficio stampa e l'organizzazione degli eventi scientifici di presentazione dei risultati dei progetti di ricerca - si coordina con i consulenti esterni per le iniziative di raccolta fondi. Nel 2015 l'Area si è avvalsa della collaborazione grafica di Silvana Sioli e della consulenza delle agenzie Reset Group s.r.l. e MAB.q s.r.l. per finalizzare le azioni di comunicazione orientate a sensibilizzare l'opinione pubblica sulla malattia e sull'importanza di sostenere la ricerca, nonché per supportare la Fondazione nell'organizzazione di eventi di *fundraising*.

**Le Aree operative della Fondazione si avvalgono anche del supporto e della consulenza volontaria di collaboratori che i Soci Fondatori mettono a disposizione per le loro competenze specifiche: a loro va il nostro più vivo ringraziamento per la professionalità e l'entusiasmo che investono ogni volta nelle finalità di AriSLA, lavorando nel sentirsi parte di un unico progetto.**

# Il nostro staff



*Giulio Pompilio - Direttore Scientifico*



*Andrea Barzanti - Segretario Generale*



*Tiziana Zaffino*



*Stefania Pozzi*



*Camilla Andrezza*



*Stefania Guareschi*



*Maddalena Ravasi*



*Alessandro Franceschi*



*Brigita Jitaru*



*Silvia Ricetti*

# Il nostro Advisory Board

Per il supporto alla definizione delle strategie scientifiche di finanziamento della ricerca, ci avvaliamo della consulenza preziosa di alcuni dei maggiori esperti internazionali sulla SLA e sulle malattie del motoneurone: il nostro *Advisory Board* è composto, infatti, da esponenti autorevoli della ricerca scientifica e delle *Charities* in questo ambito.

Durante l'anno sono diversi i momenti di confronto con l'Ufficio scientifico di AriSLA e nel 2015 i membri del *Board* erano presenti al 1° Simposio Nazionale sulla SLA, dando il loro contributo in qualità di relatori e moderatori, nonché partecipando alla giuria di valutazione dei poster dei progetti attivi, finanziati dalle *Call* annuali della Fondazione.

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



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



# Gli aggiornamenti sulla ricerca nel 2015

**La Sclerosi Laterale Amiotrofica è una malattia neurodegenerativa tipica dell'età adulta caratterizzata dalla progressiva paralisi muscolare, causata dalla degenerazione dei motoneuroni nella corteccia motoria primaria, nel tratto corticospinale e nel midollo spinale.**

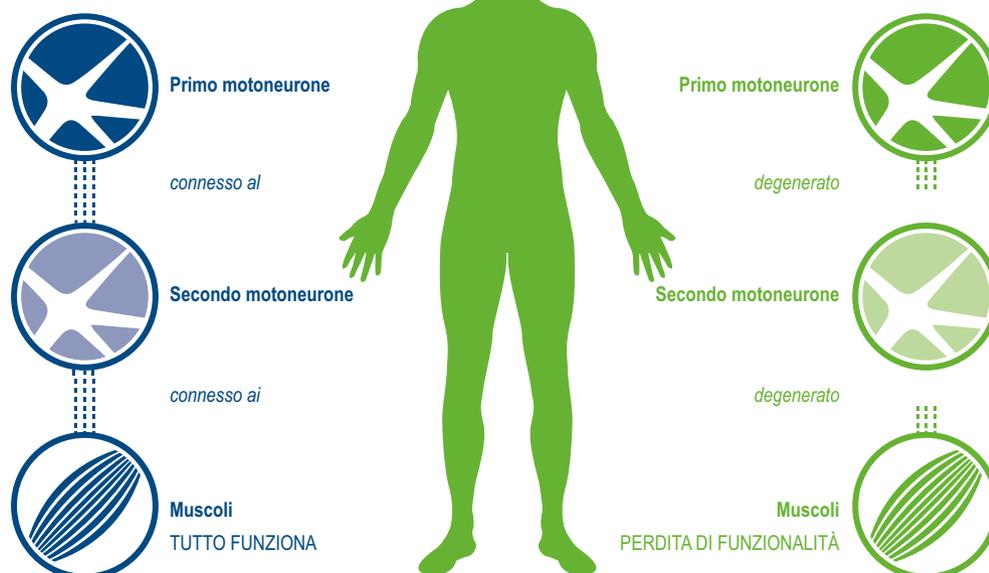
Vivere con la Sclerosi Laterale Amiotrofica è una sfida quotidiana, è fare i conti ogni giorno con una malattia rara, caratterizzata dalla morte progressiva dei motoneuroni, ossia le cellule responsabili della contrazione della muscolatura volontaria preposta in primo luogo al movimento, ma che presiede anche le funzioni vitali come la deglutizione, la fonazione e la respirazione: la loro degenerazione comporta nel tempo la paralisi dei muscoli da loro innervati.

## Vivere con la SLA

Persona **senza** SLA.

Persona **affetta** da SLA.

MAB



La SLA “imprigiona” a poco a poco nel proprio corpo: nel tempo la malattia immobilizza, impedisce di comunicare, fino a compromettere le funzioni vitali, ma non fa perdere a chi ne è affetto la capacità di provare emozioni, la volontà ed il bisogno di condividere con gli altri la propria esperienza di vita. La SLA si presenta con sintomi aspecifici. La diagnosi avviene per esclusione: un neurologo esperto richiede indagini mediche e valutazioni cliniche ripetute nel tempo in un percorso diagnostico che prevede test neurologici ed esami strumentali. La progressione è molto variabile e può essere valutata solo attraverso il controllo neurologico periodico (ogni 2-3 mesi), poiché non esiste un esame specifico con elevata accuratezza diagnostica e prognostica.

## Vivere con la SLA

Cosa accade ad una persona affetta da SLA in termini scientifici.

Cosa accade ad una persona affetta da SLA secondo il linguaggio comune.

MABq

Disfagia

Difficoltà nel deglutire



Disartria

Difficoltà nel comunicare

Dispnea

Difficoltà nel respirare

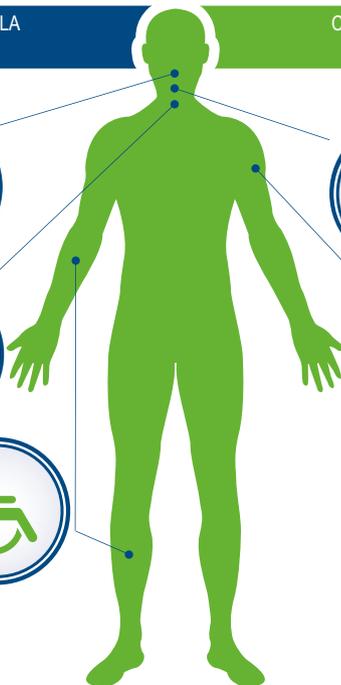


Spasticità muscolare

Perdita di funzionalità dei muscoli

Atrofia muscolare

Riduzione della massa muscolare che causa la perdita di funzionalità dei muscoli



La SLA può presentarsi in due forme:

**Sporadica** (90/95% dei casi) - Nell'85% dei casi sporadici non è ancora stata identificata alcuna causa genetica.

**Familiare** (5/10% dei casi) - Si conoscono ad oggi 4 geni maggiori coinvolti (SOD1, TARDPB, FUS, c9orf72) e circa 15 geni minori (ALS2, SETX, VAPB, FIG4, ERBB4, MATR3, ANG, OPTN, VCP, UBQLN2, CHMP2B, PFN1, hNRPA1 A2/B1, TUBA4A, TBK1).

Le mutazioni ad oggi identificate sono responsabili del 60% dei casi familiari.

**Oggi in Italia sono 6.000 le persone con convivono ogni giorno con questa malattia di cui ancora non si conoscono le cause.**

## 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.

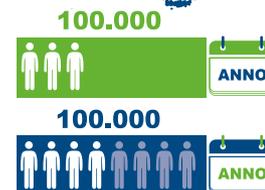


- 2 Non è stata ancora individuata una cura.



- 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: i meccanismi fisiopatologici alla base del suo sviluppo sono molteplici, multifattoriali e sono espressione di un'articolata interazione tra caratteristiche genetiche e molecolari. Ad oggi la ricerca ha individuato queste possibili cause:

- danno eccitotossico legato al glutammato, un aminoacido usato dai neuroni come segnale chimico, il cui eccesso può essere nocivo;
- radicali liberi e stress ossidativo;
- aggregati citoplasmatici di proteine, intesi come accumuli di proteine alterate nella loro struttura;
- disfunzioni mitocondriali, ossia alterazioni delle "centrali energetiche" delle cellule;
- modifiche nei processi di trasporto assonale, ossia il trasporto di molecole lungo la cellula motoneuronale;
- alterazioni della risposta immunitaria con aberrante attivazione della microglia e infiammazione del sistema nervoso;
- carenza dei fattori di crescita, cioè mancanza delle sostanze preposte alla crescita e alla funzione dei motoneuroni.

**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 terapeutiche efficaci e nuovi e affidabili marcatori, fondamentali sia per la diagnosi che per la definizione della progressione della malattia.**

## ● LA GENETICA

Oggi il ritmo con il quale vengono identificati nuovi geni implicati nella SLA è notevolmente accelerato, alimentato in gran parte dai progressi della tecnologia di sequenziamento e genotipizzazione. **Solo negli ultimi quattro anni sono stati scoperti otto nuovi geni** e ora siamo a conoscenza dell'eziologia genetica di **circa due terzi dei casi familiari e di circa l'11% dei casi di SLA sporadica**. La scoperta delle cause genetiche della SLA è fondamentale per formulare le ipotesi relative ai meccanismi cellulari alla base della degenerazione dei motoneuroni, rendendo altresì possibile l'individuazione di "target di malattia" per la progettazione e la sperimentazione di terapie mirate.

Ref: Dissection of genetic factors associated with amyotrophic lateral sclerosis. Leblond CS, Kaneb HM, Dion PA, Rouleau GA. *Exp Neurol*. 2014.

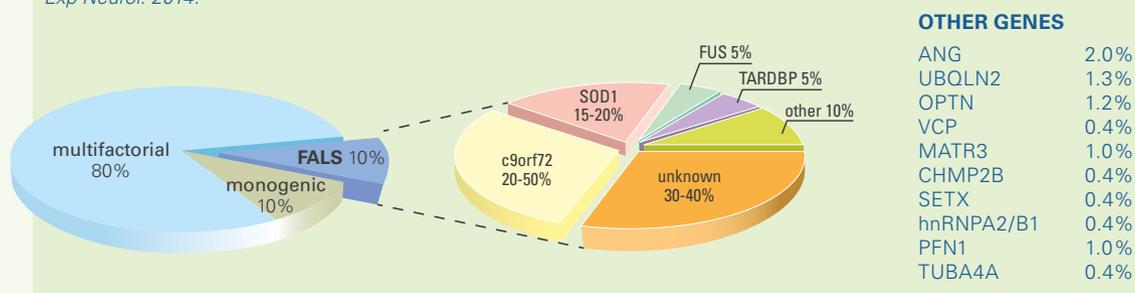


Fig.6: I risultati della ricerca genetica sulla SLA

## ● I NUOVI MODELLI E MECCANISMI DI TOSSICITÀ LEGATI ALLE MUTAZIONI DI C9ORF72 E TDP-43

**C9ORF72** - Per comprendere il meccanismo che porta alla tossicità legata alle sequenze ripetute all'interno del gene C9ORF72, correlato all'insorgenza di numerosi casi di SLA e FTD (Demenza Frontotemporale), sono stati creati **due nuovi modelli murini** che presentano alcuni segni patologici tipici dei pazienti con mutazioni in questo gene. In questi modelli, seppur utili strumenti per facilitare lo sviluppo di nuove terapie, non è però stata riportata degenerazione neuronale, facendo supporre che la tossicità legata a C9ORF72 possa dipendere da numerose variabili (*O'Rourke JG et al., Neuron 2015; Peters OM et al., Neuron 2015*). Altri tre diversi articoli pubblicati sulle riviste scientifiche *Neuron* e *Nature Neuroscience* sono concordi nel supportare l'ipotesi che le mutazioni del gene C9ORF72 compromettano il trasporto nucleo-citoplasma e che questi difetti siano alla base del danno neuronale (*Freibaum BD et al., Nature 2015; Zhang K et al., Nature 2015; Jovičić A, Nature Neuroscience 2015*).

**TDP-43** - Sulla prestigiosa rivista *Science* è stata pubblicata la **scoperta di un nuovo ruolo di questa proteina**, correlata a forme sporadiche e familiari di SLA, nella trascrizione di alcuni geni implicati nel processo di rimozione degli aggregati tossici e nel trasporto nucleo-citoplasma. La rimozione di TDP-43, infatti, attiva la trascrizione di parti codificanti di RNA, chiamati esoni, la cui espressione viene repressa in condizioni fisiologiche. Non è ancora chiaro, tuttavia, come questo meccanismo possa contribuire alla patologia (*Ling JP et al., Science 2015*).

Nuove strategie terapeutiche basate sulla modulazione dell'espressione di TDP-43 sono state testate in diversi modelli animali ed è stato dimostrato che, attraverso la rimozione di questa proteina, è possibile recuperare alcune funzionalità motorie e migliorare la sintomatologia (*Walker AK et al., Acta Neuropathol 2015; Ke YD et al., Acta Neuropathol 2015*).

## ● I BIOMARKER

La ricerca di biomarcatori diagnostici e prognostici affidabili per la SLA è sempre stata di primaria importanza per la diagnosi precoce della malattia, per il monitoraggio della sua progressione e per la valutazione dell'efficacia di trattamenti sperimentali, oltre che per migliorare la presa in carico dei pazienti. I dati pubblicati sulla rivista scientifica *Neurology* dal gruppo del Prof. Malaspina suggeriscono **l'uso dei livelli nel sangue di neurofilamento leggero (NF-L)**, costituente dell'impalcatura dei neuroni, **come biomarcatore di malattia con un attendibile valore prognostico** (*Lu CH et al., Neurology 2015*). Questo studio rappresenta un ulteriore passo in avanti per rispondere alla necessità di arrivare ad una diagnosi precoce della malattia.

## ● I TRIAL CLINICI A TERMINE NEL 2015

**Infiammazione e immunità nel sistema nervoso** - Negli ultimi anni si è rivolto un interesse sempre maggiore al ruolo della neuroinfiammazione nell'insorgenza e nella progressione della SLA. L'evoluzione della malattia vede una fase precoce, nella quale vengono prodotti fattori anti-infiammatori che sostengono la vitalità cellulare, ed una seconda fase molto rapida, caratterizzata dalla presenza di cellule pro-infiammatorie. Con l'obiettivo di modulare queste diverse componenti del sistema immunitario, un recente studio clinico di fase II ha cercato di valutare la sicurezza, la tollerabilità e, in modo preliminare, l'efficacia di un nuovo modulatore del processo infiammatorio (NP001) nel rallentare la progressione della SLA. Il *Trial* randomizzato, in doppio cieco controllato verso placebo, ha incluso 136 pazienti trattati per 6 mesi. Il farmaco si è rivelato generalmente sicuro e ben tollerato ed è stato osservato un rallentamento della progressione della malattia nel gruppo trattato con la dose più elevata che presentava un più marcato stato infiammatorio (Miller RG, et al., *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015).

**Cellule staminali** - Si sono da poco conclusi due diversi *Trial* clinici di fase II che prevedono l'utilizzo di cellule staminali a scopo terapeutico nella SLA. Il primo, condotto negli Stati Uniti in collaborazione con l'azienda biotech "Neuralstem Inc.", prevede l'utilizzo di cellule staminali neurali (NSC) umane, isolate da tessuti fetali post-mortem e modificate per esprimere fattori neurotrofici (NSI-566). I risultati ottenuti hanno mostrato come il trapianto intraspinale delle NSC sia sicuro e ben tollerato per tutte le dosi studiate, confermando i risultati del *Trial* di fase I. In circa il 60% dei pazienti, inoltre, è stato riportato un miglioramento delle funzionalità respiratorie e della forza muscolare. Per valutare l'efficacia del trattamento sarà necessaria una sperimentazione di fase III (<http://www.neuralstem.com/cell-therapy-for-als>; Riley J et al., *Neurosurgery* 2014).

Il secondo studio clinico utilizza la tecnologia NurOwn, di proprietà di "BrainStorm Cell Therapeutics", che permette di trasformare cellule staminali mesenchimali ottenute dal midollo osseo di pazienti SLA affinché secernino fattori neurotrofici (MSC-NTF). Il *Trial* clinico di fase II, "in aperto" (metodologia nella quale sperimentatore e paziente sono al corrente di ciò che si sta somministrando), ha incluso 14 pazienti e si è da poco concluso in Israele: lo studio si è rivelato sicuro e ben tollerato, con solo moderati e transitori eventi avversi. Inoltre, è stato riportato un rallentamento della progressione della malattia misurata con la scala di funzionalità ALSFRS-R: tale dato dovrà essere riconfermato in uno studio più ampio "in doppio cieco" (metodologia nella quale sperimentatore e paziente non sono a conoscenza dei trattamenti assegnati) perché possa esserne verificata l'efficacia.





LA RICERCA CHE PROMUOVIAMO

2

# 2.1 Il nostro modello di finanziamento

In questi anni abbiamo messo a punto un modello di finanziamento che permette di *sostenere*, *promuovere* e *coordinare* la ricerca scientifica sulla SLA, con l'unico obiettivo di comprendere i meccanismi di esordio e sviluppo

della malattia e identificare nuovi trattamenti efficaci per offrire ai pazienti risposte concrete nel più breve tempo possibile.

Questo modello si declina in primo luogo in programmi e servizi per la comunità dei ricercatori, ma ha

ricadute anche per tutti coloro che, a vario titolo, sono coinvolti nell'esperienza della malattia.

## **Aree di ricerca:**

*base, traslazionale, clinica, tecnologica*

## **Modello di finanziamento:**

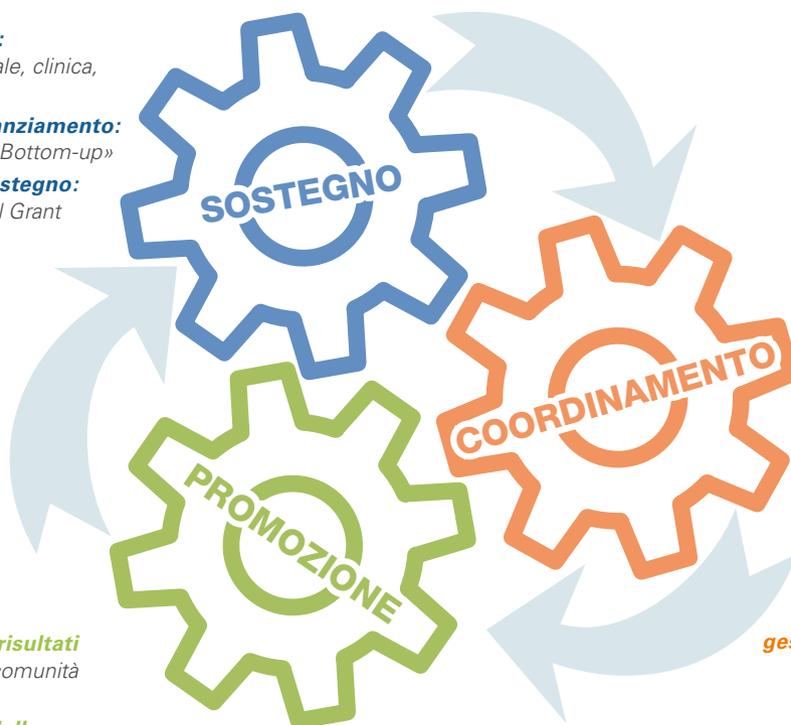
*«Top-down» e «Bottom-up»*

## **Tipologia di sostegno:**

*Pilot Grant e Full Grant*

**Diffusione dei risultati scientifici** alla comunità dei ricercatori

**Divulgazione della conoscenza scientifica** sulla malattia ai «non addetti ai lavori»



**Creazione di network** tra ricercatori

**Sviluppo di servizi** di supporto alla ricerca

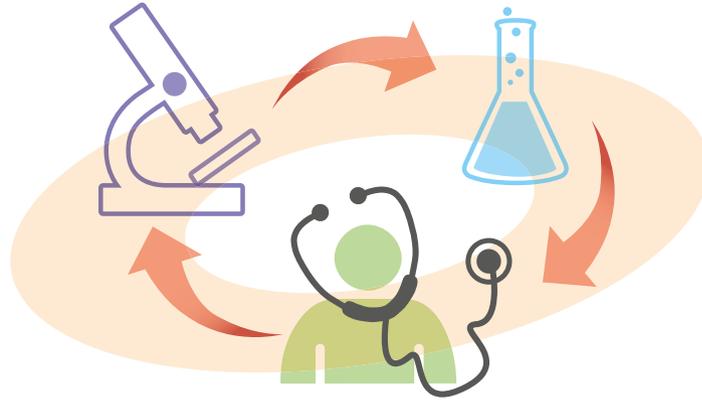
**Sviluppo di sinergie** con le maggiori funding agencies mondiali

**Formazione** dei ricercatori

**Monitoraggio scientifico e gestionale** dei progetti finanziati

# Il sostegno alla ricerca

La ricerca è un processo dinamico e in continua evoluzione, grazie al dialogo instancabile tra gli scienziati; in questi sette anni di attività abbiamo sostenuto la ricerca scientifica sulla SLA a 360 gradi, attraverso il finanziamento di progetti di ricerca di Base, Traslazionale o Preclinica, Clinica e Tecnologica.



Il finanziamento della “migliore ricerca possibile” da parte di AriSLA si concretizza attraverso due strategie:

**1) “Top-down”**, attraverso la quale scegliamo di finanziare direttamente progetti e servizi, in accordo con le priorità fissate dal CdA e dall’*Advisory Board*, in aree considerate strategiche per lo sviluppo della ricerca.

Attraverso questo tipo di finanziamento abbiamo attivato in questi

anni tre progetti, con l’intento di rispondere alle necessità dei pazienti e supportare l’attività dei ricercatori, per un valore totale di **532.821,7 euro**, equivalente a circa il 6% del nostro investimento in ricerca (si vedano schede scientifiche dei progetti *COMUNICARE*, *Animal Facility* e *LNCRNAinALS*).

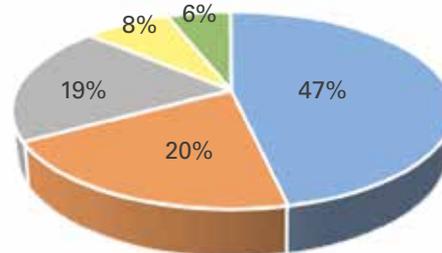
**2) “Bottom-up”**, la quale prevede il finanziamento di progetti

sottomessi al Bando di Concorso pubblico annuale e selezionati in base al merito scientifico, grazie al modello di valutazione in *peer-review* (o revisione tra pari).

La ricerca *Bottom-up* ha rappresentato in questi anni il 94% della ricerca finanziata da AriSLA, con un investimento totale di **8.470.918,00 euro**, che si è concretizzato nel sostegno di 53 progetti.

AREA DI RICERCA	Investimento (euro)	N° Progetti
Base	4.231.852	34
Traslazionale	2.234.175	11
Clinica	1.749.294	7
Tecnologica	788.420	4
<b>TOTALE</b>	<b>9.003.740</b>	<b>56</b>

■ Base ■ Clinica ■ Tecnologica  
 ■ Traslazionale ■ Top Down



Tab. 1: Investimento totale in progetti di ricerca da parte di Fondazione AriSLA (2009 - 2015)

Fig 1. Distribuzione dell’investimento economico in ricerca attraverso le strategie “Bottom-up” e “Top-down” (2009-2015)

La Sclerosi Laterale Amiotrofica è una malattia complessa e multifattoriale della quale non si conoscono ancora i meccanismi di insorgenza e progressione. Per questo motivo l'investimento che AriSLA ha compiuto in questi anni in **Ricerca di Base**, ovvero la ricerca che ha come obiettivo primario l'avanzamento della co-

noscenza e della comprensione dei meccanismi alla base dello sviluppo e dell'evoluzione della malattia, rappresenta circa il 40% del finanziamento totale. Tuttavia, come si può osservare dalla Figura 2 ("Scala della ricerca"), abbiamo cercato di rispondere in questi anni sempre di più anche alle necessità più vicine ai pa-

zienti, aumentando l'impegno di finanziamento nelle aree dedicate ai progetti di **Ricerca Traslazionale o Preclinica**, ovvero l'area che si occupa del trasferimento dei risultati della Ricerca di Base al letto del paziente, e nelle aree di **Ricerca Clinica e Tecnologica**, direttamente orientate al miglioramento della qualità vita del paziente.

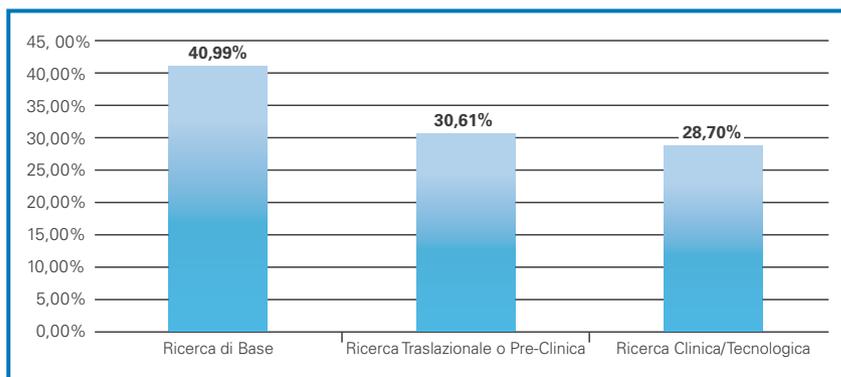


Fig. 2: Distribuzione dei finanziamenti AriSLA sui gradini della "Scala della ricerca" dal 2009 al 2015

I progetti di ricerca che in questi anni sono stati finanziati da AriSLA si distribuiscono in numerose e differenti aree di studio, in linea con la complessità e la molteplicità dei meccanismi fisiopatologici ipotizzati alla base dell'insorgenza della SLA.

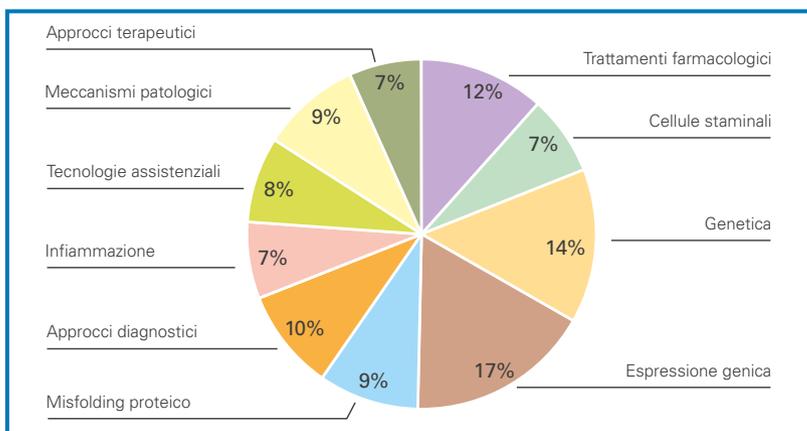
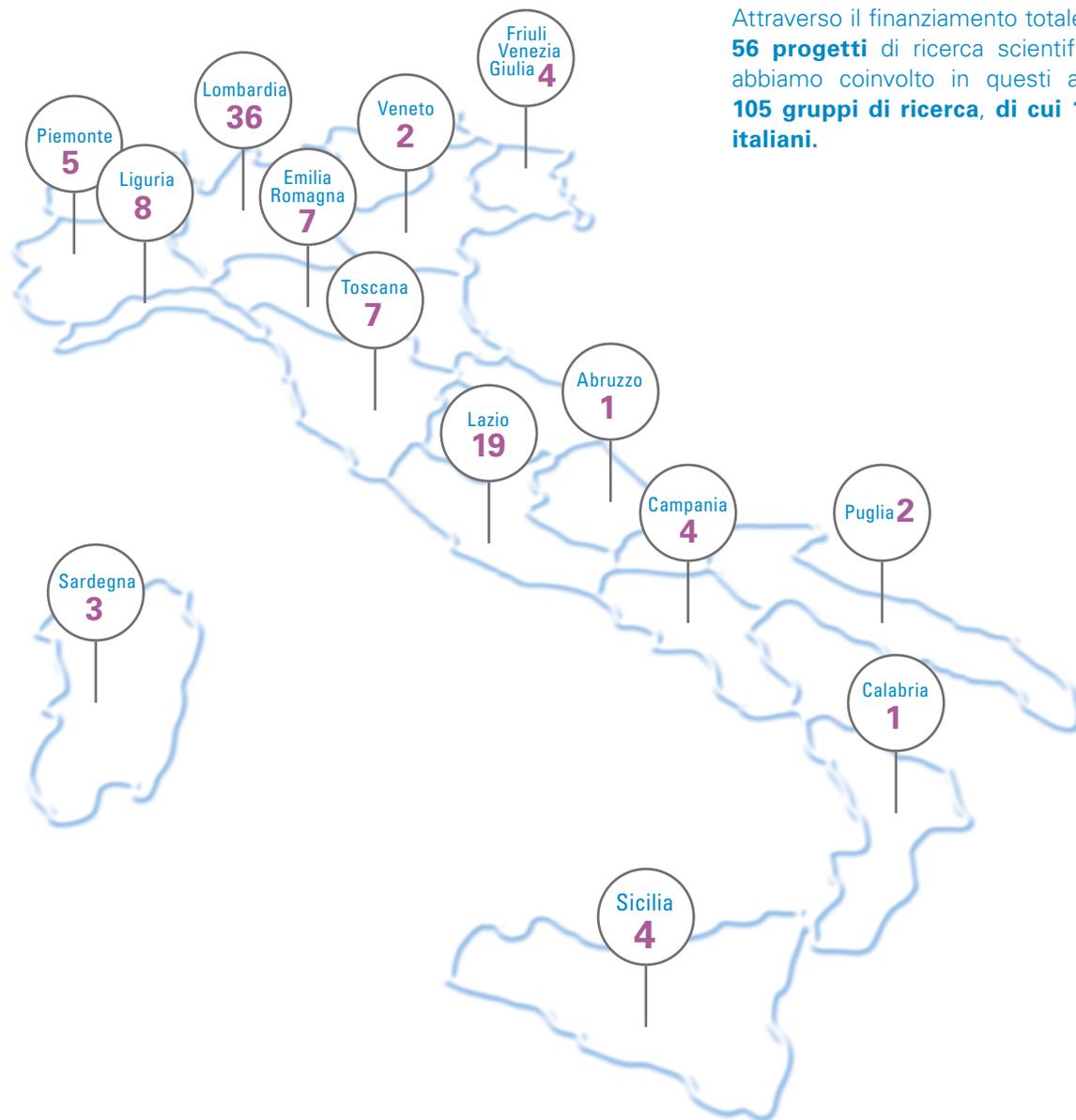


Fig. 3: Rappresentazione delle aree tematiche dei progetti di ricerca finanziati attraverso le Call 2009-2015



Attraverso il finanziamento totale di **56 progetti** di ricerca scientifica, abbiamo coinvolto in questi anni **105 gruppi di ricerca**, di cui **103 italiani**.

Fig. 4: Distribuzione nazionale dei gruppi di ricerca coinvolti nei progetti finanziati da AriSLA (2009-2015)

# Il nostro sistema di valutazione

Il finanziamento delle migliori proposte progettuali attraverso le *Call for Projects* annuali avviene attraverso una metodologia, accreditata presso la comunità scientifica internazionale, chiamata *peer-review* o revisione tra pari, fondata sui principi di oggettività, terzietà e merito scientifico.

Il processo di *peer-review* è una forma di controllo della qualità scientifica e una procedura di selezione delle idee effettuata attraverso una valutazione di esperti, specialisti del settore di riferimento, i quali verificano l'idoneità al finanziamento delle proposte progettuali o l'opportunità della pubblicazione degli articoli scientifici.

## I soggetti coinvolti nel processo di valutazione di AriSLA

Al nostro processo di revisione partecipano diversi soggetti, ognuno dei quali ha un ruolo ben definito nell'assicurare il corretto svolgimento di tutte le fasi di selezione dei migliori progetti di ricerca.

**L'Ufficio Scientifico di AriSLA** ha il compito di pubblicare la *Call for Projects*, definita sulla base delle linee strategiche individuate ogni anno in sinergia con il nostro *Advisory Board*, a seguito della quale i ricercatori che hanno le caratteristiche di eleggibilità previste dal Bando possono presentare le proposte progettuali. Scaduti i termini della *Call*, l'Ufficio verifica la correttezza formale dei criteri previsti dal Bando e indirizza le proposte agli esperti del Comitato Scientifico Internazionale di AriSLA. L'assegnazione di ciascun progetto al revisore esperto viene effettuato con attenzione e metodo, sulla base di criteri che mirano a valorizzare i contenuti scientifici della proposta.

L'Ufficio scientifico chiude il processo di revisione inviando a ciascun ricercatore un documento di *feedback* con i commenti dei revisori internazionali e l'esito finale della valutazione.

**Il Comitato Scientifico Internazionale (ISC)** è composto da esperti internazionali nel campo della SLA e delle malattie del motoneurone, selezionati accuratamente dall'Ufficio Scientifico in relazione alle aree di *expertise* richieste dalla *Call for Projects*. Sulla base dell'attinenza delle specifiche competenze al progetto, ogni proposta in valutazione viene affidata ad almeno tre revisori indipendenti, i quali assegnano un punteggio e forniscono un commento. Ogni revisore sottoscrive preventivamente un accordo di confidenzialità, al fine di garantire il principio di terzietà nella valutazione, escludendo ogni possibile conflitto di interesse e valorizzando in tal modo l'eccellenza scientifica. Alcuni membri dell'ISC partecipano altresì al *Consensus Meeting* di AriSLA: due giorni di lavoro che permettono di effettuare una valutazione comparativa delle proposte già valutate negli *step* in remoto, al fine di formulare una graduatoria finale di merito.

I nomi di tutti i membri che negli anni hanno partecipato al Comitato Scientifico Internazionale di AriSLA sono pubblicati sul nostro sito istituzionale come garanzia di qualità ed eccellenza.

**Il Consiglio di Amministrazione di Fondazione AriSLA** al termine di tutto il processo di valutazione, alla luce delle raccomandazioni e della graduatoria di merito espresse durante il *Consensus Meeting*, delibera il finanziamento dei migliori progetti sulla base delle risorse economiche disponibili.

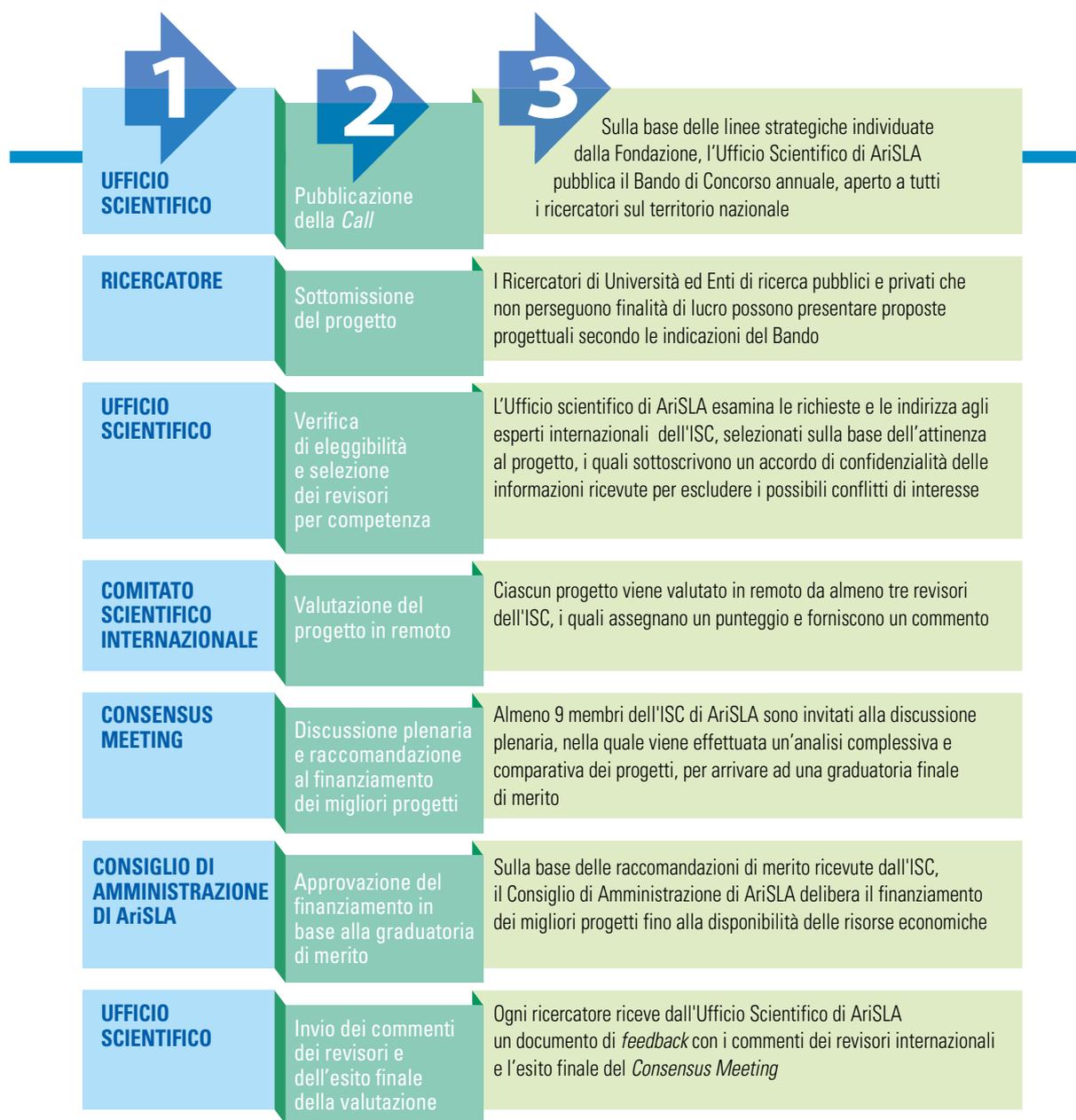
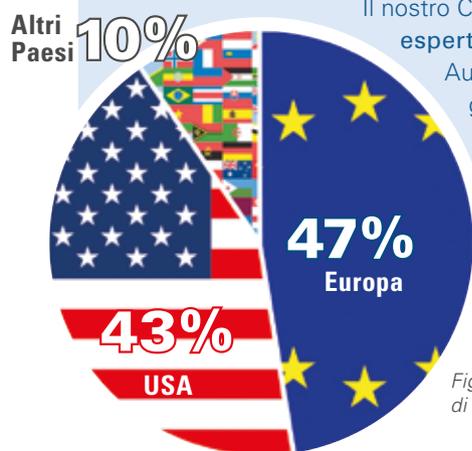


Fig. 5: Il processo di revisione dei progetti di Fondazione AriSLA

### Comitato Scientifico Internazionale di AriSLA



Il nostro Comitato Scientifico Internazionale è attualmente **composto da oltre 130 esperti internazionali**, provenienti da Stati Uniti, Europa, Canada, Israele, Australia e Argentina. Per superare il limite della variabile soggettiva, garantiamo ogni anno una modifica del *panel* di esperti, evitando così che gli stessi revisori valutino per più anni le proposte sottomesse alla *Call for Projects*: **mediamente il turnover dei revisori coinvolti nei processi di revisione è del 44%**.

Fig. 6: Distribuzione delle aree geografiche di provenienza dei membri dell'ISC di Fondazione AriSLA (2009-2015)

### Un sistema di valutazione per premiare il merito e l'eccellenza

Il processo di selezione adottato da Fondazione AriSLA prevede una **prima fase di valutazione in remoto**, nella quale ciascun revisore riceve le proposte da valutare secondo i criteri riportati nel Bando, ed una **fase finale di selezione in presenza** durante un *Consensus Meeting*. La valutazione in remoto delle proposte progettuali può articolarsi in uno o due *step*, a seconda della struttura del Bando stesso. Se la *Call* prevede una prima presentazione delle proposte in forma sintetica - *Letter of Intent (LOI)* - vi è una corrispondente fase di valutazione in remoto, nella quale tre esperti dell'ISC di AriSLA revisionano le LOI, indicando le più meritevoli per essere invitate a presentare un progetto completo e dettagliato o *Full Proposal*. Queste ultime, sottomesse dai ricercatori all'Ufficio Scientifico di AriSLA, vengono successivamente assegnate ad almeno tre revisori per una seconda valutazione in remoto, al termine della quale viene redatta una graduatoria provvisoria dei progetti, che verranno sottoposti ad una discussione plenaria durante un *Consensus Meeting* in presenza. Almeno 9 membri dell'ISC di AriSLA, coinvolti nelle precedenti fasi di valutazione in remoto, sono quindi invitati a partecipare a due giorni di lavoro, nei quali viene effettuata un'analisi complessiva e comparativa delle proposte, per arrivare ad una graduatoria finale di merito sulla base della quale il Consiglio di Amministrazione di AriSLA delibererà il finanziamento.

### Perchè è importante il processo di *peer-review*?

Il processo di *peer-review* ha lo scopo di valorizzare il merito scientifico, verificando l'**originalità della ricerca**, l'**appropriatezza della metodologia** e la **fattibilità dei processi**, assicurando il **finanziamento dei progetti di ricerca di eccellenza**, oltre che prevenendo la dispersione delle risorse.

L'invio dei *feedback* della valutazione ad ogni ricercatore, inoltre, è utile anche per rimodulare eventuali errori o imprecisioni nei contenuti della proposta progettuale, aumentando così la probabilità di successo per le successive richieste di finanziamento.

## IMMAGINI DEI CONSENSUS MEETING DI ARISLA



LA RICERCA CHE PROMUOVIAMO

### Success Rate di Fondazione AriSLA

Dal 2009 ad oggi abbiamo pubblicato 8 *Call*, alle quali sono stati sottomessi un totale di 614 progetti, per una **richiesta economica totale di 114.266.135 euro**. Il **tasso di successo** (*success rate*) **medio dei progetti**, ossia la percentuale media delle proposte che ricevono il finanziamento AriSLA, **è del 9%**.

Call	Progetti Sottomessi	Progetti Finanziati	Success Rate	Finanziamento richiesto	Finanziamento erogato
2009	105	5	5%	37.944.135,05	1.452.300,00
2010	80	8	10%	11.735.298,00	930.658,00
2011	55	7	13%	6.526.036,00	1.197.125,00
2012	90	7	8%	10.881.500,00	892.700,00
2013	97	7	8%	13.140.375,00	766.616,50
2014	133	15	11%	15.750.167,00	2.137.002,50
Clinical Call 2015	33	2	6%	13.141.619,90	754.960,50
Assistive Technology Call 2015	21	2	10%	5.027.453,73	339.555,50
<b>TOTALE</b>	<b>614</b>	<b>53</b>		<b>114.266,135</b>	<b>8.470.918,00</b>
Success Rate medio	<b>9%</b>				

Tab.2: Success rate dei progetti AriSLA per ogni Call for Projects (2009-2015)

# Il coordinamento della ricerca

L'impegno di Fondazione AriSLA nei confronti dei ricercatori si concretizza anche attraverso la realizzazione di servizi e opportunità di aggiornamento e scambio, che favoriscono la valorizzazione della ricerca di eccellenza sulla SLA. La nostra *mission* è quella di costituire un punto di riferimento riconoscibile e attivo per tutta la comunità scientifica impegnata nella lotta alla SLA svolgendo, nel nostro Paese, una funzione di **catalizzatore e motore della ricerca** su questa malattia e fornendo il necessario sostegno economico, scientifico e tecnico. Molte delle attività messe in atto

in questi anni, come ad esempio l'organizzazione di **Seminari di aggiornamento, le Round Table e i Convegni Scientifici** di approfondimento, mirano a promuovere l'interazione scientifica, a facilitare lo scambio di idee tra i ricercatori italiani e a sostenere il loro ruolo nella divulgazione scientifica.

Anche la struttura dei **Bandi di Concorso annuali**, che incoraggiano i ricercatori a sottoporre progetti attraverso consorzi multicentrici, ha lo scopo di **favorire le collaborazioni multidisciplinari e la creazione di network virtuosi**. Fondazione AriSLA si è inoltre impegnata in questi anni a rendere

disponibili servizi per massimizzare le potenzialità di successo dei progetti di ricerca finanziati. Questa attività si è concretizzata nella **Gestione diretta** del finanziamento erogato; nella messa a disposizione di una **Animal Facility** con elevati standard di qualità per la conduzione di sperimentazioni precliniche e traslazionali; nell'attività di **valorizzazione dei risultati** che potranno avere ricadute dirette sulla qualità di vita dei pazienti o sull'identificazione di potenziali terapie; nell'incentivare infine **la diffusione della conoscenza scientifica** per trasferire la cultura dell'eccellenza.



# nostri servizi alla ricerca

## GESTIONE DIRETTA

Dal 2012 offriamo ai ricercatori vincitori delle *Call* il servizio di gestione diretta totale del finanziamento, quale unica modalità attraverso la quale AriSLA amministra i *Grant*: ad oggi abbiamo finanziato 56 progetti, 40 dei quali sono stati gestiti secondo questo modello.

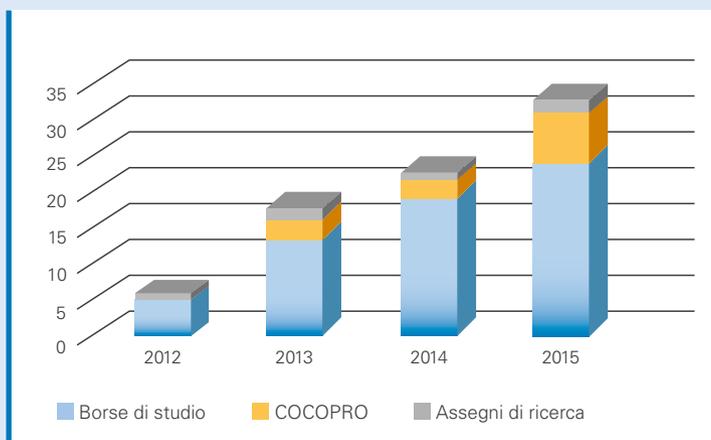
Con la gestione diretta totale del *Grant*, AriSLA mette a disposizione le competenze amministrative per supportare quotidianamente il Responsabile Scientifico del progetto (PI) nella gestione del finanziamento erogato attraverso la *Call*. La gestione diretta avviene in conformità con l'allocazione del budget presentato ad AriSLA dal ricercatore stesso nella fase di avvio dello studio. Ciò significa che il *Grant* non viene trasferito all'Ente beneficiario, ma il PI delega la Fondazione perché lo amministri secondo la distribuzione delle voci di costo che egli ha previsto, in coerenza con gli obiettivi scientifici del progetto. In termini concreti, ogni giorno il nostro Ufficio Amministrativo si occupa di trasferire alle aziende fornitrici gli ordini di spesa, sulla base delle richieste pervenute dal PI, garantendo all'azienda stessa il pagamento della fornitura entro 30 giorni dalla data di emissione della fattura: questa procedura ci permette di mantenere un rapporto diretto con i fornitori, assicurando al ricercatore un servizio efficiente e competitivo anche dal punto di vista dei costi, "liberandolo" così da ogni aspetto amministrativo legato al progetto di ricerca. In questi anni abbiamo gestito oltre **1.200** ordini di acquisto di forniture e materiali per lo sviluppo dei progetti di ricerca, creando una partnership con **137** aziende fornitrici, di cui **124** italiane. Il regime della gestione diretta prevede altresì la contrattualizzazione da parte di AriSLA dei giovani ricercatori impegnati nei progetti finanziati, secondo le indicazioni e le modalità stabilite dal PI.

Ad oggi abbiamo erogato fondi per la copertura di **6** assegni di ricerca e dato vita a **74** contratti, di cui **61** borse di studio e **13** contratti di collaborazione a progetto.

Fig. 7: Tipologia di contratti di ricerca attivati in regime di gestione diretta (2012-2015)



Fig. 6 Le modalità di gestione dei finanziamenti delle Call (2009-2015)



## ANIMAL FACILITY

La *Facility* AriSLA, situata presso l'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" di Milano, è una piattaforma tecnologica certificata ISO9001 che ospita il modello murino di SLA, esprime la mutazione nel gene umano SOD1, maggiormente utilizzato dalla comunità scientifica internazionale come "modello di malattia". Il modello murino transgenico SOD1G93A è oggi il più accreditato per la validazione di nuove molecole, trattamenti o meccanismi patofisiologici che potranno aprire allo sviluppo di nuovi potenziali approcci terapeutici, perché riproduce le principali caratteristiche tipiche della malattia umana.

Grazie alle competenze scientifiche e alla lunga esperienza nella manipolazione di questo modello da parte del Responsabile Scientifico della *Facility*, **Caterina Bendotti**, supportata dal ricercatore e tecnico del laboratorio **Mattia Freschi**, la *Facility* AriSLA garantisce dati di elevata qualità, precisione e riproducibilità. **Finora 5 progetti di ricerca finanziati da AriSLA e 3 progetti "esterni" ai finanziamenti della Fondazione hanno utilizzato questo servizio.** I ricercatori hanno richiesto l'accesso alla *Facility* per testare nuovi trattamenti sul modello murino, al fine di identificare nuovi potenziali molecole traslabili all'uomo. **Tre di queste sperimentazioni sono attualmente in corso.**

## UFFICIO DI TRASFERIMENTO TECNOLOGICO (TTO)

Accanto al metodo di valutazione in *peer review*, quale garante del valore scientifico dei progetti selezionati per il finanziamento, la sfida nel rendere disponibili nuovi trattamenti ai pazienti passa anche attraverso la valorizzazione dei risultati generati dai progetti che sosteniamo.

**Dal 2013, infatti, abbiamo dato avvio ad una nuova scelta strategica che intende dare supporto ai ricercatori e ai loro Enti di appartenenza nel percorso di identificazione e valorizzazione di nuovi approcci terapeutici e diagnostici, o di innovativi strumenti tecnologici, che possano migliorare la qualità di vita dei pazienti e dei loro familiari.** L'attività del TTO è regolata dalla nuova *Policy* AriSLA sulla Proprietà Intellettuale.

## DIVULGAZIONE SCIENTIFICA

Siamo impegnati nel diffondere la cultura scientifica sulla SLA sia attraverso l'appuntamento dei **Seminari gratuiti di formazione** che propongono tematiche scientifiche di natura trasversale; sia grazie alla **piattaforma <http://www.alscience.it/>**, regolarmente aggiornata sulle ultime novità relative alla ricerca e alle sperimentazioni cliniche e con un'agenda dei principali meeting di interesse scientifico in ambito SLA e malattie del motoneurone.

Siamo altresì orientati a "fare cultura dell'eccellenza scientifica" anche a coloro che non sono "addetti ai lavori", attraverso gli strumenti di **comunicazione istituzionale** e l'**Ufficio Stampa**.

**I Seminari promossi da Fondazione AriSLA nel 2015 hanno visto la partecipazione di oltre 80 ricercatori.**



- 30 gennaio** - Presentazione del "Disciplinare AriSLA 2015" per l'avvio e la gestione dei progetti
- 16 febbraio** - Sperimentazione Clinica: GCP, aggiornamento su leggi e regolamenti italiani e internazionali con particolare riferimento a sperimentazioni non profit - *Dott. Lorenzo Cottini, Presidente e General Manager di High Research Srl*
- 5 febbraio e 15 maggio** - *Round Table: Tavola Rotonda sulla Tecnologia - 15 esperti provenienti dal mondo accademico, clinico ed aziendale*
- 18 maggio** - *Medicinal chemistry: supporto nell'identificazione di nuovi target molecolari rilevanti per la SLA. Disegno razionale e sintesi di nuovi principi attivi. Pierfausto Seneci - Professore all'Università degli Studi di Milano e R&D Consultant presso lo spin-off universitario CISI srl*
- 30 novembre** - Sviluppo di una piattaforma per lo studio morfologico e traslatomico in modelli cellulari e animali di SLA - *Giacomo Consalez, Professore all'Università Vita-Salute San Raffaele*

## **IL MONITORAGGIO SCIENTIFICO DEI PROGETTI**

Nell'ambito dell'attività di supporto alla ricerca messa in campo da Fondazione AriSLA, il monitoraggio scientifico dei progetti finanziati svolge una preziosa funzione di aggiornamento sullo sviluppo del piano di lavoro presentato in fase di avvio dello studio e sulle modalità di raggiungimento degli obiettivi intermedi e finali. Il monitoraggio avviene attraverso la compilazione di un report da parte del ricercatore, grazie al quale è possibile prendere visione dei risultati emersi e delle metodologie utilizzate.

**Questa azione permette di affiancare i ricercatori nello svolgimento delle attività progettuali, facilitando il perseguimento degli obiettivi definiti e la correzione tempestiva degli scostamenti tra obiettivi programmati e risultati conseguiti.**

Il report di monitoraggio viene richiesto dal nostro Ufficio Scientifico per ogni progetto, a cadenza semestrale per i *Pilot Grant* e annuale per i *Full Grant*. **Nel 2015 abbiamo raccolto 11 monitoraggi finali e 10 monitoraggi intermedi, che si aggiungono ai 42 report pervenuti ad AriSLA dal 2010.**

## 2.2 LE ICE BUCKET CALLS

### LA CAMPAGNA "ICE BUCKET" IN ITALIA

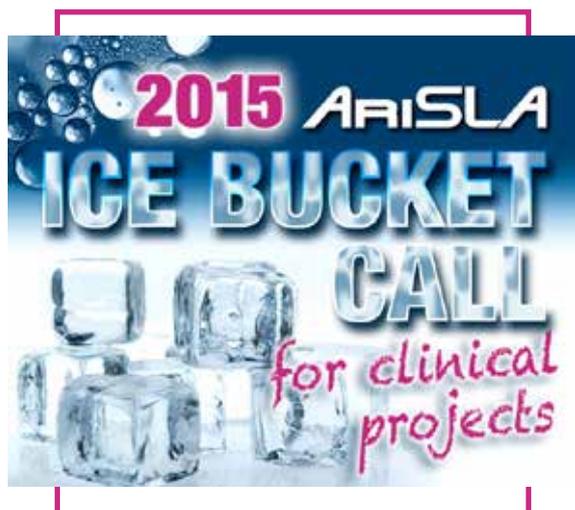
L'estate del 2014 ha vissuto il più grande fenomeno *social* di raccolta fondi mai avvenuto a livello globale: l'*Ice Bucket Challenge*.

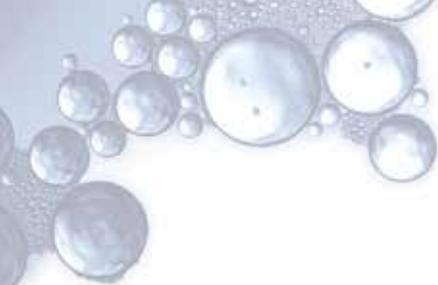
La campagna virale delle "secchiate di acqua gelata" è iniziata negli Stati Uniti, dove viene comunemente ricondotta a Pete Frates, un ex giocatore di baseball statunitense dei *Boston College* a cui è stata diagnosticata la SLA nel marzo 2012. L'associazione americana ALSA (*Amyotrophic Lateral Sclerosis Association*) ha raccolto grazie alla campagna 115 milioni di dollari,

investiti non solo in favore della ricerca scientifica, ma anche in servizi per i pazienti ed in attività di sensibilizzazione verso l'opinione pubblica. Questo fenomeno si è diffuso anche nel nostro Paese grazie ad **AISLA Onlus**, l'Associazione Italiana dei pazienti affetti da SLA e nostro Socio Fondatore, promotrice della campagna e destinataria delle donazioni; l'Associazione, anche grazie ai contributi provenienti dalla Giornata Nazionale sulla SLA, ha raccolto 2,4 milioni di euro: 1,4 milioni di euro sono stati donati ad AriSLA per il finanziamento della ricerca scientifica.

In sinergia con AISLA Onlus, la strategia di finanziamento della Fondazione per il 2015 si è diretta esclusivamente al sostegno di progettualità orientate a rispondere alle esigenze più vicine ai pazienti, cogliendo il desiderio di tutti coloro che hanno donato per la ricerca durante la campagna.

Per queste ragioni sono state pubblicate eccezionalmente due "*Ice Bucket Calls*", con un'attenzione alla ricerca clinica e alla ricerca tecnologica per lo sviluppo di ausili di assistenza, al fine di migliorare la qualità di vita dei pazienti e dei loro familiari.





## LE ICE BUCKET CALLS

### “2015 ICE BUCKET CALL FOR CLINICAL PROJECTS”

La “2015 Ice Bucket Call for Clinical Projects” è stata dedicata unicamente ai progetti di ricerca clinica con lo scopo di individuare idee innovative, finalizzate a migliorare la qualità di vita dei pazienti affetti da SLA, nonché a sviluppare nuovi approcci diagnostici, terapeutici e riabilitativi. A tale scopo, sono state identificate quattro aree specifiche di finanziamento:

- ▶ **Ricerca Clinica Sperimentale**
- ▶ **Ricerca Clinica Osservazionale**
- ▶ **Studi Epidemiologici**
- ▶ **Creazione di Registri**

I progetti clinici hanno potuto richiedere un finanziamento tra i 300.000 e i 500.000 euro ed è stata incoraggiata l'applicazione di proposte in collaborazione con altri Partner/Centri clinici. Il Bando Clinico 2015 ha visto la sottomissione di 33 progetti, con un coinvolgimento di 94 gruppi di ricerca: una media

di almeno 2 partner per ciascun progetto.

Novità della *Call* clinica 2015 è stata l'introduzione del “**Supporto Metodologico**”, ovvero un servizio di consulenza e assistenza per supportare i ricercatori nella stesura del disegno dello studio clinico da sottomettere alla *Call*. Tre ricercatori si sono avvalsi di questo servizio per la definizione del *Trial* Clinico.

Are di finanziamento	N° progetti sottomessi	Richiesta economica (euro)
<b>Ricerca sperimentale</b>	14	5.186.459,50
<b>Ricerca osservazionale</b>	18	7.575.560,40
<b>Epidemiologia</b>	1	379.600,00
<b>Registri</b>	0	-
<b>TOTALE</b>	33	13.141.619,90

Tab. 3: Progetti sottomessi alla “2015 Ice Bucket Call for Clinical Projects”

## LE ICE BUCKET CALLS

Come si può osservare dal grafico, la maggior parte dei progetti ha avuto come *focus* lo studio di biomarcatori o l'utilizzo di tecniche di *imaging*. Rilevante è stata anche l'applicazione dei *Trial* Clinici terapeutici con ben 9 studi.

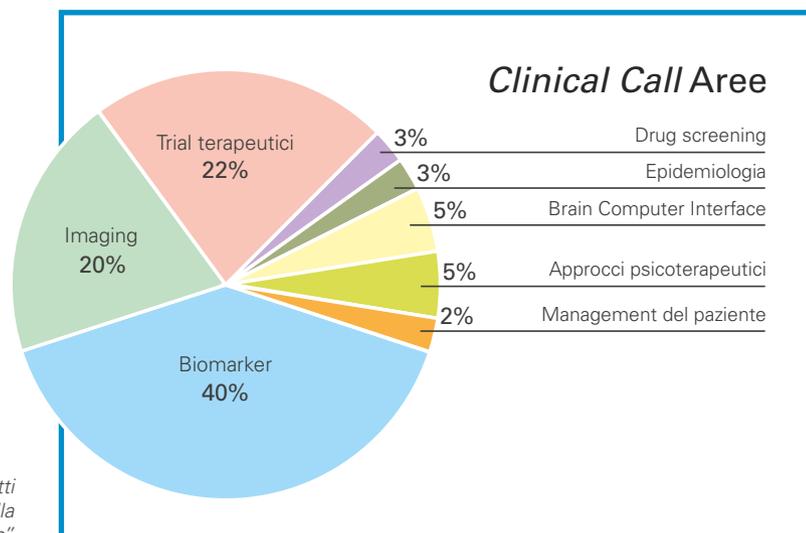


Fig. 8: Aree tematiche dei progetti clinici sottomessi alla "2015 Ice Bucket Call for Clinical Projects"

## LA "2015 ICE BUCKET CALL FOR ASSISTIVE TECHNOLOGY PROJECTS": IL PERCORSO DI DEFINIZIONE DEL BANDO

*"Sono l'ascolto e la condivisione dei bisogni e delle necessità delle persone con SLA a rappresentare la nostra principale guida nell'identificare i temi oggetto delle Call dei nostri bandi per una ricaduta concreta per il paziente". [M.Melazzini]*

A partire dalle parole del Presidente di AriSLA, abbiamo intrapreso un percorso di finanziamento in tecnologia assistiva che fosse in grado di generare in tempi brevi un prodotto fruibile dai pazienti. La costruzione della *Call* tecnologica ha previsto un articolato percorso di analisi preliminare e ha coinvolto più *stakeholder*, tra

i quali la Commissione Medico Scientifica di AISLA Onlus, la Commissione Tecnico-Scientifica di AriSLA, composta da membri di Fondazione Telethon e Fondazione Cariplo, e Unicredit StartLab. Insieme a loro sono stati invitati alcuni tra i maggiori esperti in Italia nel settore della promozione, ricerca e sviluppo delle tecnologie

assistive e degli ausili, con l'intento di formare un "Tavolo di lavoro tecnico" per elaborare un modello di finanziamento che rispondesse al bisogno dei pazienti di avere prodotti efficaci, ai quali poter accedere in tempi brevi e a costi accessibili.





## LE ICE BUCKET CALLS

### IL PERCORSO DI ELABORAZIONE DELLA "CALL FOR ASSISTIVE TECHNOLOGY PROJECTS"

La necessità di identificare con efficacia le priorità del finanziamento ha dato origine ad uno strumento di indagine che ha permesso di conoscere il bisogno e le aspettative dei pazienti e dei loro *caregivers*: grazie alla preziosa collaborazione dei Centri Clinici NEMO di Milano, Arezano e Messina è stato possibile realizzare e somministrare ai pazienti e ai loro familiari un questionario di analisi, volto a raccogliere vissuti, necessità ed aspettative in merito al tema. Dall'indagine è emerso come la **capacità di comunicare e di muoversi**, quali caratteristiche primarie per l'autonomia della persona, rappresentino i bisogni più

importanti che necessitano di essere soddisfatti dalla quasi totalità del campione intervistato.

Il tema delle tecnologie assistive ci ha permesso di confrontarci anche a livello internazionale durante una *Round Table* sul tema, promossa dall'*ALS Association* - l'Associazione americana delle persone con SLA - che ha visto la partecipazione di circa una decina di membri provenienti dal mondo della ricerca e dell'imprenditorialità.

Da questo lungo percorso di indagine e di confronto è emersa la consapevolezza dell'esistenza di **tecnologie cosiddette "mature"**, ossia tecnologie potenzialmente trasferibili alle necessità dei pazienti affetti da SLA, che possono costituire una risposta rapida e concreta al loro bisogno: si è quindi scelto di attrarre questo tipo di prodotti e servizi focalizzando l'investimento "nell'ultimo miglio"

di sviluppo della tecnologia.

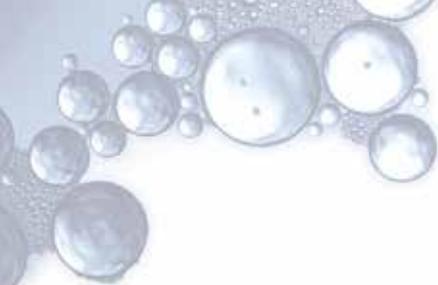
Per raggiungere questo obiettivo è stato fondamentale raggruppare differenti *expertise* con competenze nel settore tecnologico, nel campo clinico, capaci di analizzare il mercato di riferimento e garantire la fruizione dei prodotti/servizi alle persone con SLA: è stato quindi previsto, per la prima volta, un Bando destinato a finanziare un partenariato formato da **Enti di ricerca e Centri Clinici**, insieme a Enti profit, **aziende o Startup innovative a vocazione sociale**.

Alla *Call* tecnologica sono stati sottomessi un totale di **21 progetti**, equamente distribuiti tra le aree di Comunicazione (10 progetti) e Motricità (11 progetti), per una richiesta complessiva di **5.027.453,73 euro**.

Are di finanziamento	N° progetti sottomessi	Richiesta economica (euro)
Motricità	11	2.636.002,05
Comunicazione	10	2.391.451,68
<b>TOTALE</b>	<b>21</b>	<b>5.027.453,73</b>

Tab.4: Progetti sottomessi alla "2015 Ice Bucket Call for Assistive Technology Projects"





## LE ICE BUCKET CALLS

### I PROGETTI FINANZIATI

Come per ogni nostro Bando, anche i progetti delle "Ice Bucket Calls" sono stati selezionati attraverso un attento processo di valutazione in *peer-review*. Per ogni Call è stato definito un

Comitato Scientifico Internazionale, con membri scelti ad hoc tra esperti in ricerca clinica ed in tecnologia, i quali hanno valutato le *Full Proposal* in remoto e collegialmente durante due *Consensus Meeting* in presenza.

Dalle **54 proposte** pervenute complessivamente nelle due *Call*, sono stati selezionati **4 progetti destinatari del finanziamento**: 2 progetti nell'ambito della ricerca clinica e 2 di ricerca tecnologica (*per le schede scientifiche approfondite si veda il Cap. 6*).

### I PROGETTI DI RICERCA CLINICA VINCITORI DELLA CALL 2015

#### SCM-ALS

*Spinal cord metabolism in Amyotrophic Lateral Sclerosis*

#### PRINCIPAL INVESTIGATOR

Gianmario Sambuceti, Università degli Studi di Genova

#### Obiettivo

Il progetto si propone di approfondire le conoscenze relative all'alterazione del metabolismo neuronale nella SLA, in particolare per analizzare la compromissione del midollo spinale, ma anche per valutare l'efficacia dei trattamenti terapeutici oggi utilizzati o in fase di sperimentazione.

**Valore del progetto: 328.135,50 euro**

#### RAP-ALS

*Rapamycin treatment for Amyotrophic Lateral Sclerosis*

#### PRINCIPAL INVESTIGATOR

Jessica Mandrioli, Nuovo Ospedale Civile S. Agostino Estense di Modena

#### Obiettivo

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.

**Valore del progetto: 426.825,00 euro**

### I PROGETTI DI RICERCA TECNOLOGICA VINCITORI DELLA CALL 2015

#### ALLSpeak

*An Automatic Speech Recognition Android App for ALS patients*

#### PRINCIPAL INVESTIGATOR

Alberto Inuggi, Fondazione Istituto Italiano di Tecnologia di Genova

#### Obiettivo

ALLSpeak 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.

**Valore del progetto: 146.905,50 euro**

#### ECO-ALS

*Augmented Environment for Control in Amyotrophic Lateral Sclerosis*

#### PRINCIPAL INVESTIGATOR

Christian Lunetta, Centro Clinico NEMO di Fondazione Serena Onlus, Milano

#### Obiettivo

Il progetto ECO-ALS intende offrire ai pazienti affetti da SLA, in uno stadio di malattia con severo deficit dei movimenti, 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.

**Valore del progetto: 192.650,00 euro**





# Indagine sui bisogni e sull'uso degli ausili tecnologici nella Sclerosi Laterale Amiotrofica

## Finalità dell'indagine

L'offerta di ausili tecnologici e di supporto per la gestione della vita quotidiana alle persone affette da SLA è molto ampia e differenziata. Fino ad oggi però non si è mai valutato il livello di soddisfazione di tali dispositivi da parte degli stessi pazienti e dei loro *caregiver*, anch'essi in prima linea nell'utilizzo di *device* assistivi.

In collaborazione con i Centri Clinici NEMO di Milano, Arezano e Messina ed in sinergia con la Commissione medico scientifica di AISLA Onlus, abbiamo messo a punto uno strumento di indagine per mappare gli ausili maggiormente utilizzati, fotografando altresì il livello di in/soddisfazione rispetto al loro uso. L'identificazione di "unmet needs" ha consentito di focalizzare l'investimento del Bando "2015 Ice Bucket Call for Assistive Technology Projects" nel rispondere ai bisogni più urgenti dei pazienti e dei loro *caregiver*.

## Struttura del questionario

Il questionario, somministrato a 92 pazienti e 83 *caregiver* tra aprile e settembre 2015, è stato strutturato per analizzare le seguenti quattro aree di indagine:

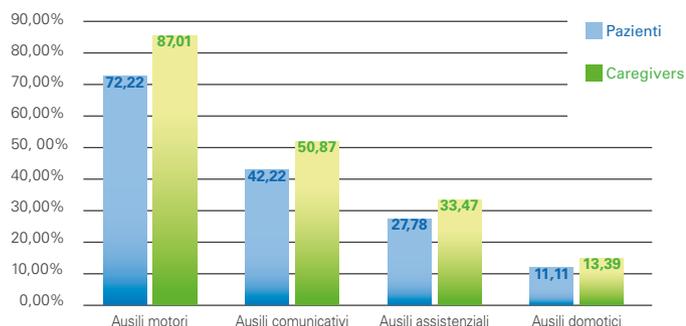
- › **ausili motori**
- › **ausili comunicativi**
- › **ausili assistenziali e di telesorveglianza**
- › **ausili domestici**

Per ciascuna area è stato chiesto il grado di autonomia nella gestione dell'ausilio da parte dei pazienti e dei loro *caregiver*, il loro livello di soddisfazione e gli eventuali bisogni non ancora colmati dal *device* stesso. Il questionario ha previsto una sezione con domande sulla storia clinica del paziente, per capire la correlazione tra l'utilizzo di determinati ausili e la progressione della malattia. Questo strumento ha permesso inoltre di monitorare il livello di confidenza di pazienti e *caregiver* rispetto all'utilizzo della tecnologia, con l'obiettivo di individuare le eventuali problematiche nei *device* già esistenti.

## Risultati del questionario

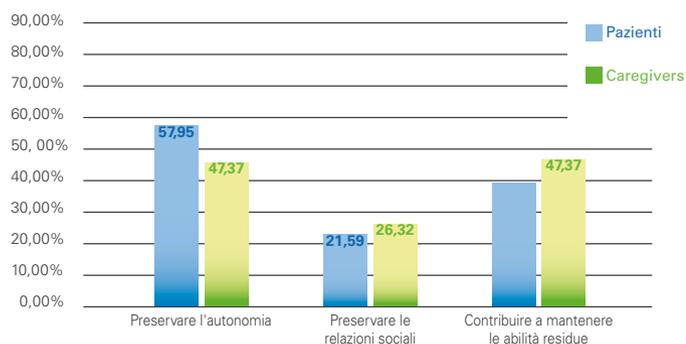
L'indagine ha evidenziato una richiesta urgente, nel migliorare le risposte degli ausili per la gestione di bisogni primari, quali l'autonomia motoria e comunicativa. Di particolare interesse è il fatto che il bisogno di mantenere un eloquio comprensibile emerga anche da pazienti con una capacità conservata di elocuzione: la necessità di comunicare, in questo caso, viene percepita come "paura" di perdere questa funzionalità. In uno stato di compromissione fisica è infatti vitale la capacità di potersi esprimere.

Fig. 9:  
**Quale categoria di ausili è oggi indispensabile per i pazienti e i loro caregiver?**



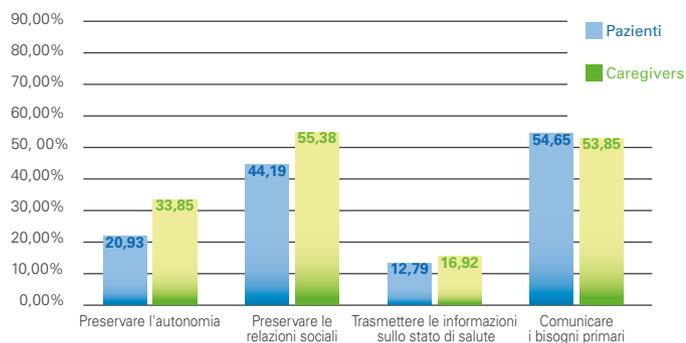
Dalla figura emerge come la categoria di ausili motori sia considerata per i soggetti intervistati indispensabile (72,22% pazienti; 87,01% *caregiver*), a seguire sono identificati gli ausili comunicativi (42,22% pazienti; 50,87% *caregiver*), compaiono poi quelli di telesorveglianza e, infine, quelli domotici.

Fig. 10:  
**Qual è lo scopo/la funzione principale degli ausili motori?**



Per la maggior parte dei pazienti e dei *caregiver* gli ausili motori devono aiutare a mantenere l'autonomia del paziente e le sue funzioni residue.

Fig. 11:  
**Qual è lo scopo/la funzione principale degli ausili comunicativi?**



Per la maggior parte dei pazienti e dei *caregiver* gli ausili devono aiutare il paziente a comunicare i bisogni primari e a preservare le sue relazioni sociali.

# Pilot Grant e i Full Grant AriSLA: un'analisi comparativa dei progetti finanziati

I principi di fondo dei Bandi AriSLA sono rappresentati dall'innovazione e dalla priorità rispetto allo stato dell'arte della ricerca, nonché dall'elevato interesse scientifico dei progetti e dal forte impatto degli stessi sulla comprensione, sulla diagnosi e sul trattamento della malattia, oltre che dalla potenziale trasferibilità e applicabilità dei risultati nella pratica clinica. **A partire da questi obiettivi e cercando di dare nuova linfa alla ricerca sulla SLA, dal 2010 al 2014 abbiamo distinto il finanziamento in due tipi di progetti: Full Grant e Pilot Grant.**

I primi rappresentano progetti di ricerca con solido *background* e forte disponibilità di dati preliminari, i secondi sono progetti con ipotesi di ricerca altamente originali e innovative, attraverso i quali è possibile consolidare dati preliminari per successivi finanziamenti su ampia scala.

Le differenze sostanziali nella progettualità dei due tipi di *Grant* si rispecchiano, inoltre, nelle caratteristiche formali specifiche delle due tipologie di proposte. I *Full Grant* hanno una durata massima di 36 mesi e un *budget* suggerito di 300.000 euro; viene inoltre incoraggiata la partecipazione in *partnership*. Al contrario i *Pilot Grant* sono progetti presentati da un singolo proponente, della durata massima di 12 mesi, con una richiesta di contributo non superiore ai 60.000 euro.

Per incoraggiare la partecipazione di giovani ricercatori, i *Pilot Grant* prevedono anche la possibilità di richiedere la remunerazione del Responsabile Scientifico, nel caso in cui egli non abbia una posizione strutturata e abbia meno di 40 anni.

L'analisi ed il monitoraggio effettuati sui *Pilot Grant* vincitori dei nostri Bandi rilevano indicatori di qualità che confermano la bontà di questa strategia di finanziamento. In particolare, i progetti dimostrano di avere:

- Buon livello di **pubblicazione dei risultati**
- Tasso di successo **promettente per poter accedere a finanziamenti su vasta scala**
- Buone **potenzialità in termini di valorizzazione dei risultati**

**La formula del *Pilot Grant* rappresenta anche una buona opportunità per i giovani ricercatori e per i ricercatori che provengono da ambiti di ricerca diversi dalla SLA.**

	Full Grant	Pilot Grant
<b>N° progetti finanziati</b>	25	29
<b>Età dei Responsabili Scientifici (PI)</b>	Il 100% dei PI ha più di 40 anni	Il 40% dei PI ha meno di 40 anni
<b>Presenza di ricercatrici donne (PI)</b>	Il 40% dei Responsabili Scientifici di progetto sono donne	Il 52% dei Responsabili Scientifici di progetto sono donne
<b>Area di ricerca del PI</b>	Il 90% dei PI ha esperienza nel campo della SLA Il 10% dei PI ha esperienza in aree diverse, tra le quali immunologia, genetica, biologia molecolare, farmacologia	Il 50% dei PI proviene da differenti aree di ricerca: immunologia, chimica, biologia molecolare, biochimica, biofisica, farmacologia, neurodegenerazione, elettrofisiologia
<b>N. pubblicazioni del PI al momento della sottomissione</b>	L' 80% dei PI ha più di 60 pubblicazioni	Il 41% dei PI ha meno di 30 pubblicazioni
<b>N° articoli pubblicati dai gruppi di ricerca</b>	57	17
<b>Innovatività dei risultati (in termini di identificazione di nuovi approcci diagnostici o terapeutici)</b>	9 progetti monitorati dal TTO di AriSLA	11 progetti monitorati dal TTO di AriSLA
<b>Richieste di proroga rispetto ai tempi previsti dalla Call</b>	Il 58% dei progetti ha chiesto una proroga di circa 7 mesi	L'82% dei progetti ha chiesto una proroga di circa 4 mesi
<b>Seconda sottomissione a Bandi AriSLA</b>	Il 20% dei PI finanziati ha chiesto un secondo finanziamento: tutti sono stati finanziati	Il 41% dei PI finanziati ha chiesto un finanziamento come FG: il 14% è stato finanziato
<b>Richieste di altri finanziamenti per la prosecuzione del Grant AriSLA</b>	Il 30% dei PI ha richiesto finanziamenti ad altri Enti: tutti sono stati approvati	Il 35% dei PI ha richiesto finanziamenti ad altri Enti: il 33% è stato approvato (4 sono ancora in fase di valutazione)

Tab. 5: Sintesi delle caratteristiche dei Full e dei Pilot Grant finanziati con le Call AriSLA (2009-2014)

## 2.3 La nuova Policy AriSLA sulla proprietà intellettuale

Per garantire ai pazienti la fruibilità dei nuovi approcci di diagnosi e di cura occorre sviluppare un **“modello di ricerca collaborativo”** che sia capace di coinvolgere, tra gli *stakeholder* principali, le Istituzioni, gli Enti non profit, gli Enti di ricerca e le aziende farmaceutiche: tale modello, infatti, è l'unico in grado di assicurare le competenze e le risorse economiche necessarie per raggiungere in tempi brevi ed in modo efficace questo obiettivo.

In questo contesto si inserisce il **trasferimento tecnologico**, cioè il processo attraverso il quale tecnologie, prototipi e servizi, inizialmente messi a punto in laboratori di ricerca, vengono resi accessibili per poter essere ulteriormente sviluppati, con l'intento di creare nuovi prodotti.

**La proprietà intellettuale**, ossia quell'insieme di principi giuridici che mira a tutelare i frutti dell'invenzione, è parte vitale del trasferimento tecnologico anche nel campo delle scienze della vita. Tale processo si integra nelle finalità istituzionali di Fondazione AriSLA che, nell'ultimo biennio, ha messo in atto strumenti e processi orientati ad identificare e a dare valore ai risultati che vengono generati dai progetti finanziati.

Tutto ciò al fine di sostenere in modo organico la ricerca di eccellenza ed “aggredire” in modo efficace la malattia.

**L'analisi dei progetti finanziati** da AriSLA dal 2009 al 2015, secondo questa nuova chiave di lettura, fa emergere un quadro positivo, sia dal punto di vista dell'impatto generato dalle pubblicazioni scientifiche dei risultati, sia nei termini dell'identificazione di nuove modalità terapeutiche e di test predittivi/prognostici di malattia: infatti, trasversalmente a tutte le aree di ricerca, **ben 9 progetti Full Grant e 11 Pilot Grant presentano aspetti di innovatività.**

A partire da questa riflessione, AriSLA ha maturato in questi anni la strategia con cui intende perseguire la valorizzazione dei risultati della ricerca: oltre alla creazione di un ufficio per il Trasferimento Tecnologico, **nel 2015 abbiamo introdotto una “Policy sulla gestione della proprietà intellettuale” che pone la Fondazione in un nuovo ruolo di “facilitatore” nel processo di valorizzazione dei risultati scientifici.**

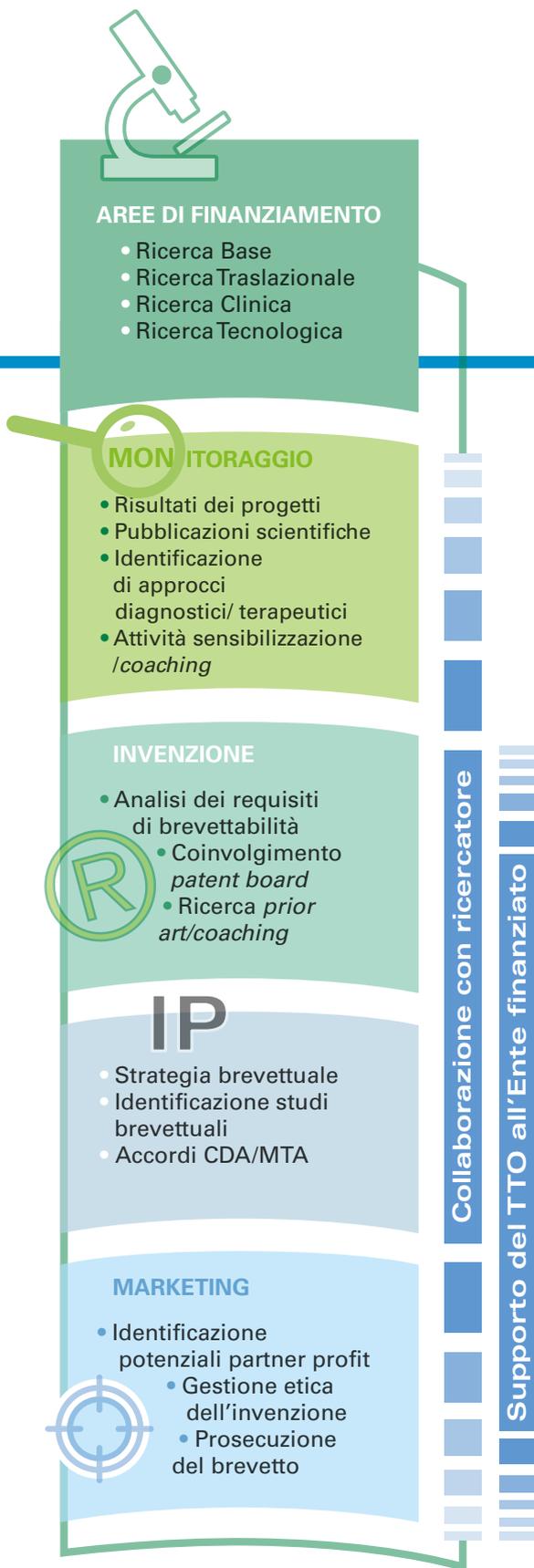
**La nuova Policy AriSLA** prevede che la Fondazione supporti i ricercatori finanziati e gli Uffici

di Trasferimento Tecnologico dei loro Enti di ricerca, a partire dalla valutazione della brevettabilità della potenziale invenzione, per proseguire durante tutto il processo di deposito della domanda di brevetto, fino alla generazione di materiale informativo sull'invenzione protetta da presentare ad aziende del settore. È inoltre prevista la possibilità che la Fondazione possa prendere in carico la gestione della proprietà intellettuale, qualora l'Ente non possa procedere alla valorizzazione dell'invenzione.

**Attività collaterali, ma che sono alla base della messa in atto della Policy AriSLA, sono il monitoraggio dei progetti di ricerca e delle divulgazioni dei risultati:** nel primo caso abbiamo l'opportunità di seguire da vicino i progressi della ricerca ed individuare già nelle fasi iniziali la presenza di potenziali nuove invenzioni; in questi momenti viene anche svolta un'attività di sensibilizzazione e *coaching* verso i ricercatori finanziati in merito agli aspetti gestionali della brevettazione. Nel secondo caso, l'osservazione costante delle divulgazioni scientifiche ci permette altresì di identificare aspetti di valorizzazione dei risultati e di intraprendere attività mirate: la gestione delle divulga-

zioni risulta essere perfettamente compatibile con il percorso di protezione dell'invenzione, in quanto la pubblicazione dei *papers* e la sottomissione della domanda di brevetto hanno tempi e finalità diverse. In tal senso, l'importanza del monitoraggio effettuato nei tempi corretti permette che nessuna occasione di valorizzazione possa essere sprecata.

Con la nuova *Policy* sulla proprietà intellettuale vogliamo giocare un ruolo proattivo e assicurare alle invenzioni generate dai finanziamenti erogati la migliore opportunità di diventare un prodotto o un servizio, di cui i pazienti e le loro famiglie potranno direttamente beneficiare.





1° SIMPOSIO

Nazionale **SLA**



LA RICERCA CHE COMUNICIAMO



# 3.1 Gli strumenti di comunicazione istituzionale

Adottiamo più linguaggi per trasferire un unico messaggio:  
“Insieme possiamo costruire un futuro senza SLA!”

INSIEME PER  
UN FUTURO  
SENZA SLA

La promozione della ricerca che ogni giorno sosteniamo rappresenta una delle priorità sulle quali si fonda la nostra azione: far comprendere il lavoro dei ricercatori non è solo un impegno verso tutti coloro che seguono l'attività di AriSLA, ma è innanzitutto un'opportunità concreta per aggiornare sui progressi della ricerca in ambito SLA e contribuire a costruire una cultura dell'eccellenza e del merito scientifico, quale unica risposta per "aggredire" in modo efficace la malattia. Il nostro modello di promozione della ricerca si avvale di diversi strumenti e canali di comunicazione, attraverso i quali raggiungere i molteplici *target* a cui ci rivolgiamo: ricercatori, pazienti, sostenitori e Istituzioni.

## IL SITO *ALScience* PER INFORMARE SUGLI SVILUPPI DELLA RICERCA SCIENTIFICA

Il portale **www.alscience.it** è dal 2010 lo strumento con il quale AriSLA si rivolge alla comunità scientifica che si occupa di ricerca nel campo delle malattie neurodegenerative, con un *focus* particolare in ambito SLA.

L'obiettivo della piattaforma è quello di ottimizzare i tempi e gli sforzi dei ricercatori, fornendo loro

le informazioni aggiornate e ben organizzate sulle nuove scoperte, sulle risorse disponibili e sulle opportunità di sostegno alla ricerca: il sito si presenta in inglese, avendo come riferimento anche la comunità scientifica internazionale.

Dal sito è possibile accedere agli strumenti che mettiamo a disposizione per supportare il lavoro dei

ricercatori, prendere visione delle presentazioni integrali dei seminari di formazione da noi promossi e del calendario degli appuntamenti scientifici; raccogliere infine gli aggiornamenti sui temi pubblicati di particolare rilevanza per lo sviluppo della ricerca sulla malattia.



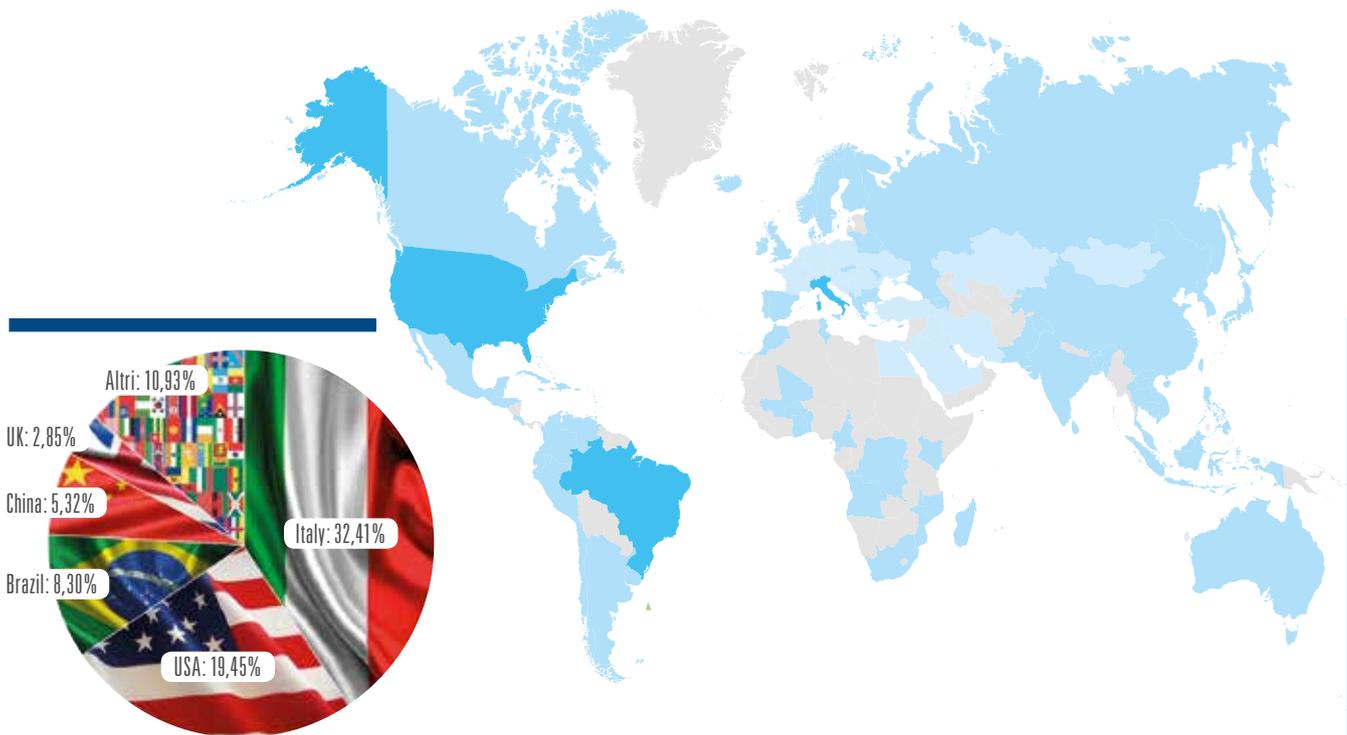


Fig. 1: Distribuzione degli utenti che hanno utilizzato il sito ALScience nel 2015

**Le visite al portale sono state nel 2015 oltre 3.000, provenienti da quasi tutti i Paesi del Mondo, con un incremento dei visitatori dagli Stati Uniti, dal Brasile e dalla Cina rispetto all'anno precedente.**

## IL SITO ISTITUZIONALE WWW.ARISLA.ORG PER INFORMARE SULLE NOSTRE ATTIVITÀ

Con il sito istituzionale raggiungiamo tutti coloro che seguono e sostengono il nostro lavoro, dando spazio non solo ai progetti finanziati ma a tutte le attività che mettiamo in campo per supportare il finanziamento della ricerca scientifica: dai servizi per i ricercatori, fino agli eventi di sen-

sibilizzazione e di raccolta fondi. Il sito istituzionale rappresenta altresì lo strumento attraverso il quale AriSLA può rendicontare in modo trasparente le proprie strategie di finanziamento, gli investimenti in ricerca e gli obiettivi che intende raggiungere. Infine, il sito apre ogni anno la

sezione per la presentazione ai ricercatori della *Call for Projects* e per l'iscrizione al Convegno scientifico annuale.

**Nel primo anno di pubblicazione il sito AriSLA ha visto un numero medio di 2.000 visitatori al mese.**





Per un futuro  
senza SLA



### LE NEWSLETTER PERIODICHE PER AGGIORNARE CHI CI SEGUE

La *newsletter* di AriSLA rappresenta il “bollettino online di informazione e aggiornamento” sulla vita della Fondazione. Queste le aree tematiche che la caratterizzano: gli aggiornamenti sulla ricerca finanziata, la promozione delle iniziative di sensibilizzazione e raccolta fondi, la diffusione degli appuntamenti di formazione promossi da AriSLA. **Nel 2015 la *newsletter* è stata inviata a cadenza mensile, raggiungendo oltre 1.500 iscritti.**

### I SOCIAL NETWORK PER ESSERE PRESENTI “#OGNIGIORNO”

Dal 2014 siamo attivi anche con un nostro profilo istituzionale sui maggiori *social network*: Facebook, Twitter, Instagram e Google plus. In questo biennio di attività in rete abbiamo implementato una strategia di comunicazione finalizzata a posizionarci come punto di riferimento autorevole per la ricerca scientifica sulla SLA, non solo informando sulla ricerca da noi finanziata, ma partecipando come referente italiano alle maggiori campagne internazionali per la sensibilizzazione sulla malattia. Crediamo sia fondamentale ed indispensabile continuare a comunicare sul web, soprattutto in una realtà che vede l'attenzione dell'utente spostarsi progressivamente dalla carta stampata alla rete internet per il reperimento di notizie e per la partecipazione

al confronto, in un'agorà virtuale condivisa. In questo senso le piattaforme *social* Twitter e Facebook costituiscono un canale privilegiato per dare visibilità alle attività della Fondazione presso le Istituzioni e i principali organi di informazione, accreditandola come principale organismo in Italia e nel contesto europeo ad occuparsi esclusivamente di ricerca scientifica sulla SLA. Grazie anche alla consulenza dell'agenzia di comunicazione MABq s.r.l. e di Reset Group s.r.l., il 2015 ha visto un significativo incremento delle persone che fanno parte della nostra *community*.



3.244

sono i *fan* che seguono  
AriSLA su Facebook, con un

**incremento del 54% rispetto all'anno precedente.** I “Mi piace” sono stati posizionati in particolare nelle due maggiori campagne di sensibilizzazione e raccolta fondi attivate dalla Fondazione: il 5xMille e la prima campagna con numero solidale promossa nel novembre 2015. I *fan* della pagina Facebook risultano essere in prevalenza donne di età compresa tra i 25 e i 54 anni. La provenienza del pubblico *social* è quasi totalmente italiana. La città dove si registra il maggior numero di iscritti alla pagina è Milano. I *post* più visti fanno riferimento soprattutto agli aggiornamenti sulla ricerca scientifica: le persone affette da SLA ed i loro familiari in particolare seguono assiduamente la nostra pagina, chiedendo con forza e puntualità di essere aggiornati sul tema.

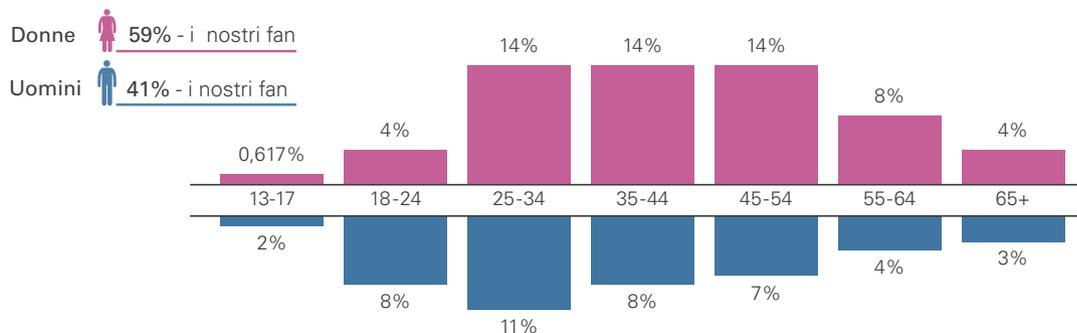


Fig. 2: Distribuzione per età e genere dei fan a cui piace la pagina Facebook di AriSLA

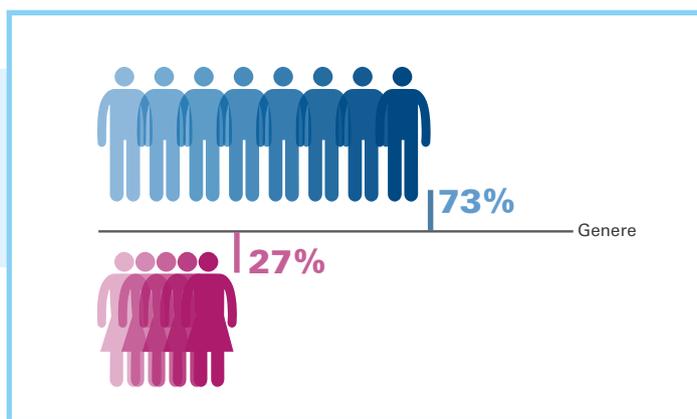


**1.600**

**sono i follower che si contano sulla pagina Twitter di AriSLA.** Il profilo è costantemente aggiornato e vede mediamente 35 nuovi follower al mese. Come per

Facebook, i periodi in cui abbiamo acquisito il maggior numero di sostenitori sono stati in corrispondenza delle campagne di sensibilizzazione e raccolta fondi:

5xMille, numero solidale e promozione del libro "Lo sguardo e la speranza" del Presidente Melazzini.



Il pubblico che segue il profilo Twitter, a differenza di quello Facebook, è prevalentemente maschile, la provenienza è per la maggior parte italiana.

Fig. 3: La distribuzione per genere dei follower di Fondazione AriSLA

# La partecipazione alle "campagne social" internazionali

## CAMPAGNA "GIORNO PER GIORNO MANO NELLA MANO"

Giornata Mondiale delle Malattie Rare (*Rare Disease Day - 28 Febbraio 2015*).

La giornata nasce nel 2008 come evento internazionale di sensibilizzazione e informazione: oggi rappresenta il più importante appuntamento per i pazienti rari di tutto il mondo, per i medici, gli operatori e i familiari. Anche AriSLA si è unita alla campagna, dando il suo contributo con informazioni sulla SLA e con un videomessaggio del suo Presidente Mario Melazzini.



## CAMPAGNA #ALSMNDWithoutBorders

"SLA GLOBAL DAY", Giornata mondiale dedicata alle persone con SLA e promossa ogni anno dall'*International Alliance of ALS/MND Associations*, la Federazione Internazionale delle Associazioni che si occupano di SLA e delle altre malattie del motoneurone (*21 Giugno 2015*). Oltre 30 Paesi in tutto il mondo si attivano ogni anno dal 1997, nel giorno del solstizio d'estate, per affermare l'importanza di sostenere la ricerca. Il tema dell'edizione 2015 è stato "SLA senza frontiere": l'obiettivo è stato quello di mostrare al mondo che la lotta contro la SLA è e deve essere una lotta globale, tutti possono parteciparvi, ma solo insieme è possibile superare i confini e vincere la sfida!



# MEETmeTONIGHT

## FACCIA A FACCIA CON LA RICERCA

25/26 settembre 2015 – Milano



“Niente nella vita va temuto, dev'essere solamente compreso.  
Ora è tempo di comprendere di più, così possiamo temere di meno.” (Marie Curie, scienziata, 1867-1934)

### CAMPAGNA “FACCIA A FACCIA CON LA RICERCA”

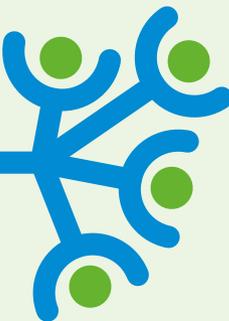
Iniziativa europea della Notte dei Ricercatori (25/26 Settembre 2015). I nostri ricercatori finanziati con le Call AriSLA si sono messi in gioco per lanciare il loro messaggio di impegno ed entusiasmo nella ricerca, unendosi alla comunità scientifica europea.

Fondazione AriSLA è stata presente anche all'appuntamento milanese dei “Giardini Indro Montanelli” di via Palestro: preziosa occasione per informare sulle attività di ricerca e sensibilizzare i 50.000 visitatori che sono intervenuti nei due giorni di manifestazione.



# 1° SIMPOSIO

## Nazionale SLA



12/13/14 novembre 2015  
Napoli, Città della Scienza



### LE RAGIONI DI UN SIMPOSIO SULLA SLA IN ITALIA

Il nostro modello di intervento ci vede da sempre al fianco di AISLA Onlus - nostro Socio Fondatore e presente come Associazione dei pazienti da oltre trent'anni su tutto il territorio nazionale - con la quale abbiamo voluto dare avvio ad un appuntamento periodico, che dia testimonianza delle azioni che AISLA ed AriSLA mettono in campo per "aggredire" la malattia, attraverso una sinergia concreta tra ricerca scientifica, assistenza e presa in carico del paziente.

La prima edizione del Simposio ha registrato ogni giorno 250 presenze e **15.000 persone** - tra ricercatori e pazienti - collegate in diretta *streaming* nei tre giorni di *meeting*.

I lavori hanno visto il contributo di alcuni tra i maggiori esperti internazionali in ambito SLA, intervenuti al fianco dei ricercatori italiani e dei migliori medici in questo ambito, per aggiornare e confrontarsi su quanto si sta facendo oggi per combattere la malattia a tutto tondo e quali strategie si stanno pensando per il futuro.



Il programma delle giornate è stato espressione della sinergia tra AISLA Onlus e AriSLA: nella prima giornata sono stati discussi e presentati i risultati della ricerca di base, con un *focus* in particolare sui progetti finanziati da AriSLA giunti a termine; la seconda giornata ha visto una sessione congiunta tra i due Enti, nella quale si sono alternate le relazioni dei ricercatori sostenuti da AriSLA con quelle dei medici dell'Associazione; la terza giornata, infine, è stata dedicata al tema dell'assistenza e della presa in carico secondo il modello di AISLA Onlus, con la sperimentazione di una sessione interattiva gestita degli esperti del Centro di Ascolto.

Grazie alle sollecitazioni ricevute dalla comunità scientifica e dai pazienti, l'esperienza del Simposio nazionale diventerà un appuntamento biennale, occasione importante per "fare insieme il punto", per trovare risposte e fornire informazioni, a partire da una visione integrata della malattia e delle persone che vi convivono.

## IL PROGRAMMA DEI LAVORI

### 1ª GIORNATA

I lavori della prima giornata del Simposio hanno avuto come filo conduttore la ricerca e lo studio di nuovi meccanismi coinvolti nell'insorgenza della malattia, al fine di identificare nuove strategie terapeutiche.

Il Simposio si è aperto con la *Lecture* di **Piera Pasinelli**, membro dell'*Advisory Board* di Fondazione AriSLA, Direttore Scientifico del Robert Packard Center for ALS Research at Johns Hopkins (Baltimore, MD, USA) e Professore di Biochimica e Biologia Molecolare (Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA, USA). La Prof.ssa Pasinelli ha introdotto il concetto di farmacoresistenza, ossia la riduzione dell'efficacia di un farmaco nel trattamento della malattia o nella cura dei sintomi, come possibile causa della limitata efficacia degli agenti farmacologici proposti per il trattamento della SLA. Il trattamento cronico con inibitori delle proteine che mediano il fenomeno della farmacoresistenza è in grado di aumentare la penetrazione del riluzolo nel sistema nervoso centrale, di rallentare la progressione della malattia ed estendere in maniera significativa la sopravvivenza del modello murino.



I lavori sono proseguiti con la presentazione dei risultati finali dei progetti di ricerca finanziati da Fondazione AriSLA e giunti a termine. Durante la sessione mattutina i ricercatori **Francisco Baralle**, dell'ICGEB di Trieste, **Angelo Poletti**, dell'Università degli Studi di Milano e **Maria Teresa Carri**, della Fondazione Santa Lucia di Roma, rispettivamente coordinatori dei progetti TARMA, ALS\_HSPB8 e OligoALS, hanno mostrato tre differenti approcci orientati allo studio dei meccanismi alla base della formazione degli aggregati proteici intracellulari, presenti all'interno dei motoneuroni dei pazienti affetti da SLA, e all'analisi delle strategie in grado di impedirne la formazione.



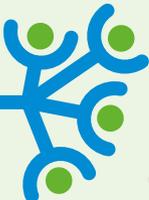
Sempre in un'ottica traslazionale, i progetti presentati nella sessione pomeridiana hanno affrontato da diversi punti di vista la modulazione di meccanismi cellulari innescati dalla malattia, con l'intento di individuare *target* terapeutici efficaci per la cura della SLA. I primi due interventi - il progetto MesALS, coordinato da **Debora Giunti** dell'Università degli Studi di Genova e lo studio EXOSLA, coordinato da **Francesca Properzi** dell'Istituto Superiore della Sanità, si sono concentrati sul ruolo svolto dagli esosomi, ossia piccole vescicole che trasportano segnali molecolari e implicate nella "comunicazione" tra cellule.

A seguire, sono stati presentati gli interventi di **Alessandro Bertoli** dell'Università degli Studi di Padova e di **Angela Messina** dell'Università degli Studi di Catania, i quali si sono focalizzati sulle alterazioni del metabolismo dello ione Calcio ( $Ca^{2+}$ ), uno dei più importanti messaggeri cellulari, che conducono a tossicità cellulare e alla morte dei motoneuroni.



# 1° SIMPOSIO

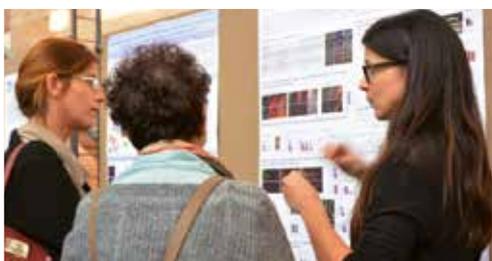
Nazionale **SLA**



## LA SESSIONE POSTER IN COLLABORAZIONE CON FONDAZIONE BRACCO

Durante la prima giornata del Simposio i giovani ricercatori sono stati protagonisti della sessione poster relativa ai progetti beneficiari di un *Grant* AriSLA ancora in corso.

I poster sono stati valutati da una giuria composta dai membri dell'*Advisory Board* di AriSLA, la quale ha selezionato i cinque lavori più meritevoli, sulla base della qualità della ricerca presentata, della capacità di esposizione e dei progressi raggiunti.



I ricercatori vincitori del premio:

- ▶ **Federica Agosta** - Ospedale San Raffaele di Milano - progetto MacLearnALS
- ▶ **Filippo Geraci** - CNR Pisa - progetto RepeatALS
- ▶ **Alessia Mirra** - CNR Roma - progetto FUSMALS
- ▶ **Chiara Parisi** - CNR Roma - progetto MAMMALS
- ▶ **Giuseppe Pignataro** - Università degli Studi di Napoli, "Federico II" - progetto CONSLA



Grazie al sostegno di Fondazione Bracco, ai cinque ricercatori selezionati è stato consegnato il premio studio "Giovani per la ricerca", dal valore di 1000 euro ciascuno. I vincitori sono stati inseriti nell'ambito del "Progetto Diventerò": iniziativa pluriennale della Fondazione volta ad accompagnare i giovani di talento nel loro iter formativo e professionale.

## 2° GIORNATA

La seconda giornata del 1° Simposio SLA ha previsto una sessione congiunta AISLA Onlus e AriSLA, nella quale si sono affrontati i temi legati alla patogenesi e ai fattori di rischio della malattia, nonché alla gestione e al trattamento della persona con SLA.



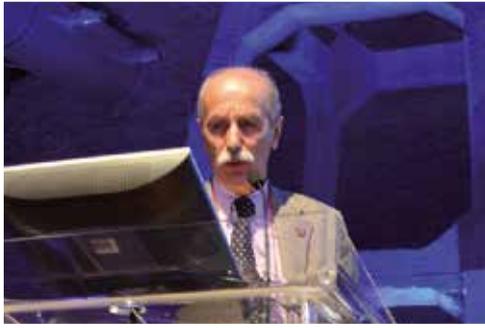
I lavori si sono aperti con la *Lecture* di **Stanley H. Appel**, membro dell'*Advisory Board* di Fondazione AriSLA, Co-Direttore al Houston Methodist Neurological Institute, Huston, TX, USA, che ha aggiornato i presenti e la comunità scientifica in merito agli avanzamenti della sua ricerca sul tema della neuroinfiammazione nella SLA. In particolare sono stati discussi i risultati del *Trial* di fase II da poco terminato, che ha valutato la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia preliminare di un nuovo modulatore del processo infiammatorio (NP001) nel rallentare la progressione della SLA.



Rimanendo nello stesso filone di ricerca, **Caterina Bendotti**, dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" di Milano, ha presentato i risultati del progetto IMMUNALS, focalizzato sullo studio del ruolo assunto da componenti del sistema infiammatorio nella vitalità dei motoneuroni e sulla loro modulazione in senso neuroprotettivo.

La sessione mattutina è continuata con due interventi dedicati alle nuove acquisizioni legate alla ricerca genetica sulla SLA, con le presentazioni di **Nicola Ticozzi** e **Vincenzo Silani**, Centro "Dino Ferrari", Università degli Studi di Milano, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano. Il Prof. Silani, coordinatore del progetto NOVALS, ha mostrato i risultati ottenuti dall'analisi della parte codificante del genoma di pazienti SLA, che ha portato all'identificazione di un nuovo gene associato alla SLA, TUBA4 $\alpha$ , codificante per una proteina dei microtubuli, responsabili del transito di organuli e vescicole all'interno della cellula.





L'epidemiologia della SLA, ossia lo studio della distribuzione e della frequenza della malattia nella popolazione, è stato al centro degli interventi di **Ettore Beghi**, Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri"

di Milano, e di **Adriano Chiò** dell'Università degli Studi di Torino, i quali hanno analizzato il ruolo dei fattori di rischio ambientali nell'insorgenza della patologia. In particolare il Prof. Chiò ha presentato i risultati finali del progetto SARDINIANS, il cui scopo è stato quello di identificare nuovi geni coinvolti nella patogenesi della SLA, eseguendo uno studio di associazione dei casi SLA in Sardegna, che ha portato all'identificazione di MATR3, un nuovo gene coinvolto nell'insorgenza della malattia. Infine, l'intervento di **Stefania Corti**, dell'Università degli Studi di Milano, IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, ha introdotto la questione relativa all'utilizzo di modelli affidabili di malattia per lo studio dei meccanismi patogenetici della SLA e all'identificazione di nuovi *target* terapeutici. La discussione si è focalizzata sull'utilizzo delle Cellule Staminali Pluripotenti Indotte (iPSC), quale strumento per lo sviluppo e lo *screening* di nuove terapie.





La sessione pomeridiana della seconda giornata si è aperta con tre interventi che hanno posto il *focus* sulla necessità di identificare biomarcatori specifici e affidabili di malattia. **Francesca Trojsi**, Seconda Università degli Studi di Napoli, ha parlato dei progressi ottenuti dal suo gruppo di ricerca in merito agli studi di *neuro-imaging* strutturale e funzionale; **Isabella Simone**, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", ha presentato le potenzialità e i limiti dei biomarcatori (neurofilamento leggero e NAA) ottenuti da sangue periferico e Fluido Cerebro Spinale (CSF). **Andrea Calvo**, Università degli Studi di Torino, è intervenuto presentando gli indicatori clinici che possono essere utilizzati per valutare e studiare il decorso della malattia.



La seconda giornata si è conclusa con la presentazione dei *Trial* clinici sulla SLA da parte di **Gabriele Mora**, Fondazione Salvatore Maugeri IRCCS, Istituto Scientifico di Milano. Il Dott. Mora ha presentato una carrellata degli studi clinici in corso e in fase di avvio nel prossimo futuro, con un approfondimento in merito a quelli che utilizzano cellule staminali. Sono stati inoltre presentati i risultati dello studio multicentrico CANALS, coordinato da **Giancarlo Comi** dell'Ospedale San Raffaele di Milano. L'obiettivo dello studio è stato quello di analizzare il profilo di sicurezza, tollerabilità ed efficacia di un derivato di Cannabis Sativa in pazienti affetti da spasticità secondaria a malattia del motoneurone. La seconda giornata si è conclusa con l'intervento di **Christian Lunetta**, NEuroMuscular Omnicentre (NEMO), Fondazione Serena Onlus di Milano, in merito al tema del supporto ventilatorio e nutrizionale nella SLA.



### 3° GIORNATA

La terza ed ultima giornata è stata dedicata ai temi dell'assistenza e della presa in carico delle persone con SLA, con il prezioso contributo degli **esperti del Centro di Ascolto di AISLA Onlus** - una équipe multidisciplinare di specialisti che affrontano in modo integrato le problematiche di chi vive con la malattia - i quali hanno accompagnato i partecipanti in una sessione interattiva per la costruzione del percorso di presa in carico socio-assistenziale. Durante la sessione sono stati presentati tre casi reali ad alta complessità clinica e sociale, scelti tra quelli che l'Associazione affronta realmente nell'incontrare ogni giorno

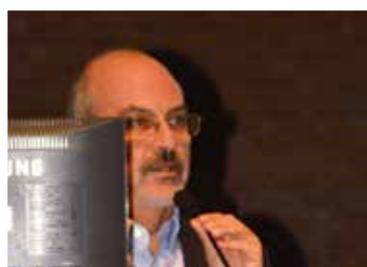
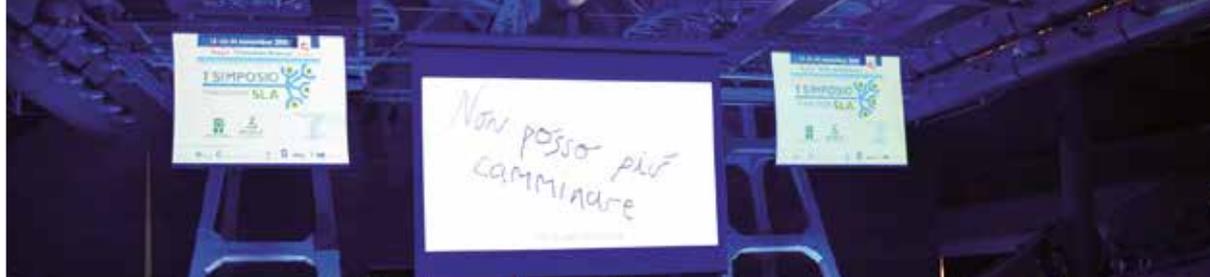
le necessità e le esigenze della comunità delle persone con SLA. Con il supporto degli esperti, coordinati da **Stefania Bastianello**, gli operatori e i pazienti presenti in sala e via *streaming* hanno discusso i tre casi, giungendo alla formulazione del progetto assistenziale per ciascuno di essi.





# Gli scatti delle giornate





**Grazie alle Istituzioni e agli Enti**  
che hanno creduto in questo progetto  
ambizioso



Unione Europea



La tua  
**Campania**  
cresce in  
**Europa**



**Grazie alle aziende**  
che hanno investito in una sinergia virtuosa  
tra profit e non profit



## 3.2 L'ufficio stampa

Il 2015 è stato un anno molto positivo per la nostra attività di comunicazione, caratterizzato non solo da un forte incremento delle pubblicazioni - con una media di circa due uscite al giorno a fronte di 26 comunicati stampa lanciati - ma è stato soprattutto contraddistinto dalla trasversalità dei messaggi comunicati e ripresi. Questi indicatori quantitativi e qualitativi testimoniano la crescente attenzione da parte dell'opinione pubblica e dei principali *mass media* nazionali verso AriSLA e la ricerca scientifica sulla SLA.

La nostra strategia di comunicazione per il 2015 ha fatto leva su **quattro concept principali**, che trovano conferma nell'analisi dei temi affrontati dagli articoli e dai servizi giornalistici.

In linea con la nostra missione, ci siamo impegnati ad **aggiornare costantemente l'opinione pubblica** sui progressi e sui risultati scientifici raggiunti dai progetti di ricerca finanziati (il 39% delle uscite complessive affronta queste tematiche).

Evidenziamo in particolare la comunicazione dell'identificazione del nuovo gene TBK1, coinvolto nell'esordio e nella progressione della SLA, nell'ambito dei progetti EXOMEFALS e NOVALS finanziati da Fondazione AriSLA e coordi-

nati da Vincenzo Silani (IRCCS Istituto Auxologico Italiano di Milano): la scoperta è stata pubblicata sulla prestigiosa rivista *Science*. Il 2015, in particolare, è stato un anno 'speciale' sul fronte della diffusione scientifica: insieme ad AISLA Onlus, infatti, abbiamo dato vita al 1° Simposio Nazionale sulla SLA (Napoli, Città della Scienza, 12-14 novembre 2015). L'azione di comunicazione, frutto della collaborazione tra gli Uffici stampa di Fondazione AriSLA e AISLA Onlus, si è posta come obiettivo la promozione della sinergia tra i due Enti promotori, che lavorano per l'obiettivo comune di affrontare in modo efficace la SLA attraverso un modello che vede una continuità tra ricerca scientifica, assistenza e presa in carico della persona che vive con la malattia. **Le tre giornate dei lavori hanno ricevuto una particolare attenzione dai media** - con 55 pubblicazioni su testate nazionali cartacee, web, radio e tv - a conferma dell'interesse crescente sul tema.

Crediamo sia importante **comunicare in modo trasparente come investiamo le donazioni ricevute**, rendicontando ogni euro destinato a sostegno della ricerca scientifica (il 30% delle uscite complessive affronta questo tema). In quest'ottica, è stata data visibilità alle due *Call* lanciate nel 2015,

frutto delle donazioni raccolte con la campagna *Ice Bucket Challenge* dell'estate 2014 da parte di AISLA Onlus e destinate alla ricerca scientifica promossa da AriSLA.

Il terzo rilevante tema della nostra comunicazione è legato all'importanza di **sensibilizzare l'opinione pubblica sul valore di ogni singolo contributo per il sostegno della ricerca scientifica**, con l'unico obiettivo di non fermare il lavoro dei ricercatori, per poter dare risposte concrete a chi è colpito dalla SLA

(il 21% delle uscite complessive affronta queste tematiche).

In questo ambito, dando risonanza agli eventi e alle campagne di sensibilizzazione, abbiamo cercato di comunicare l'opportunità per tutti di poter essere al fianco della ricerca promossa da AriSLA.

Siamo convinti, infine, che sia importante **comunicare la valorizzazione della centralità della persona nel suo percorso di vita con la malattia**.

Il "filo rosso" che accomuna le uscite *media* è la convinzione che la ricerca scientifica rappresenti la fonte di speranza per chi vive ogni giorno l'esperienza della malattia: quasi la metà degli articoli pubblicati da AriSLA contiene la parola 'speranza'. Attraverso la

**Farmac...** Mesodolore, più capacità di movimento, un senso migliore e maggiore benessere. Uno studio prova l'efficacia della sostanza protetta.

**La cannabis funziona. Combatte la Sla**

**CAUSE**

**LA CAUSA**

**UNA SOSTANZA PROTETTA**

Quando la malattia non spegne la speranza

**S**ono quasi emozionati entrambi. Mario Melazzini, che presenta a Roma, in Campidoglio, il suo libro *Lo Sguardo e la Speranza. La vita è bella, non solo nei film* (14 pagine, 14 euro, San Paolo), il cui racconto sarà dedicato alla ricerca sulla Sla), e Marco Tarquinio, direttore di *Avvenire*, che lo intervista davanti a una sala che via via si riempie e che vede presente anche il ministro della Salute, Renato Lorenzin.

È la sua autobiografia. Il racconto che Melazzini fa della lotta contro la sua malattia e del percorso che lo ha portato ad assumere importanti incarichi nella battaglia per la tutela dei malati e per la ricerca scientifica, in ultimo la presidenza di Arisla, la Fondazione italiana di ricerca sulla Sclerosi laterale amiotrofica. Con la scoperta che la malattia può trasformarsi in allettata per tutelare quanti ne sono affetti e provocare riflessioni sul significato della vita, sui concetti di normalità e malattia, sull'impegno dello Stato accanto a chi è indolbolito dalla piena. Racconta anche, Melazzini, rispondendo alle domande di Tarquinio, quando avrebbe voluto morire, poco dopo avere scoperto a 45 anni di avere la Sla. Fa allora che fece constatare da sua moglie una clinica svizzera dove si pratica l'eutanasia. Ma racconta anche come cambiò idea, e radicalmente anche le sue opinioni, scoprendo come sempre e sempre che la speranza possa avere il sopravvento sui dolori (D&C).

**Più diritti per le persone con Sla**

*A Città della Scienza il primo convegno sulla malattia*

**«Mille nuovi casi di Sla ogni anno» Più sforzi per sviluppare la ricerca**

**LA NAZIONE PISTOIA MONTECATINI**



**Nuova Stagione** SETTIMANALE DIOCESANO DI NAPOLI

**Avvenire**

promozione itinerante dell'ultimo libro autobiografico 'Lo Sguardo e La Speranza' di Mario Melazzini, Presidente di AriSLA, abbiamo avuto la preziosa opportunità di trasferire questo messaggio attraverso l'esperienza di un *opinion leader* di valore: il percorso comunicativo (tutt'ora in corso) è nato con l'intento di raccontare cosa significa vivere con una malattia come la Sla, offrendo una testimonianza vera e significativa come quella dell'autore.

Il valore e la centralità della persona sono stati affrontati anche attraverso una comunicazione provocatoria, denunciando la carenza di una reale presa in

carico del malato, dei suoi bisogni e di chi lo accompagna in tutto il suo percorso di cura (il 10% delle uscite affronta tali tematiche).

Lo sforzo comunicativo da parte di AriSLA è stato ripagato dalla copertura mediatica registrata su quotidiani e periodici di tiratura nazionale e regionale (come *Avvenire*, *il Giorno*, *Corriere della Sera*, *Sole24Ore*, *La Stampa*, *Gazzetta dello Sport*, *Famiglia Cristiana*), sulle emittenti televisive e radiofoniche (come *Tg1*, *Tg2*, *TgR-Rai*, *Tgcom24*, *Skytg24*, *Radio Vaticana*, *Radio24*, *Radioinblu*, *Radio1*, *RadioLombardia*), sulle testate giornalistiche presenti sul web (come *Repubblica.it*, *Corriere.it*,

*Avvenire.it*, *Osservatoriomalattie-rare.it*, *Vita.it*, *Quotidianosanità.it*) e sulle principali agenzie stampa (come *Ansa*, *Adnkronos Salute*, *Agj*, *Omnimilano*, *Redattore sociale*).

La sfida che ci attende è quella di continuare sulla strada intrapresa in questi anni, facendo 'cultura dell'eccellenza scientifica' attraverso una comunicazione che valorizzi la ricerca svolta secondo criteri di efficienza ed efficacia e finanziata esclusivamente in relazione al merito, sostenendo altresì il principio secondo cui credere nel valore della ricerca significa investire nella vita.

**LA PARTITA DELLA RICERCA SULLA SLA!**

**COCA MILLA**

**“Farmaco anti-infiammazione: vi svelo i miei test contro la Sla”**

**LA STAMPA**

«Il medico pensa a guarire il paziente»

**LA TESTIMONIANZA** MARIO MELAZZINI, ONCOLOGO E ASSESSORE REGIONALE.

«CHI CHE PER LA SOCIETÀ è disorientato si separa in realtà al nostro quotidiano, e deve essere affrontato con consapevolezza, con un percorso da fare insieme. È ciò che l'oncologo Mario Melazzini, presidente di Arisla, Fondazione di ricerca per la Sla (fondazione di cura e finanziamento per 51 progetti dal 2009), afferma di aver compreso in alcune ore di conversazione con la malattia. Melazzini è intervenuto nel corso di un'assemblea presieduta da Anisla e Ordine dei medici, per poi presentarsi a Palazzo dei vescovi la sua autobiografia, «Lo sguardo e la speranza. La vita è bella non solo nei film» (edita da San Paolo).

**Perché ha scelto di raccontarsi nel suo ultimo libro? «Da che di un racconto, si tratta»**

**DOTTOR E SCRITTORE Mario Melazzini con la moglie Maria**

**L'INIZIATIVA**

**Il difensore testimonial contro la SLA**

Gallia Giorgio Chiellini, difensore della Juve e dell'Italia, è diventato il testimonial 2015 della campagna 5x1000 nella lotta contro la Sla, promossa da Arisla, la Fondazione italiana di ricerca per la Sclerosi laterale Amiotrofica. Dal 2009 fino ad oggi, grazie al contributo di chi crede in questo progetto, Arisla ha finanziato ben 94 gruppi di ricerca investendo ben 8.600.000 euro. «Da anni sono amico della fondazione perché credo nella

**Gazzetta del Sud**

**Malati di Sla, sfida alla p**

**Associazioni e famiglie: stop alla burocrazia**

**EMANUELA VINI**

**C**os'è la Sla? Chiederlo ad Adele Ferrara, combattiva presidente della sezione Anisla (Associazione italiana sclerosi laterale amiotrofica) di Napoli: «È la str... letamente armata! Ma non mi toglierà mai la voglia di vivere, di viaggiare e di difendere Napoli». 42 anni, una laurea in Economia, un master, Adele fino al 2009 lavorava a Roma, nella agenzia internazionale di un colosso energetico, poi la scoperta della malattia e l'inizio di una vita nuova. Oggi è in carrozzina, assistita da mamma Marina, assistita da mamma Marina, assistita da mamma Marina, assistita da mamma Marina.

Ma non al centro i bisogni dei malati. La Sclerosi laterale amiotrofica è una malattia neurodegenerativa che porta alla paralisi progressiva e irreversibile dei muscoli, lasciando intatte le funzioni mentali: ad oggi non ne sono ancora state individuate con certezza le cause, salvo un 10% di predisposizione genetica, e non esistono cure, solo trattamenti di accompagnamento. In Italia i malati sono circa 50 mila, con un'incidenza che si colloca tra i 1,5 e i 2,4 casi ogni 100 mila abitanti per anno. Non essendo possibile identificare un modello unico da utilizzare per tentare farmaci o cure, la ricerca segue diversi filoni, tutti ugualmente validi, che necessitano di risorse finanziarie imprevedibili per alimentare la speranza. Come alla Fox Backer Challenge, la campagna delle scabbie di acqua gelata, solo nel 2014 sono stati raccolti fondi per 2,4 milioni di euro, tutti rimborsati e spesi per i pazienti 700 mila euro per le famiglie dei malati di Sla, 300 mila per la realizzazione della prima banca italiana dedicata e 1,4 milioni di euro

tra nella nomenclatura preddefinita, o nell'esigere ogni anno la verifica dello stato di malattia di un paziente allettato. Per questo, per scongiurare malaria e ostacoli amministrativi, è vitale fare rete, incrementare le sinergie e valorizzare la complementarietà specifica di tutti i soggetti coinvolti.

**in cifre**

**6.000**

**LE PERSONE IN ITALIA CHE HANNO LA SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA**

**DI RICERCA FINANZIATI IN ITALIA DALL'ARISLA ALTRI 15 PARTIRANNO A BREVE**

**Primo simposio nazionale a Napoli: al centro la "rete" di sostegno**

**«Così la Sla mi ha reso più forte e determinato»**

La testimonianza. Mario Melazzini, medico

**L'ECO DI BERGAMO**

Dir. Resp.: Giorgio Candola

06-GTU-2015

da pag. 24

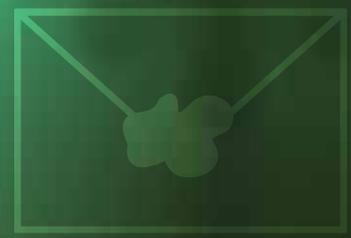
www.daladonna.it





grazie

5m  
XILLE



Project

4

LA RICERCA CHE SOSTENIAMO

# 4.1 Come sostenere la nostra ricerca

Per garantire il finanziamento alla ricerca, oltre alla dote economica dei Soci Fondatori, possiamo contare ogni anno sul prezioso contributo delle donazioni di privati, aziende e Istituzioni.

Inoltre, in virtù del fatto che AriSLA è iscritta dal 2010 all'anagrafe degli Enti di ricerca scientifica - istituita presso il Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca - ogni donazione effettuata 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).



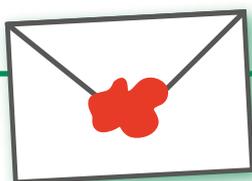
**Donazione liberale** - La formula della donazione liberale rappresenta il 6% sul totale delle entrate ricevute nel 2015. Il valore medio della donazione è di 35,00 euro e una delle ragioni più frequenti per la quale si sceglie di sostenere la ricerca è quella di voler onorare la memoria di una persona cara, scomparsa a causa della malattia.

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



**5xMille** - In sede di dichiarazione dei redditi è possibile scegliere di sostenere la ricerca scientifica di Fondazione AriSLA apponendo la propria firma nello spazio dedicato a "Enti della ricerca scientifica e dell'università" o "Enti della ricerca sanitaria" e inserendo il codice fiscale di AriSLA: 97511040152. La quota raccolta nell'esercizio 2015 è pari a 98.301,25 euro, per un totale di 2.729 contribuenti. Ad oggi il valore totale delle donazioni è pari a 531.153,00 euro. Grazie al 5xMille in questi anni siamo riusciti a sostenere quattro progetti di Ricerca di Base ed un progetto di Ricerca Clinica.

Anno 5xMille	Valore delle donazioni	N° Contribuenti	Valore medio donazione
2011	€ 95.672,71	1.994	€ 47,98
2012	€134.077,17	3.449	€ 38,87
2013	€113.123,48	2.749	€ 41,15
2014	€ 89.985,56	2.264	€ 39,74
2015	€ 98.301,25	2.729	€ 36,02
<b>TOTALE</b>	<b>€ 531.160,17</b>	<b>13.185</b>	<b>€ 40,28</b>



**Eredità e Lasciti testamentari** - Il 2015 ci ha visti per la prima volta beneficiari di due lasciti testamentari e di una donazione immobiliare. Il grazie di AriSLA va a questi benefattori che hanno scelto di continuare ad investire nella vita e a credere nella speranza attraverso il sostegno della ricerca scientifica: grazie per questo gesto di grande responsabilità civile e di bene verso il prossimo.



**Obbligazioni Etiche** - La formula delle Obbligazioni Etiche consente all'investitore di ricevere un beneficio economico, contribuendo altresì a sostenere la ricerca scientifica senza avere un esborso diretto. Dal 2012 è possibile donare ad AriSLA anche attraverso questa modalità, attivata grazie alla collaborazione con Banca Alpi Marittime, Credito Cooperativo di Carrù (CN) e Fondazione Viali e Mauro per la Ricerca e lo Sport Onlus. Oggi il numero degli obbligazionisti è 507, il cui investimento ha permesso di donare 207.135,00 euro per il sostegno di un progetto di ricerca (RepeatALS, Call 2013, S. D'Alfonso).

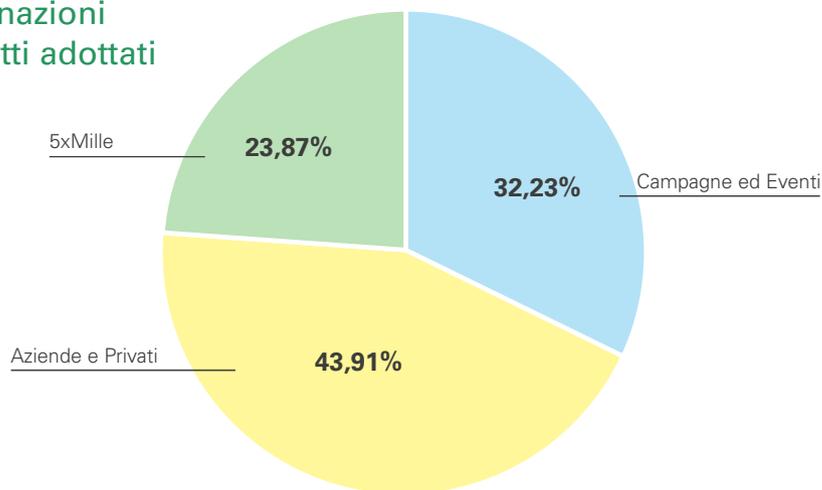


**Partecipazioni e pergamene solidali** - E' possibile scegliere di sostenere la ricerca scientifica di AriSLA anche nelle occasioni speciali della vita, adottando le partecipazioni solidali *"Insieme lottiamo per un futuro senza SLA"*. Diverse sono le declinazioni grafiche e le possibilità di personalizzazione delle partecipazioni e delle pergamene: su [www.arisla.org](http://www.arisla.org), alla sezione "Sostienici", è possibile prendere visione del materiale e di tutte le informazioni per riceverlo.



**Adozione dei progetti** - Attraverso la formula dell'adozione dei progetti di ricerca vincitori delle *Call* AriSLA, si ha la possibilità concreta di sostenere il lavoro quotidiano dei ricercatori e seguire passo dopo passo lo sviluppo dell'attività di progetto. Fondazione AriSLA negli anni si è dotata di una "Policy per le Adozioni" che regola il rapporto tra il soggetto adottante, la Fondazione ed il gruppo di ricerca, con l'unica finalità di rendicontare in modo trasparente e puntuale le modalità di impiego della donazione erogata. Dal 2009 ad oggi il valore delle adozioni di progetto ammonta a 2.235.544,20 euro, equivalente al 26,34% del nostro finanziamento erogato in progetti di ricerca. Se consideriamo il numero dei progetti adottati, 25 risultano essere gli studi che in questi anni hanno potuto godere di questa formula, ossia il 44,64%. È interessante infine analizzare la fonte di provenienza della donazione: il 32,23% del valore delle adozioni è il frutto di campagne ed eventi, per un totale di 717.253,95 euro; il 43,91% è stato erogato da aziende o donatori privati con un totale di 977.135,00 euro; il restante 23,87%, pari a 531.160,17 euro, è il risultato delle donazioni legate al 5xMille.

### Provenienza delle donazioni a sostegno dei progetti adottati



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	139.688,00
Associazione "Corri Francesco vinci la SLA"	miRALS	40.000,00
Fondazione Viali 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	300.000,00 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"	ECO-ALS	10.000,00



# Giorgio Chiellini: Testimonial AriSLA per il 2015

Nel 2015 siamo stati accompagnati dal campione della Nazionale Italiana di Calcio e difensore della Juventus **Giorgio Chiellini**. Un amico speciale che ha condiviso i nostri obiettivi, mettendosi a disposizione per dare valore e risonanza al messaggio di sostegno della ricerca scientifica.

Grazie a Giorgio per essere entrato nella nostra squadra e per aver creduto in AriSLA, diventando testimone di ciò che facciamo ogni giorno per promuovere la ricerca.

**ARISLA**  
FONDAZIONE ITALIANA DI RICERCA  
PER LA SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA

**VINCIAMO INSIEME  
LA PARTITA DELLA  
RICERCA SULLA SLA!**

**DONA IL TUO  
5x1000  
AD ARISLA**

ARISLA - Fondazione Italiana di Ricerca per la Sclerosi Laterale Amiotrofica: rappresenta una risposta concreta nell'ambito dell'impegno e degli investimenti nella lotta contro la SLA, attraverso la sua azione di sostegno, coordinamento e promozione della ricerca scientifica per la conoscenza, la cura e il trattamento di questa malattia.

Grazie anche al tuo contributo dal 2009 a oggi ARISLA ha potuto finanziare 90 gruppi di ricerca su tutto il territorio nazionale investendo 8.600.000 euro.

**CON IL 5xMILLE SOSTENERE LA RICERCA NON COSTA NULLA**

**CODICE FISCALE**

**97511040152**

ALIMENTA IL CERVELLO ANZI LA RICERCA.

FONDAZIONE ITALIANA DI RICERCA  
PER LA SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA

Quando compili la tua dichiarazione dei redditi, firma nello spazio apposito in corrispondenza di "Enti della ricerca scientifica e delle Università" o "Enti della ricerca sanitaria".

## La campagna **5xMILLE**

*"Da anni sono amico della Fondazione AriSLA proprio perché credo nella necessità di sostenere la ricerca nel campo della Sclerosi Laterale Amiotrofica, della quale oggi non si conoscono ancora le cause e per la quale non vi è cura. Donando il 5x1000 alla Fondazione è possibile per tutti sostenere la ricerca, al fine di contrastare questa gravissima malattia.*

*Invito quanti credono in un mondo senza SLA a destinare ad AriSLA il proprio contributo: basta davvero poco per vincere insieme la partita della ricerca sulla SLA!"*

[Giorgio Chiellini, 10 aprile 2015]

## La campagna con numero solidale 45508

Dal 24 novembre al 12 dicembre 2015 abbiamo promosso la nostra prima campagna con numero solidale 45508: **Giorgio Chiellini è stato il volto protagonista dello spot di promozione andato in onda sulle televisioni nazionali.** Il *concept* della campagna ha posto il *focus* su un parallelismo tra il mondo dello sport e della ricerca: soltanto grazie al gioco di squadra e al fondamentale aiuto di tutti è possibile compiere ulteriori passi in avanti e fornire al più presto risposte concrete ai pazienti affetti da SLA e ai loro familiari. Il progetto destinatario delle donazioni della campagna è stato lo studio clinico *"CARDINALS. Il coinvolgimento del sistema nervoso autonomo nella SLA"*, coordinato dalla dr.ssa Laura Dalla Vecchia, Fondazione Salvatore Maugeri IRCCS, Istituto Scientifico di Milano (*si veda la scheda del progetto nel CAP.6*).

Durante la campagna, Giorgio Chiellini si è fatto promotore sui *social* del "gioco di squadra virale" #insiemecontrollaSLA, al quale hanno partecipato molti calciatori della Serie A e i fan club delle maggiori squadre italiane.

VINCIAMO INSIEME LA PARTITA DELLA RICERCA SULLA SLA  
**DONA AL 45508**  
 Dal 24 novembre al 12 dicembre  
 chiama da rete fissa o invia un sms al 45508

**SOSTIENI ARISLA E FAI VIVERE LA SPERANZA**  
**#insiemecontrollaSLA**

Dono 2 euro con costi di addebito personale.  
 TIM WIND VIVOPIÙ MOVIP COOPINFORMA tiscali: mobile

Dono 2 euro con addebito da rete fissa.

Dono 2/3 euro con addebito da rete fissa.  
 TIM WIND VIVOPIÙ MOVIP tiscali:

*"La mia esperienza di calciatore mi ha insegnato che solo contando sul supporto dell'altro è possibile superare le sfide più ambiziose. Ecco perché è fondamentale che ognuno sia consapevole del valore del proprio contributo per poter vincere una partita importantissima come quella contro la SLA: insieme si può fare certamente la differenza e sostenere il prezioso lavoro dei ricercatori".*

[Giorgio Chiellini, 23 Novembre 2015]

## 4.2 Le iniziative locali promosse dai gruppi volontari

**25 APRILE 2015**

**ASSOCIAZIONE "LA JHONFRA" A CASTEL SARDO**

Secondo appuntamento a sostegno della ricerca, nella città di Castelsardo (Sassari), promosso dai ragazzi dell'Associazione "La Jhonfra", con il supporto dell'Amministrazione comunale e della Pro Loco Associazione Turistica della città.

Con "Note d'Aprile" la comunità è stata coinvolta in una giornata di festa, nella quale si sono alternati in una staffetta musicale i più importanti gruppi di musica sarda presenti sul territorio.



Un ringraziamento speciale va ai gruppi dei volontari, "Amici di AriSLA", che ogni anno promuovono eventi di sensibilizzazione e raccolta fondi sul proprio territorio. Le iniziative sono di diversa natura ma le accomuna lo stesso entusiasmo nel voler contribuire in modo concreto al sostegno della ricerca scientifica.

## 23 MAGGIO 2015 - ASSOCIAZIONE "GLI AMICI DI DANIELE" A CASTELLETTO SOPRA TICINO

Quarto appuntamento promosso dagli "Amici di Daniele" in ricordo di Daniele Ulzio, amico, sportivo e tifoso, scomparso prematuramente a causa della malattia. Ogni anno la comunità di Castelletto Sopra Ticino accoglie l'invito dell'Associazione e partecipa con entusiasmo alla giornata di sport e festa, per sostenere la ricerca scientifica.



### Ricordando <sup>4° Memorial</sup> Daniele...

**Dalle ore 11.00**  
**Quadrangolare**  
**Cat. GIOVANISSIMI**  
 ACD CASTELLETTESSE  
 BEATA GIULIANA BUSTO ARSIZIO  
 OLEGGIO  
 GOZZANO  
**Finale alle ore 16.00**

**Dalle ore 13.30**  
**Quadrangolare**  
**'AMICI DI DANIELE'**  
 AMATORI CASTELLETTO  
 Vecchie Glorie TICINESE  
 Sel. ACD CASTELLETTESSE  
 TEAM ARISLA  
**Finale alle ore 19.00**

**sabato**  
**23**  
**maggio**

**Campo sportivo**  
**Castelletto Ticino**

Ingresso ad offerta libera  
 l'intero ricavato andrà  
 all'ARISLA

Durante la serata verranno  
 battute all'asta le magliette  
 originali e autografate di  
 squadre di  
**CALCIO, BASKET e VOLLEY**  
 di **SERIE A**

Stand gastronomico in funzione tutta la giornata



Con il patrocinio del  
 Comune di Castelletto  
 Sopra Ticino

**26 SETTEMBRE 2015**  
**ASSOCIAZIONE**  
**"SLA KO"**  
**A CALVIGNASCO**



Terzo appuntamento con gli amici "SLA KO", promotori della giornata di festa presso il Comune di Calvignasco. Un grazie speciale va al loro Presidente Giuseppe Giambelli che in questi anni ha guidato l'Associazione con entusiasmo e determinazione, riponendo la sua speranza nella ricerca.



**6 DICEMBRE 2015**  
**ASSOCIAZIONE "GLI AMICI DI ANTONIO" A TURI**

Undicesimo appuntamento con la musica a sostegno della ricerca, promosso dagli "Amici di Antonio", in memoria del loro caro. In quest'ultima edizione l'Associazione si è misurata con il teatro dell'operetta, mettendo in scena uno spettacolo tratto dal libro *TeatrOpera*, di Maria Grazia Pani (ed. Florestano) e definito dalla critica "uno scrigno di perle".



# 4.3

## XII EDIZIONE DELLA "FONDAZIONE VIALLI E MAURO GOLF CUP"

**8 GIUGNO 2015**  
**ROYAL PARK**  
**"I ROVERI", TORINO**

Per il quinto anno consecutivo, il Royal Park "I Roveri" ha fatto da cornice alla XII edizione della "Vialli e Mauro Golf Cup": professionisti di golf dell'*European Tour*, stelle del calcio di ieri e di oggi e rappresentanti del mondo imprenditoriale si sono sfidati in una gara benefica, circondati dallo splendido scenario del Parco Regionale della Mandria. Gli ospiti sono stati accolti sull'esclusivo "Trent Jones Senior", lo storico *golf course* a 18 buche del Club torinese, disegnato dall'omonimo architetto nel 1971, in occasione della nascita del Circolo e considerato da sempre come uno dei migliori *green* d'Europa.

La "Vialli e Mauro Golf Cup" si è confermata anche nel 2015 un'occasione di ritrovo per una nobile causa e il Royal Park "I Roveri" è stato lieto di poter contribuire ancora una volta con il proprio impegno.

CELADA  
MACCHINE UTENSILI

presenta

FONDAZIONE VIALLI E MAURO  
GOLF CUP  
XII Edizione

La Pro-am d'eccezione nella quale si sfidano  
fenomeni del golf, stelle del calcio  
e personaggi del mondo imprenditoriale  
e dello spettacolo.

FONDAZIONE VIALLI E MAURO  
PER LA RICERCA E LO SPORT

ROYAL PARK I ROVERI

**Royal Park I Roveri - Torino**  
**8 Giugno 2015**

Il ricavato sarà utilizzato per finanziare la ricerca sulla Sclerosi Laterale Amiotrofica.  
[www.fondazionevialliemauro.org](http://www.fondazionevialliemauro.org)

Main Partner

Official Partner

Hole Partner

Special Thanks

Media Partner

Ufficio Stampa

CELADA  
BRESLIN  
ERG  
sky  
A-MEN  
BERAFINO CONSOLI  
ISAIA  
GROUP  
RAIMONDI  
airwear  
PALLADINI  
SIXON  
GOLF TODAY  
la Repubblica  
AUTOSPORT  
eunelab



*“Dei nostri trascorsi calcistici ci mancano le sensazioni che provi a scendere in campo, a battersi per una causa, ad abbracciare i compagni dopo un goal e a vivere l’atmosfera dello spogliatoio. Queste emozioni le ritroviamo in ogni edizione della nostra Golf Cup, abbiamo affrontato la dodicesima unendo come sempre sport, divertimento e solidarietà. Una vera soddisfazione trovarsi sul palco delle premiazioni a comunicare di aver raccolto 170.000,00 euro per finanziare la ricerca sulla SLA. Insieme si può, obiettivo raggiunto!”. [Massimo Mauro e Gianluca Vialli, 8 Giugno 2015]*



Gianluca Vialli e Massimo Mauro, insieme a Guido Celada e Allegra Agnelli, mostrano l’assegno simbolico con la cifra raccolta a favore della ricerca sulla SLA. A Fondazione AriSLA sono stati destinati 100.000,00 euro e i restanti fondi raccolti sono stati donati al finanziamento di una posizione da ricercatore in Neurologia, presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell’Università degli Studi di Torino, per proseguire la ricerca sulla SLA. Il successo dell’evento e, soprattutto, il raggiungimento dell’obiettivo prefissato non sarebbero stati possibili senza il contributo delle aziende partner, dei benefattori privati, dei volontari e di tutti coloro che hanno reso possibile questo importante traguardo.

## 4.4 Le partecipazioni solidali: “Insieme lottiamo per un futuro senza SLA”



Il 19 giugno 2015 il Presidente Melazzini si unisce in matrimonio a Monica Cattani, nella meravigliosa cornice di “Villa Botta Adorno” di Torre d’Isola (Pavia).

Ringraziamo in modo speciale gli sposi, perché in questa occasione hanno scelto di sostenere la ricerca di AriSLA, inaugurando l’adozione delle “partecipazioni e pergamene solidali”. Da allora, diverse sono le richieste di utilizzo di questa formula, percepita come una modalità concreta per dare valore ai momenti di gioia della propria vita e contribuire a costruire un futuro senza SLA.





**Insieme lottiamo per un futuro senza SLA**

Saremo felici se vorrete condividere con noi questa speranza sostenendo la ricerca scientifica.

"Anisla - Fondazione Italiana di ricerca per la SLA"  
Banca Proasima IBAN: IT71E0335901600100000005190

LA RICERCA CHE SOSTENIAMO



# 4.5 “La JCBand” in concerto per la ricerca



**20/06/2015** ore 19.00

Hotel Gallia - Sala Duomo  
Piazza Duca d'Aosta, 9 - 20124 Milano (a 200 m dal Pretone)

**INSIEME PER LA SPERANZA**  
In occasione del **SLA GLOBAL DAY**

**GIORNATA MONDIALE SULLA SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA**

**JCBAND**  
**IN CONCERTO**

Cover Band di Massimo Scaccabarozzi  
Presidente di Farmindustria



Cocktail in musica

Presenzierà all'evento

**Roberto Maroni**, Presidente di Regione Lombardia

l'evento promosso a favore di

Si ringrazia per aver reso possibile l'evento



FARMINDUSTRIA

Regione Lombardia

Insieme lottiamo per un futuro senza SLA

[www.arisla.org](http://www.arisla.org) - Banca Prossima, IBAN: IT71E0335901600100000005190

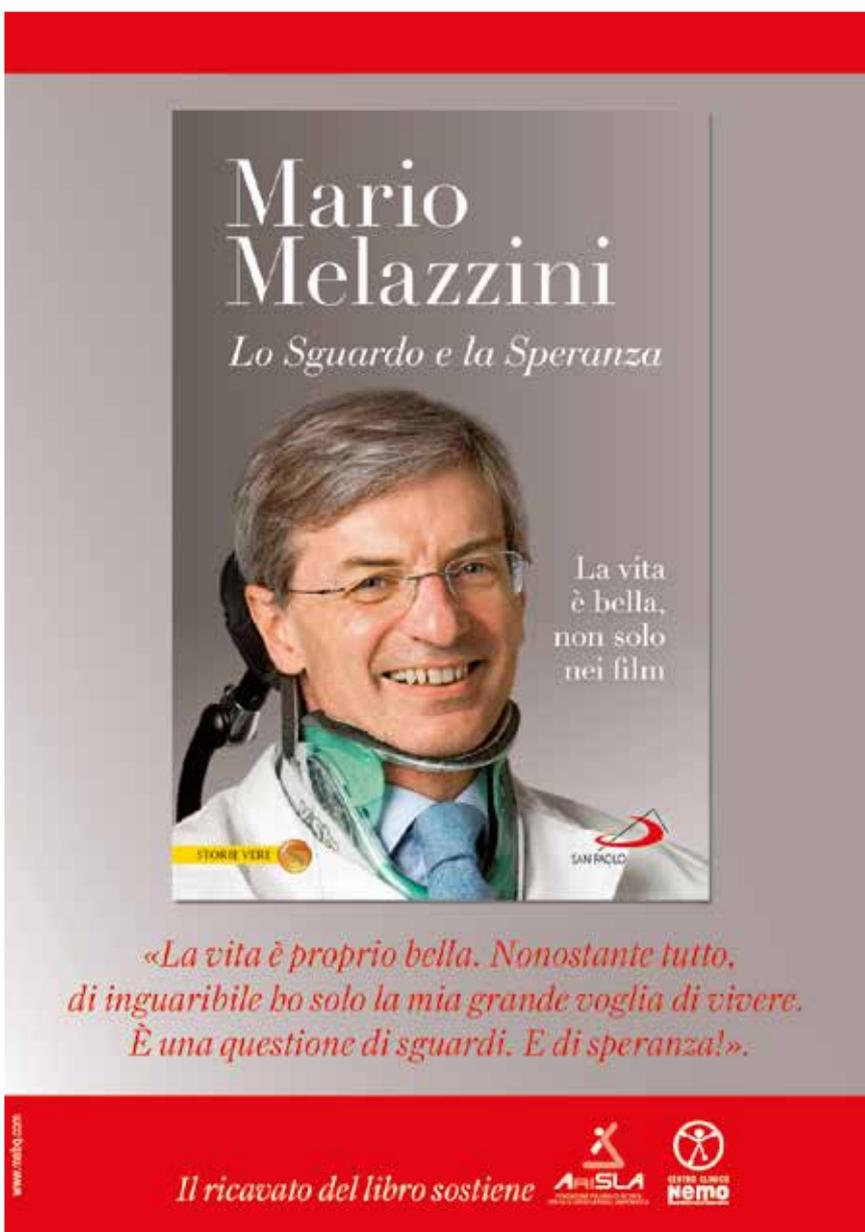
“Insieme per la speranza”. È il titolo del concerto di beneficenza del “Gruppo JC Band” capitanato dal Presidente di Farmindustria, Massimo Scaccabarozzi, organizzato il 20 giugno 2015, presso l’Hotel Gallia di Milano, in collaborazione con Regione Lombardia.

Un concerto svolto nell’ambito delle iniziative legate alla Giornata mondiale sulla SLA, con l’obiettivo di promuovere la ricerca scientifica. La serata all’insegna della buona musica ha rappresentato un’occasione di solidarietà concreta e di speranza nel futuro dei pazienti.



LA RICERCA CHE SOSTENIAMO

# 4.5 “Lo sguardo e la speranza”: un libro a sostegno della ricerca



**Mario Melazzini**  
*Lo Sguardo e la Speranza*

La vita è bella, non solo nei film

*«La vita è proprio bella. Nonostante tutto, di inguaribile ho solo la mia grande voglia di vivere. È una questione di sguardi. E di speranza!».*

Il ricavato del libro sostiene

**AriSLA**  
ASSOCIAZIONE ITALIANA SINDACATO LAVORATORI

**CENTRO CLINICO NEMO**

Nel novembre 2015 il Presidente Melazzini pubblica “Lo Sguardo e la Speranza. La vita è bella, non solo nei film” (ed. San Paolo). In questo ultimo libro Mario Melazzini descrive il suo lungo percorso di accettazione dei propri limiti, dopo la diagnosi di SLA a 45 anni, per arrivare alla consapevolezza che una malattia che mortifica e limita il corpo non significa necessariamente l'impossibilità di una vita piena e realizzata. Non solo, attraverso l'accettazione della sua condizione, l'autore 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. Il Presidente spiega quanto un nuovo “sguardo” posto sull'altro possa rivoluzionare il percorso di cura e dare concreta speranza, come fonte di fiducia nel futuro. Con uno stile che colpisce per 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.

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

# Mario Melazzi

*Lo Sguardo*



**DALLA SUA PUBBLICAZIONE, IL LIBRO È STATO PRESENTATO NEL MESE DI DICEMBRE IN DIVERSE OCCASIONI:**

**12 Dicembre 2015**, Antico Palazzo dei Vescovi, Pistoia.  
A moderare l'incontro *Dario Soldi*.

**16 Dicembre 2015**, Sala della Piccola Protomoteca del Campidoglio, Roma.  
A moderare l'incontro *Marco Tarquinio*, Direttore di "Avvenire".

**17 Dicembre 2015**, Belvedere di Palazzo Lombardia, Piazza Città di Lombardia, Milano.  
A moderare l'incontro *Luigi Amicone*, Direttore di "Tempi".

LA RICERCA CHE SOSTENIAMO



**LE PRESENTAZIONI  
CONTINUERANNO NEL 2016  
CON UN CALENDARIO RICCO  
DI APPUNTAMENTI**





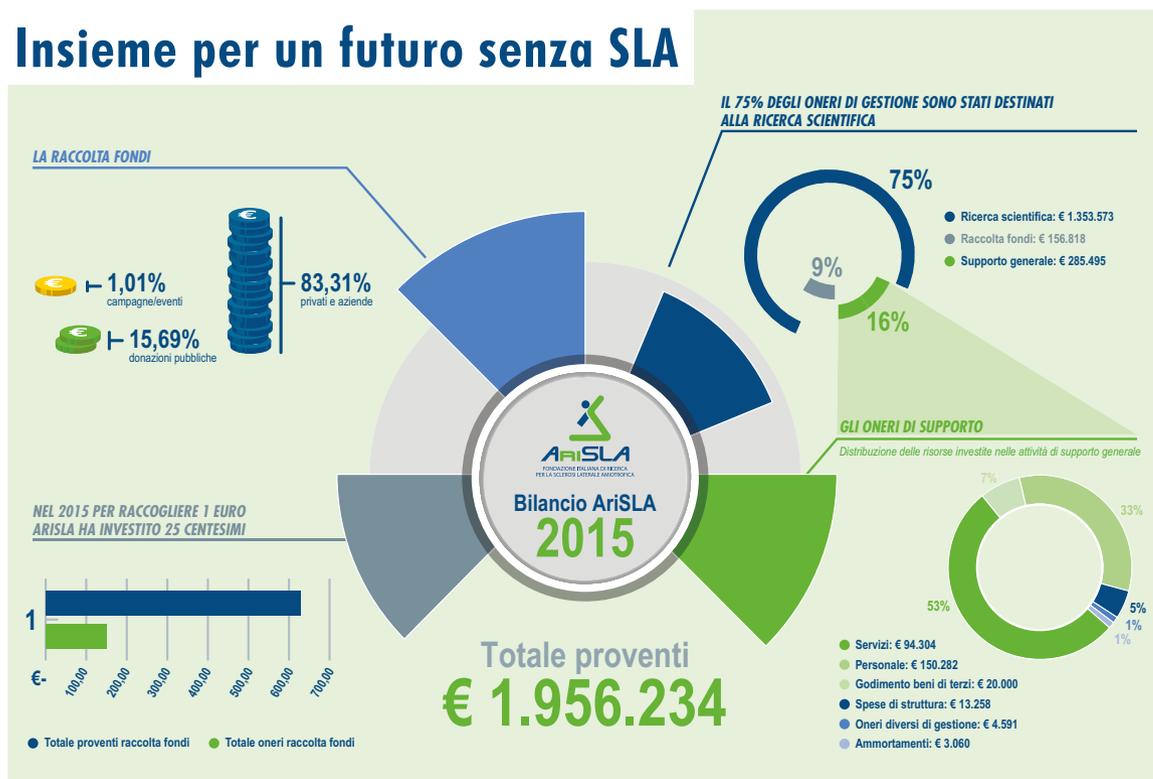
# 5.1 Nota metodologica

Il nostro Bilancio di esercizio è il documento di rendicontazione previsto dalla Legge, ma vuole rappresentare anche uno strumento utile per monitorare e verificare che ogni attività messa in campo sia coerente con gli obiettivi statutari della Fondazione, oltre che restituire un quadro dettagliato a tutti gli *stakeholders* degli investimenti in ricerca compiuti da AriSLA. Il periodo di riferimento del Bilancio di esercizio è compreso tra l'1 gennaio e il 31 dicembre di ogni

anno e corrisponde all'esercizio contabile della Fondazione. Il Bilancio è soggetto alla verifica del Consiglio dei Revisori e all'approvazione del Consiglio di Amministrazione di AriSLA, previo consenso dei Presidenti dei Soci Fondatori. Come per le precedenti edizioni, il Bilancio del 2015 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 Na-

zionale dei Dottori Commercialisti ed Esperti Contabili, dall'Agenzia per il terzo settore e dall'OIC. Per la valutazione degli 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.

## Insieme per un futuro senza SLA



## 5.2 Il nostro rendiconto economico

Il Bilancio di AriSLA è predisposto rispettando il ciclo di attività della Fondazione e i dati sono presentati in forma comparativa con l'esercizio dell'anno precedente. Nella "Nota integrativa" vengono commentate le principali variazioni intervenute nel corso dell'anno. Lo "Stato patrimoniale" rappresenta le singole voci secondo il criterio espositivo della liquidità crescente, ossia dalle poste patrimoniali meno liquide a quelle più liquide (disponibilità sui conti correnti bancari).

Il "Rendiconto della gestione" è suddiviso tra proventi ed oneri ed è redatto a sezioni contrapposte: il rendiconto informa sul modo in cui le risorse di AriSLA sono state acquisite e come esse sono state impiegate nell'anno in corso e da parte delle Aree gestionali della Fondazione, di seguito descritte.

**Area delle attività istituzionali** - accoglie tutte le attività indicate dagli obiettivi statuari di AriSLA. Principalmente essa recepisce le poste che danno origine alla formazione del fondo di dotazione per il sostegno della ricerca. Accoglie altresì gli oneri operativi sostenuti per supportare le attività più strettamente collegate alla ricerca, nonché gli oneri di funzionamento dell'Ufficio scientifico della Fondazione. I proventi di questa Area sono

legati al valore delle rettifiche, operate dagli organi deliberativi di AriSLA, in relazione ad assegnazioni di fondi accantonati per la ricerca.

**Area delle attività promozionali e di raccolta fondi** - accoglie gli oneri e i proventi relativi all'organizzazione degli eventi di raccolta fondi a sostegno della ricerca scientifica, nonché tutte le azioni di comunicazione e sensibilizzazione rivolte al pubblico di "non addetti ai lavori".

**Area delle attività di gestione finanziaria e patrimoniale** - accoglie gli oneri e i proventi delle attività di gestione patrimoniale e finanziaria strumentali 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 le poste, principalmente oneri, di direzione e conduzione della struttura di AriSLA e della gestione organizzativa ed amministrativa dei progetti finanziati.

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

Al "Rendiconto della gestione" è

altresì allegato il "Prospetto di movimentazione delle componenti del patrimonio netto". Tale schema è parte integrante del Bilancio ed evidenzia la formazione di ogni tipo, 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).

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. La valutazione delle voci di Bilancio è fatta secondo prudenza e, per i casi previsti dalla legge, con il consenso del Collegio dei Revisori. Si è tenuto conto dei proventi e degli oneri di competenza dell'esercizio, indipendentemente dalla relativa manifestazione finanziaria. Gli elementi eterogenei compresi nelle singole voci del Bilancio sono stati valutati separatamente. Gli elementi patrimoniali destinati ad essere utilizzati durevolmente sono stati iscritti tra le immobilizzazioni.

# STATO PATRIMONIALE

AL 31 DICEMBRE 2015 (comparazione con il 2014)

	31-dic-15	31-dic-14
<b>ATTIVO</b>		
A) CREDITI VS ASSOCIATI PER VERSAMENTO QUOTE	800.000	450.000
B) IMMOBILIZZAZIONI		
I) - Immobilizzazioni immateriali		
3) Diritti di brevetto industriale e diritti di utilizzazione delle opere dell'ingegno	0	0
<b>Totale</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
II) - Immobilizzazioni materiali		
3) Altri beni	148.368	3059
<b>Totale</b>	<b>148.368</b>	<b>3.059</b>
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	4.510	15.038
3) Verso enti collegati	0	0
4) Verso altri	893.498	865.605
<b>Totale</b>	<b>898.498</b>	<b>880.643</b>
III) - Attività finanziarie che non costituiscono immobilizzazioni		
2) Altri titoli	203.434	203.434
<b>Totale</b>	<b>203.434</b>	<b>203.434</b>
IV) - Disponibilità liquide		
1) Depositi bancari e postali	1.831.586	2.702.560
3) Denaro e valori in cassa	1.317	19
<b>Totale</b>	<b>1.832.903</b>	<b>2.702.579</b>
D) RATEI E RISCONTI ATTIVI	30.000	30.000
<b>TOTALE ATTIVO</b>	<b>3.912.712</b>	<b>4.269.714</b>

	31-dic-15	31-dic-14
<b>PASSIVO</b>		
A) PATRIMONIO NETTO		
I) - Patrimonio libero		
1) Risultato della gestione esercizio in corso	6.723	190.766
2) Risultato gestionale da esercizi precedenti	0	-20.302
<b>Totale</b>	<b>6.723</b>	<b>170.464</b>
II) - Fondo di dotazione		
1) Fondo di dotazione	200.000	200.000
<b>Totale</b>	<b>200.000</b>	<b>200.000</b>
III) - Patrimonio vincolato		
1) Fondi vincolati da terzi, a ricerca interna	18.153	18.153
2) Fondi vincolati per decisione degli organi istituzionali, a ricerca esterna	3.163.013	3.452.334
<b>Totale</b>	<b>3.181.166</b>	<b>3.470.487</b>
IV) - Patrimonio non vincolato		
1) Fondo accantonamento immobili (eredità)	148.368	
<b>Totale</b>	<b>148.368</b>	<b>3.470.487</b>
B) FONDI PER RISCHI ED ONERI		
3) Fondo accantonamento oneri futuri	0	0
C) TRATTAMENTO DI FINE RAPPORTO DI LAVORO SUBORDINATO	22.796	13.376
D) DEBITI, CON SEPARATA INDICAZIONE PER CIASCUNA VOCE DEGLI IMPORTI ESIGIBILI OLTRE L'ESERCIZIO SUCCESSIVO		
4) debiti verso fornitori	175.984	104.861
5) fatture da ricevere	24.399	29.686
6) debiti tributari	13.669	35.402
7) debiti verso istituti di previdenza e sicurezza sociale	10.364	27.503
8) altri debiti	10.616	4.618
<b>Totale</b>	<b>235.031</b>	<b>202.070</b>
E) RATEI E RISCONTI	118.628	213.317
<b>TOTALE ATTIVO</b>	<b>3.912.712</b>	<b>4.269.714</b>

# RENDICONTO DELLA GESTIONE A ONERI E PROVENTI

SEZIONI DIVISE E CONTRAPPOSTE AL 31 DICEMBRE 2015 (UNITA' DI EURO) - comparazione con il 2014

	31-dic-15	31-dic-14
ONERI		
1) Oneri da attività istituzionali		
1.1) Oneri da delibere per assegnazione progetti		
1.1.1) delibere ricerca esterna	924.052	2.137.003
1.1.2) utilizzo fondo oneri futuri	0	0
<b>Totale</b>	<b>924.052</b>	<b>2.137.003</b>
1.2) Oneri di ricerca interna		
1.2.1) spese di struttura	0	2.106
1.2.2) servizi	67.779	47.067
1.2.3) godimento beni di terzi	0	0
1.2.4) personale	31.265	47.756
1.2.5) ammortamenti	0	0
1.2.6) oneri diversi di gestione	0	20.333
<b>Totale</b>	<b>99.043</b>	<b>117.263</b>
1.3) Oneri operativi su attività istituzionali		
1.3.1) spese di struttura	4.612	365
1.3.2) servizi	226.208	132.981
1.3.3) godimento beni di terzi	10.496	4.471
1.3.4) personale	87.851	55.331
1.3.5) ammortamenti	0	0
1.3.6) oneri diversi di gestione	1.311	15.404
<b>Totale</b>	<b>330.478</b>	<b>208.552</b>
2) Oneri promozionali e di raccolta fondi	0	0
2.1) spese di struttura	12.523	4.093
2.2) servizi	144.295	29.174
2.3) godimento beni di terzi	0	0
2.4) personale	0	0
2.5) ammortamenti	0	0
2.6) oneri diversi di gestione	0	0
<b>Totale</b>	<b>156.818</b>	<b>33.267</b>

3) Oneri da attività accessorie	0	0
4) Oneri finanziari e patrimoniali		
4.1) da operazioni bancarie e postali	1.693	2.111
4.2) da altre attività	0	0
<b>Totale</b>	<b>1.693</b>	<b>2.111</b>
5) Oneri straordinari		
5.1) da attività finanziarie	0	0
5.3) da altre attività	3.564	4.188
<b>Totale</b>	<b>3.564</b>	<b>4.188</b>
6) Oneri di supporto generale		
6.1) spese di struttura	13.258	11.001
6.2) servizi	94.304	112.324
6.3) godimento beni di terzi	20.000	43.188
6.4) personale	150.282	130.570
6.5) ammortamenti	3.060	4.573
6.6) oneri diversi di gestione	4.591	4.864
<b>Totale</b>	<b>285.495</b>	<b>306.520</b>
7) Altri oneri		
7.1) accantonamento per oneri futuri	148.368	0
<b>Totale</b>	<b>148.368</b>	<b>0</b>
<b>TOTALE ONERI</b>	<b>1.949.511</b>	<b>2.808.904</b>

Il Grafico sintetizza gli oneri che Fondazione AriSLA ha sostenuto dal 2008 al 2015. La voce "Progetti finanziati" rappresenta la parte preponderante degli investimenti rispetto agli esercizi presi in esame: il valore del finanziamento oscilla intorno al milione di euro per ogni anno di attività, fatta eccezione per il 2014, anno in cui

le donazioni della Campagna *Ice Bucket Challenge* hanno permesso di raddoppiare il finanziamento dei progetti. Gli altri oneri presentano un andamento pressoché costante, nella misura in cui la struttura organizzativa ha sviluppato in questi anni un modello di gestione che si è consolidato nel tempo. In particolare, gli oneri legati alla raccolta

fondi sono espressione della strategia annuale di *fundraising* e delle attività che vengono messe in campo per realizzarla; i valori delle spese istituzionali e delle spese di gestione non presentano uno scostamento rilevante nel periodo temporale considerato.

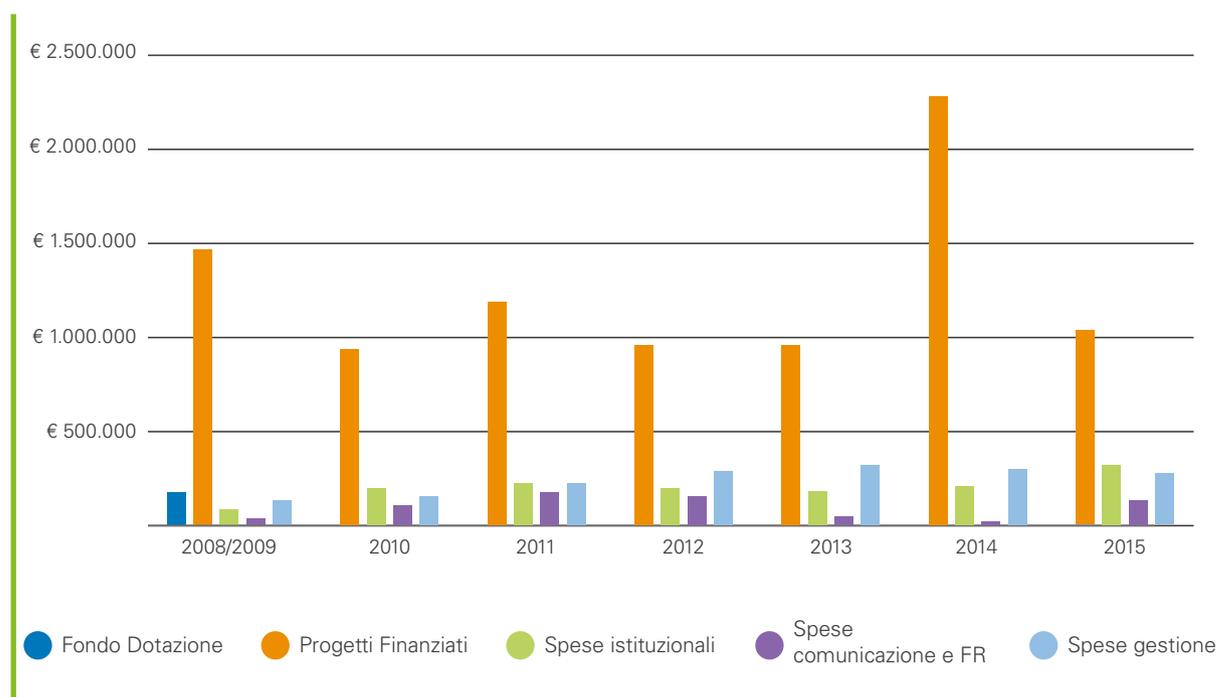


Fig. 1: Andamento degli oneri della Fondazione nel periodo 2008-2015

	31-dic-15	31-dic-14
<b>PROVENTI</b>		
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	51.986	118.435
<b>Totale</b>	<b>1.051.986</b>	<b>1.118.435</b>
2) Proventi da raccolta fondi		
2.1) sottoscrizioni bancarie e postali	198.407	577.574
2.2) contributi diretti ricerca	50.000	60.206
2.3) 5 per mille	98.299	89.984
2.4) Ice Bucket AISLA	0	1.100.000
2.5) Eredità	428.368	0
<b>Totale</b>	<b>775.074</b>	<b>1.827.764</b>
3) Proventi da attività accessorie	92.000	0
4) Proventi finanziari e patrimoniali		
4.1) da depositi bancari e postali	21.646	35.279
4.2) da altre attività	10.000	10.000
<b>Totale</b>	<b>31.646</b>	<b>45.279</b>
5) Proventi straordinari		
5.1) da attività finanziarie	0	39
5.3) da altre attività	5.528	8.191
<b>Totale</b>	<b>5.528</b>	<b>8.191</b>
7) Altri proventi		
<b>Totale</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>TOTALE PROVENTI</b>	<b>1.956.234</b>	<b>2.999.669</b>
Avanzo gestionale	6.724	190.766

I Proventi sono rappresentati in primo luogo dal contributo dei Soci Fondatori di AriSLA (nel 2015 rappresenta il 53,73%), al quale occorre aggiungere gli accantonamenti legati al servizio di Gestione diretta dei progetti finanziati, il cui valore viene direttamente investito nel fondo di dotazione della ricerca, finalizzato a sostenere la *Call*

*for Projects* dell'anno successivo. Per la prima volta, i Proventi di Bilancio vedono la presenza della voce "eredità", nella quale vengono considerati i lasciti testamentari (21% rispetto al valore totale dei Proventi). Le donazioni liberali da parte di privati rappresentano il 10% sul totale Proventi; il 5% è il frutto delle donazioni del 5xMille;

il 4% è legato alla gestione dei servizi alla ricerca e, da ultimo, il 2% dei Proventi è rappresentato dalle "adozioni" dei progetti di ricerca.

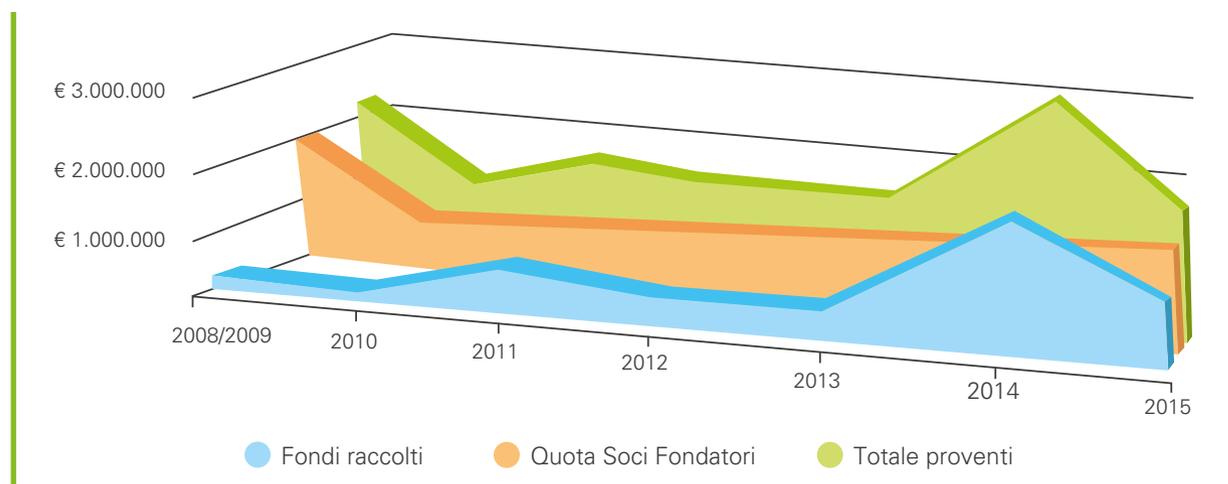


Fig. 2: Andamento dei proventi nel periodo 2008-2015

## ALLEGATO 1

# PROSPETTO DI MOVIMENTAZIONE DELLE COMPONENTI DEL PATRIMONIO NETTO

AL 31 DICEMBRE 2015 (UNITA' DI EURO)

	FONDO DI DOTAZIONE	FONDI VINCOLATI DESTINATI DA TERZI			FONDI VINCOLATI PER DECISIONE DEGLI ORGANI ISTITUZIONALI			PATRIMONIO LIBERO	TOTALI
		Ricerca esterna	Ricerca interna	Totale vincolati	Ricerca esterna	Ricerca interna	Totale deliberati		
Situazione iniziale al 31 dicembre 2014	200.000	0	18.153	18.153	3.570.769	0	3.570.769	170.464	3.959.386
Quote da fondatori	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Erogazioni da altri enti	0	0	0	0	0	0	0	148.368	148.368
Variazione fondi vincolati alla ricerca interna	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Avanzo/ (Disavanzo) di gestione	0	0	0	0	0	0	0	6.723	6.723
Rettifiche a delibere	0	0	0	0	-51.986	0	-51.986	0	-51.986
Delibere del periodo	0	0	0	0	1.094.516	0	1.094.516	0	1.094.516
Utilizzi del periodo	0	0	0	0	-1.398.300	0	-1.398.300	-170.464	-1.568.764
Situazione al 31 dicembre 2015	200.000	0	18.153	18.153	3.214.999	0	3.214.999	155.091	3.588.243

## ALLEGATO 2

# RENDICONTO FINANZIARIO AL 31 DICEMBRE 2015 (MIGLIAIA DI EURO)

		2015	2014
A)	CASH FLOW DELL'ATTIVITA' OPERATIVA		
	Fondi raccolti	725	1.768
	Incassi per contributi vincolati e adozioni	50	60
	Incassi da fondatori	1.000	1.000
	Interessi e proventi bancari e su titoli netti	32	45
	Stipendi	-269	-234
	Pagamenti a fornitori e altri pagamenti	-2.407	921
	Totale cash flow netto da attività operativa	-870	3.590
B)	CASH FLOW DELL'ATTIVITA' DI INVESTIMENTO		
	Acquisto/dismissione immobilizzazioni	148	0
	Acquisto titoli	0	0
	Dismissione titoli	0	0
	Totale cash flow netto dell'attività di investimento	148	0
C)	CASH FLOW DALL'ATTIVITA' DI EROGAZIONE		
	Erogazioni da fondi vincolati	0	0
	Erogazioni da fondi deliberati alla ricerca esterna	-1.450	-1.075
	Erogazioni da fondi deliberati alla ricerca interna	0	0
	Cash flow netto dall'attività di erogazione	-1.450	-1.075
D)	CASH FLOW GENERATO (ASSORBITO) NELL'ESERCIZIO $D=(A+B+C)$	-2.172	2.515
	DISPONIBILITA' LIQUIDE ALL'INIZIO DELL'ESERCIZIO	2.703	2.471
	DISPONIBILITA' LIQUIDE ALLA FINE DELL'ESERCIZIO	1.833	2.703
	(DIMINUZIONE) / INCREMENTO DELLA LIQUIDITA'	-870	232

## 5.3 Le nostre performance

Fondazione AriSLA è una *Charity* che ha come obiettivo primario la funzione erogativa a sostegno della ricerca scientifica sulla SLA: ciò significa che siamo tanto più efficienti quanto meglio riusciamo ad impiegare le nostre risorse in questa attività istituzionale, in aderenza ai fini di utilità sociale identificati nello Statuto ed enunciati nella formulazione della missione. La valutazione delle strategie di investimento delle risorse per la realizzazione delle attività istituzionali non può non considerare, tuttavia, le risorse che vengono messe in campo anche nelle altre due macroaree oggetto di gestione, che concorrono alla realizzazio-

ne degli obiettivi istituzionali: l'area raccolta fondi ed il supporto generale. Gli oneri derivanti da queste due aree devono quindi allinearsi alla dimensione dell'organizzazione e agli impieghi delle risorse totali. Ciò premesso, al fine di compiere un confronto comparativo dell'impiego delle risorse, occorre prendere 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

Vengono inoltre esclusi dal sistema di calcolo degli indici di impiego tutti quegli oneri che non sono collegabili ad attività gestionali propriamente dette, quali ad esempio gli oneri relativi all'attività straordinaria o alla gestione finanziaria.

### a. Attività istituzionale

Al fine di cogliere l'efficienza dell'attività istituzionale è necessario rilevare il rapporto tra gli oneri ad essa riferiti con il totale degli oneri, al netto di quelli finanziari, patrimoniali, accessori e straordinari ("Totale oneri di gestione").

Nel 2015 per ogni 100 euro disponibili ne abbiamo investiti 75 in attività di ricerca

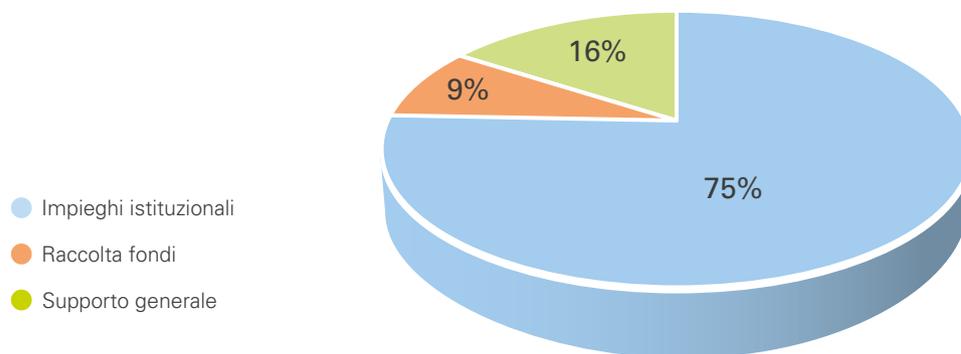


Fig.3: Distribuzione delle risorse economiche nelle aree di attività della Fondazione

## b. Attività di raccolta fondi

La sostenibilità dell'attività di raccolta fondi è legata ad un indice di efficienza dato dal rapporto tra l'investimento compiuto (gli oneri generati) e quanto raccolto (ossia il totale dei proventi raccolti correlati per competenza a tali oneri).

Per raccogliere 1 euro da destinare al sostegno della ricerca, nel 2015 abbiamo investito 25 centesimi

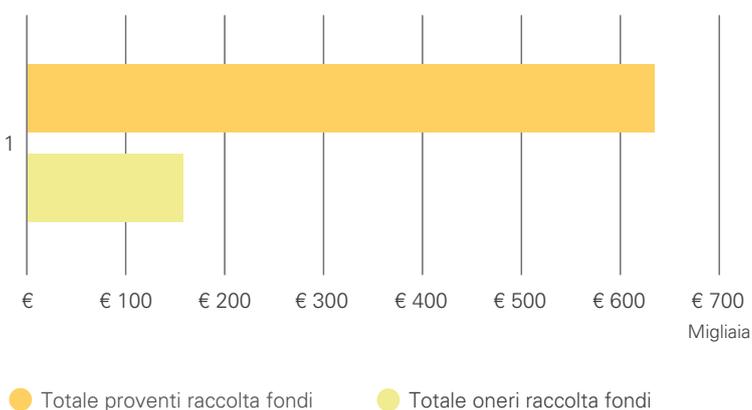


Fig. 4: Indice di efficienza economica della raccolta fondi di Fondazione AriSLA nel 2015

A fianco dell'indicatore di efficienza è interessante illustrare la composizione delle fonti da cui provengono le donazioni.

- Donazioni pubbliche
- Campagne/eventi
- Privati e aziende

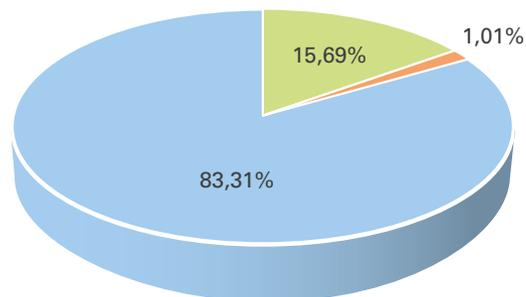


Fig. 5: Distribuzione dei proventi legati alla raccolta fondi di Fondazione AriSLA nel 2015

### c. Attività di supporto generale

L'impiego delle risorse dedicate alle attività di supporto generale incidono sugli oneri totali della Fondazione nella misura del 16%. Tale investimento è legato in particolare alla gestione del personale di AriSLA e alla messa in campo di servizi a supporto delle attività di ricerca.

- Spese di struttura
- Servizi
- Godimento beni di terzi
- Personale
- Ammortamenti
- Oneri diversi di gestione

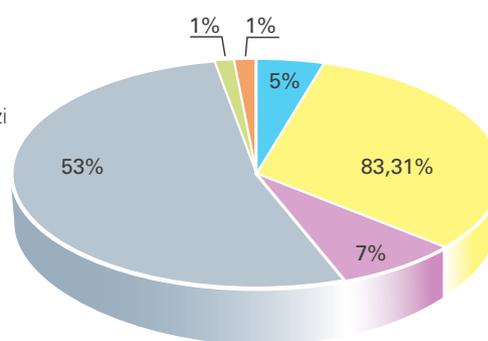
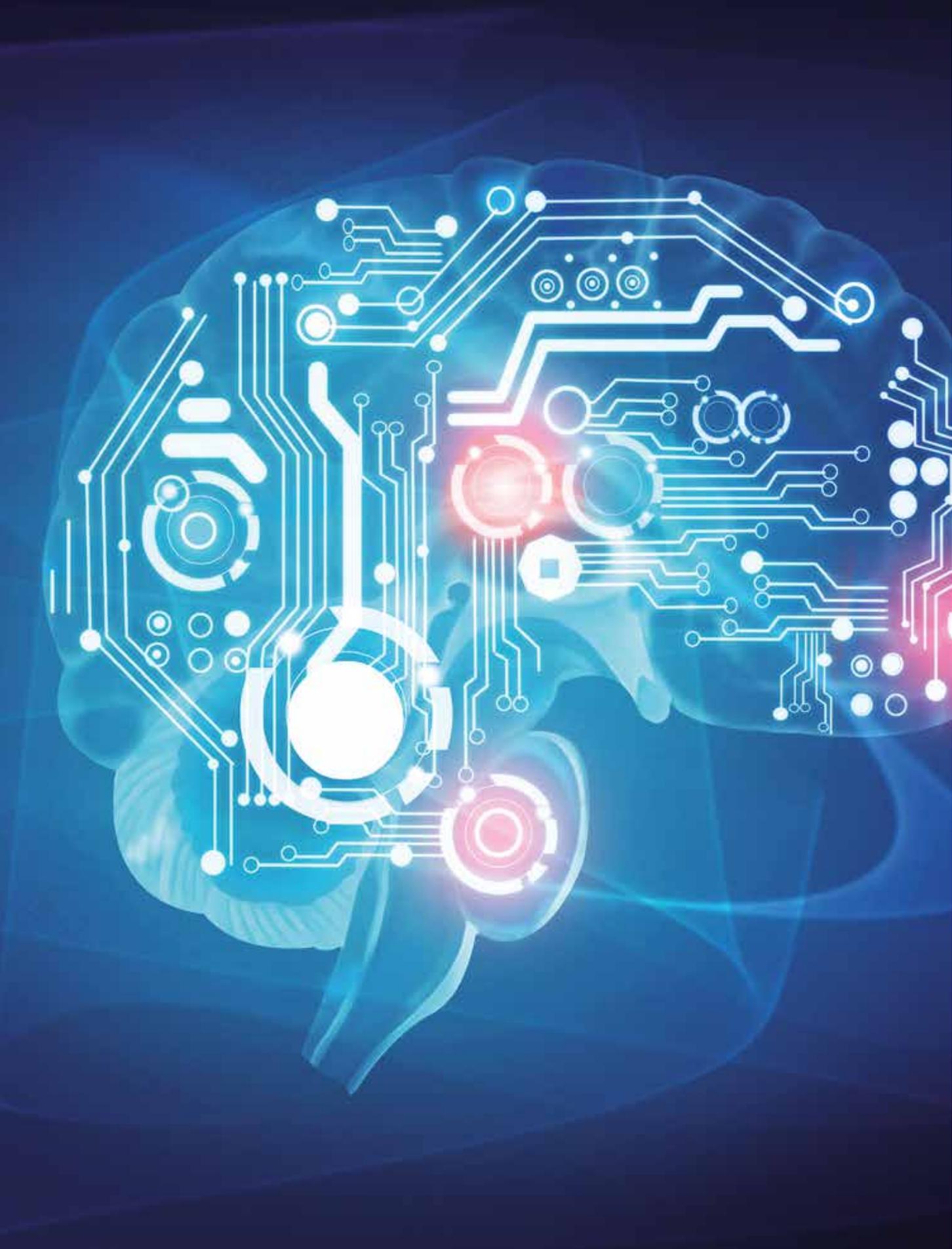


Fig.6: Distribuzione delle risorse investite da Fondazione AriSLA nelle attività di supporto generale per il 2015





# Sezione 1 - I progetti in corso

## **Call 2011**

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

## **Call 2013**

MacLearnALS	Federica Agosta
Promise	Giuseppe Lauria
RepeatALS	Sandra D'Alfonso

## **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
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 2015**

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

## **Progetti Top down**

LNCRNAinALS	Stella Gagliardi
Animal Facility	Caterina Bendotti



## HDACALS-2

Le istone deacetilasi (HDAC) in modelli sperimentali di SLA

Principal Investigator	<b>Alberto Chiarugi</b> Dipartimento di Farmacologia Clinica e Preclinica, Università degli Studi di Firenze
Valore del progetto	<b>233.100</b> euro
Tipologia del progetto	<b>Full Grant</b>
Durata	Dal 26/07/2012 al 25/07/2016 - 48 mesi

### 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, in vari modelli sperimentali di malattia, hanno dimostrato che inibendo le HDAC e mantenendo quindi alto il livello di acetilazione istonica è possibile proteggere i neuroni dalla degenerazione. Gli inibitori delle HDAC disponibili sono però poco specifici e causano gravi effetti collaterali per l'organismo. **Questo studio ha l'obiettivo di comprendere se e in che modo le HDAC influenzano la sopravvivenza dei motoneuroni, utilizzando modelli sperimentali *in vitro* e *in vivo* di SLA. I risultati ottenuti hanno la potenzialità di chiarire alcuni meccanismi molecolari coinvolti nella morte del motoneurone e il ruolo del controllo epigenetico nell'insorgenza della SLA.**



## MacLearnALS

La Risonanza Magnetica per una diagnosi precoce di SLA

<b>Principal Investigator</b>	<b>Federica Agosta</b> Istituto di Neurobiologia sperimentale (INSPE), Fondazione Centro San Raffaele, Milano
<b>Valore del progetto</b>	<b>60.000</b> euro
<b>Tipologia del progetto</b>	<b>Pilot Grant</b>
<b>Durata</b>	dal 15/03/2014 al 15/09/2015 - 18 mesi

### 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 e la diagnosi 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. **Principale obiettivo di questo progetto è sviluppare e validare un metodo per la diagnosi della SLA e di altre malattie del motoneurone che possa essere utilizzato nella pratica clinica, integrando le informazioni cliniche e genetiche con quelle ottenute mediante l'applicazione di moderne tecniche di RM.**



## Promise

Misfolding proteico e SLA: studio clinico randomizzato di fase II

<b>Principal Investigator</b>	<b>Giuseppe Lauria</b> Unità Malattie Neuromuscolari, Fondazione IRCCS - Istituto Neurologico "Carlo Besta", Milano
<b>Partner</b>	<b>24</b> centri di ricerca sul territorio italiano
<b>Valore del progetto</b>	<b>296.625</b> euro
<b>Tipologia del progetto</b>	<b>Full Grant</b>
<b>Durata</b>	Dal 01/01/2015 al 31/12/2017 - 36 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 di 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 nei motoneuroni circostanti. **Questo studio ha lo scopo di testare l'efficacia di 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, questa 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

<b>Principal Investigator</b>	<b>Sandra D'Alfonso</b> Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro", Novara
<b>Partner</b>	<b>1</b> - Gianluca De Bellis, Istituto di Tecnologie Biomediche - CNR-ITB, Milano <b>2</b> - Marco Pellegrini, Istituto di Informatica e Telematica del CNR, Area della Ricerca di Pisa
<b>Valore del progetto</b>	<b>170.000</b> euro
<b>Tipologia del progetto</b>	<b>Full Grant</b>
<b>Durata</b>	Dal 01/03/2014 al 02/11/2016 - 32 mesi

### PROGETTO

Nel DNA esistono alcune sequenze costituite da unità ripetute una di seguito all'altra, ossia in *tandem*, chiamate "tandem-repeats" 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 circa 2400 pazienti e 2400 controlli raccolti da altri centri italiani ed europei con i quali collabora il gruppo di ricerca, tra cui il consorzio italiano SLAGEN. Lo studio potrebbe individuare nuovi tasselli utili alla comprensione delle cause alla base dell'insorgenza della malattia e aiutare a identificare nuovi bersagli terapeutici.



# ALSHDAC1

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

<b>Principal Investigator</b>	<b><i>Claudia Crosio</i></b> Università degli Studi di Sassari
<b>Valore del progetto</b>	<b>60.000</b> euro
<b>Tipologia del progetto</b>	<b>Pilot Grant</b>
<b>Durata</b>	Dal 01/04/2015 al 30/06/2016 - 15 mesi

## 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. **L'obiettivo di questo progetto di ricerca è quello di ampliare le conoscenze sul ruolo fisiopatologico di TDP-43 e in particolare esplorare le sue funzioni 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 delle istone deacetilasi (HDACi), proteine che bloccano l'espressione di un determinato gene regolando la sopravvivenza dei motoneuroni in modelli murini di SLA. Attraverso l'uso di modelli cellulari e animali verrà valutata la rilevanza biologica delle interazioni tra TDP-43 normale o mutata e componenti del macchinario epigenetico.



## CONSLA

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

<b>Principal Investigator</b>	<b>Giuseppe Pignataro</b> Dipartimento di Neuroscienze e Scienze riproduttive ed Odontostomatologiche, Università degli Studi di Napoli “Federico II”
<b>Valore del progetto</b>	<b>44.992</b> euro
<b>Tipologia del progetto</b>	<b>Pilot Grant</b>
<b>Durata</b>	Dal 09/03/2015 al 08/03/2016 - 12 mesi

#### 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. **L’obiettivo principale del progetto è la caratterizzazione del primo modello di precondizionamento nella SLA, al fine di identificare potenziali target terapeutici.** Il razionale deriva dai risultati preliminari ottenuti nel laboratorio del Principal Investigator, i quali indicano la possibilità di ottenere un certo grado di protezione in modelli animali di malattia utilizzando come stimolo precondizionante bassi dosaggi dell’aminoacido BMAA, ottenuto dai semi di cycas, il cui uso in grandi quantità è stato collegato all’insorgenza della SLA. Dai risultati preliminari è stato possibile ipotizzare che l’effetto protettivo del precondizionamento possa essere spiegato con l’aumentata espressione di una proteina chiamata NCX (Sodio/Calcio eXchanger o scambiatore sodio-calcio), una proteina di membrana con la funzione di rimuovere il calcio dalle cellule in favore del sodio: la sua eliminazione sembra infatti accelerare la progressione della malattia in modelli murini di SLA.



## DC-ALS

Attivazione e funzionalità delle cellule dendritiche nella SLA

Principal Investigator	<b>Francesca Granucci</b> Dipartimento di Biotecnologie e Bioscienze, Università degli Studi di Milano-Bicocca
Valore del progetto	<b>50.000</b> euro
Tipologia del progetto	<b>Pilot Grant</b>
Durata	Dal 01/03/2015 al 28/02/2016 - 12 mesi

### PROGETTO

Studi recenti hanno evidenziato un chiaro ruolo dell'infiammazione cronica sistemica nell'influenzare i processi neurodegenerativi nella SLA. Le cellule dendritiche (CD), componenti 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 progetto ha l'obiettivo di comprendere il ruolo delle cellule dendritiche circolanti nel sangue di 100 pazienti affetti da SLA, in relazione allo stadio della malattia, rispetto a quelle presenti in 50 controlli sani e in 50 pazienti affetti da altri disordini neurodegenerativi e di studiare come agiscono quando sono attivate da stimoli esterni.** Inoltre si cercherà di comprendere *in vitro* come si possa modificare l'attività di queste cellule affinché recuperino una funzione protettiva e anti-infiammatoria.



## EpiALS

Il ruolo dei regolatori epigenetici nella patogenesi della SLA

<b>Principal Investigator</b>	<b>Camilla Bernardini</b> Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
<b>Valore del progetto</b>	<b>60.000</b> euro
<b>Tipologia del progetto</b>	<b>Pilot Grant</b>
<b>Durata</b>	Dal 04/05/2015 al 03/05/2016 - 12 mesi

### 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 progetto è studiare nel muscolo di pazienti affetti da SLA i meccanismi alla base della degenerazione, 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 recentemente proposti per il trattamento di alcune malattie neurodegenerative. Il progetto intende procedere effettuando l'inibizione degli enzimi istone deacetilasi, sia mediante inibitori esistenti delle HDAC, sia utilizzando alcune molecole che mimano l'azione dei microRNA, piccole molecole endogene di RNA non codificante, implicate nella regolazione dell'espressione genica.



## EX ALTA

Studio del sistema nervoso periferico per identificare nuovi marcatori di malattia

<b>Principal Investigator</b>	<b>Angelo Quattrini</b> Istituto di Neurobiologia Sperimentale (INSPE), Fondazione Centro San Raffaele, Milano
<b>Valore del progetto</b>	<b>56.000</b> euro
<b>Tipologia del progetto</b>	<b>Pilot Grant</b>
<b>Durata</b>	Dal 01/04/2015 al 31/03/2016 - 12 mesi

### 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. **L'obiettivo del progetto è identificare i meccanismi molecolari responsabili della progressione della malattia e della perdita delle fibre nervose all'interno del sistema nervoso periferico, attraverso il prelievo del nervo otturatore.** Per questo scopo verranno utilizzate tecniche avanzate di studio del trascrittoma, ossia l'insieme degli RNA messaggeri che codificano e portano informazioni perché siano tradotte in proteine finalizzate a identificare i geni che sottendono lo sviluppo di questa malattia, associate a sofisticate tecniche di indagine microscopica.



## FUSMALS

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

<b>Principal Investigator</b>	<b>Mauro Cozzolino</b> Istituto di Farmacologia Traslazionale, CNR Roma
<b>Valore del progetto</b>	<b>59.955</b> euro
<b>Tipologia del progetto</b>	<b>Pilot Grant</b>
<b>Durata</b>	Dal 07/04/2015 al 06/04/2016 - 12 mesi

### 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. **L'obiettivo di questo progetto è verificare se effettivamente SMN sia coinvolta nella degenerazione motoneuronale che caratterizza un modello animale di SLA esprimente FUS non mutata.** Verrà inoltre valutato se la modulazione di SMN possa influire sulla severità della SLA mediante tecniche comportamentali, istopatologiche e molecolari. Lo studio permetterà di stabilire se e in quali casi FUS e SMN cooperano da un punto di vista funzionale nella patogenesi della malattia, aumentando così l'attuale comprensione dei meccanismi molecolari che ne causano l'insorgenza.



# MAMMALS

## Modulazione del sistema immunitario nella SLA

<b>Principal Investigator</b>	<b>Chiara Parisi</b> Istituto di Biologia Cellulare e Neurobiologia (IBCN), CNR, Roma
<b>Valore del progetto</b>	<b>56.000</b> euro
<b>Tipologia del progetto</b>	<b>Pilot Grant</b>
<b>Durata</b>	Dal 16/02/2015 al 16/02/2016 - 12 mesi

### PROGETTO

Le cellule della microglia costituiscono la più importante linea di difesa del sistema immunitario nel cervello e nel midollo spinale e la presenza nella SLA di motoneuroni danneggiati, 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 esse rilasciano 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- $\kappa$ B. Il gruppo di ricerca propone di bloccare il rilascio di fattori tossici da parte delle cellule microgliali utilizzando particolari microRNA, piccole molecole di RNA non codificante, in grado di impedire la traduzione delle proteine, regolando a loro volta i membri della famiglia di NF- $\kappa$ B. **L'obiettivo del progetto è studiare l'effetto della modulazione da parte dei microRNA nelle cellule microgliali di modelli animali di SLA sulla produzione di molecole tossiche o neuroprotettive.**

## RICERCA DI BASE CALL FOR PROJECTS 2014



# ARCI

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

<b>Principal Investigator</b>	<b>Irene Bozzoni</b> Dipartimento di Biologia e Biotecnologie "Charles Darwin", Università degli Studi "La Sapienza", Roma
<b>Valore del progetto</b>	<b>240.000</b> euro
<b>Tipologia del progetto</b>	<b>Full Grant</b>
<b>Durata</b>	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, come 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 *long non coding RNA*). 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

<b>Principal Investigator</b>	<b>Laura Dalla Vecchia</b> Fondazione Salvatore Maugeri, IRCCS, Istituto Scientifico di Milano
<b>Partner</b>	<b>1</b> - Gabriele Mora, Fondazione Salvatore Maugeri IRCCS, Istituto Scientifico di Milano <b>2</b> - Alberto Porta, Istituto Ortopedico Galeazzi, Università degli Studi di Milano <b>3</b> - Raffaello Furlan, Istituto Clinico Humanitas IRCCS, Milano
<b>Valore del progetto</b>	<b>121.000</b> euro
<b>Tipologia del progetto</b>	<b>Full Grant</b>
<b>Durata</b>	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 non interessa, quindi, 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 segni presenti nei pazienti. Questo studio 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.



## CHRONOS

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

<b>Principal Investigator</b>	<b>Fabian Feiguin</b> International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology (ICGEB), Trieste
<b>Valore del progetto</b>	<b>170.100</b> euro
<b>Tipologia del progetto</b>	<b>Full Grant</b>
<b>Durata</b>	Dal 01/04/2015 al 31/03/2018 - 36 mesi

### PROGETTO

Le più recenti scoperte scientifiche hanno evidenziato un ruolo della proteina 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 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 di un danno neurologico.



## CONNECTALS

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

<b>Principal Investigator</b>	<b>Massimo Filippi</b> Istituto di Neurobiologia sperimentale (INSPE), Fondazione Centro San Raffaele, Milano
<b>Valore del progetto</b>	<b>300.000</b> euro
<b>Tipologia del progetto</b>	<b>Full Grant</b>
<b>Durata</b>	Dal 15/04/2015 al 14/04/2018 - 36 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 Sclerosi Laterale Amiotrofica, 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 che 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.



## GF\_ALS

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

<b>Principal Investigator</b>	<b>Ermanno Gherardi</b> Dipartimento di Medicina Molecolare, Università degli Studi di Pavia
<b>Partner</b>	Massimo Tortarolo, Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano
<b>Valore del progetto</b>	<b>172.370</b> euro
<b>Tipologia del progetto</b>	<b>Full Grant</b>
<b>Durata</b>	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 esso 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. Le nuove molecole prodotte potrebbero consentire una maggiore sopravvivenza dei motoneuroni danneggiati nei pazienti affetti da SLA.



# GRANULOPATHY

Il coinvolgimento nella SLA dei guardiani dell'omeostasi delle proteine

<b>Principal Investigator</b>	<b>Serena Carra</b> Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze Università degli Studi di Modena-Reggio Emilia
<b>Partner</b>	<b>1</b> - Angelo Poletti, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano (DiSFEB) (CEND) <b>2</b> - Cristina Cereda, IRCCS Istituto Neurologico Nazionale "C. Mondino", Pavia <b>3</b> - Jessica Mandrioli, UO Neurologia, Nuovo Ospedale Civile Sant'Agostino Estense di Modena
<b>Valore del progetto</b>	<b>299.585</b> euro
<b>Tipologia del progetto</b>	<b>Full Grant</b>
<b>Durata</b>	Dal 01/04/2015 al 31/03/2018 - 36 mesi

## PROGETTO

Nei motoneuroni dei pazienti affetti da SLA sono presenti aggregati proteici che contengono anche alcune 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 la proteina VCP (*Valosin Containing Protein*), una proteina coinvolta nella rimozione di GS, responsabile dell'eliminazione delle proteine alterate e dell'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.**



## PATH-FOR-ALS

Nuove molecole per contrastare la neuroinfiammazione nella SLA

<b>Principal Investigator</b>	<b>Cinzia Volontè</b> Istituto di Biologia Cellulare e Neurobiologia (IBCN), CNR, Roma
<b>Valore del progetto</b>	<b>147.000</b> euro
<b>Tipologia del progetto</b>	<b>Full Grant</b>
<b>Durata</b>	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. Basandosi su 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 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

<b>Principal Investigator</b>	<b>Stefania Corti</b> Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti, Università degli Studi di Milano
<b>Partner</b>	Silvia Barabino, Dipartimento di Biotecnologie e Bioscienze, Università degli Studi di Milano-Bicocca
<b>Valore del progetto</b>	<b>300.000</b> euro
<b>Tipologia del progetto</b>	<b>Full Grant</b>
<b>Durata</b>	Dal 01/03/2015 al 28/02/2018 - 36 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* nel modello murino di SLA.



# ALLSpeak

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



<b>Principal Investigator</b>	<b>Alberto Inuggi</b> Fondazione Istituto Italiano di Tecnologia, Genova
<b>Partner</b>	1 - Leonardo Badino, Fondazione Istituto Italiano di Tecnologia, Genova 2 - Nilo Riva, Fondazione Centro San Raffaele, Milano
<b>Valore del progetto</b>	<b>146.905,50</b> euro
<b>Tipologia del progetto</b>	<b>Full Grant</b>
<b>Durata</b>	24 mesi

## PROGETTO

ALLSpeak 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: l'applicazione 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



<b>Principal Investigator</b>	<b>Christian Lunetta</b> NEuroMuscular Omnicentre (NEMO), Fondazione Serena ONLUS, Milano
<b>Partner</b>	1 - Paolo Vaccari, Auxilia s.r.l, Modena 2 - Federica Cozza, Università degli Studi di Milano-Bicocca
<b>Valore del progetto</b>	<b>192.650</b> euro
<b>Tipologia del progetto</b>	<b>Full Grant</b>
<b>Durata</b>	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*. Il progetto si propone di ottenere un prodotto finale da proporre ai pazienti affetti da SLA e ad altre persone con disabilità simili.



# RAP-ALS

Il trattamento con Rapamicina per la Sclerosi Laterale



<b>Principal Investigator</b>	<b>Jessica Mandrioli</b> Nuovo Ospedale Civile S. Agostino Estense di Modena
<b>Partner</b>	<b>9</b> Centri di ricerca sul territorio italiano
<b>Valore del progetto</b>	<b>426.825</b> euro
<b>Tipologia del progetto</b>	<b>Full Grant</b>
<b>Durata</b>	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, la quale assume caratteristiche neurotossiche anziché protettive. In modelli cellulari e animali la Rapamicina (R) si è rivelata in grado di promuovere la rimozione delle proteine alterate e di agire sopprimendo la risposta infiammatoria neurotossica. La (R) 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 (R) 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 (R) 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 inoltre 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



<b>Principal Investigator</b>	<b>Gianmario Sambuceti</b> Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Genova
<b>Partner</b>	1 - Anna Maria Massone, CNR Spin, Genova 2 - Cecilia Marini, CNR-IBFM- Sezione di Genova 3 - GianLuigi Mancardi, Università degli Studi di Genova
<b>Valore del progetto</b>	<b>328.135,50</b> euro
<b>Tipologia del progetto</b>	<b>Full Grant</b>
<b>Durata</b>	24 mesi

### PROGETTO

Il progetto si propone di valutare per la prima volta il metabolismo del midollo spinale in 50 pazienti affetti da Sclerosi Laterale Amiotrofica (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. 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 on line ad uso gratuito.

## Progetto "Top Down"



# LNCRNAinALS

Studio del ruolo dei Long Non Coding RNA nella SLA

<b>Principal Investigator</b>	<b>Stella Gagliardi</b> Fondazione Istituto Neurologico Nazionale "Casimiro Mondino", Pavia
<b>Valore del progetto</b>	<b>30.000</b> euro
<b>Tipologia del progetto</b>	<b>Pilot Grant</b>
<b>Durata</b>	Dal 01/04/2015 al 30/09/2016 - 18 mesi

### 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, 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 gli 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. **Scopo di questo progetto è effettuare un profilo sistematico degli lncRNA e dell'RNA messaggero (mRNA) in tessuti umani di pazienti affetti da SLA, allo scopo di comprendere meglio le alterazioni del trascrittoma nella malattia ed ottenere nuovi dati sulla sua regolazione. Tali scoperte potranno aprire nuove prospettive di ricerca nella SLA e ipotizzare nuovi possibili approcci 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

**Valore del progetto**

A partire dall'istituzione della Facility nel 2011, AriSLA ha conferito **389.957,70** 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.

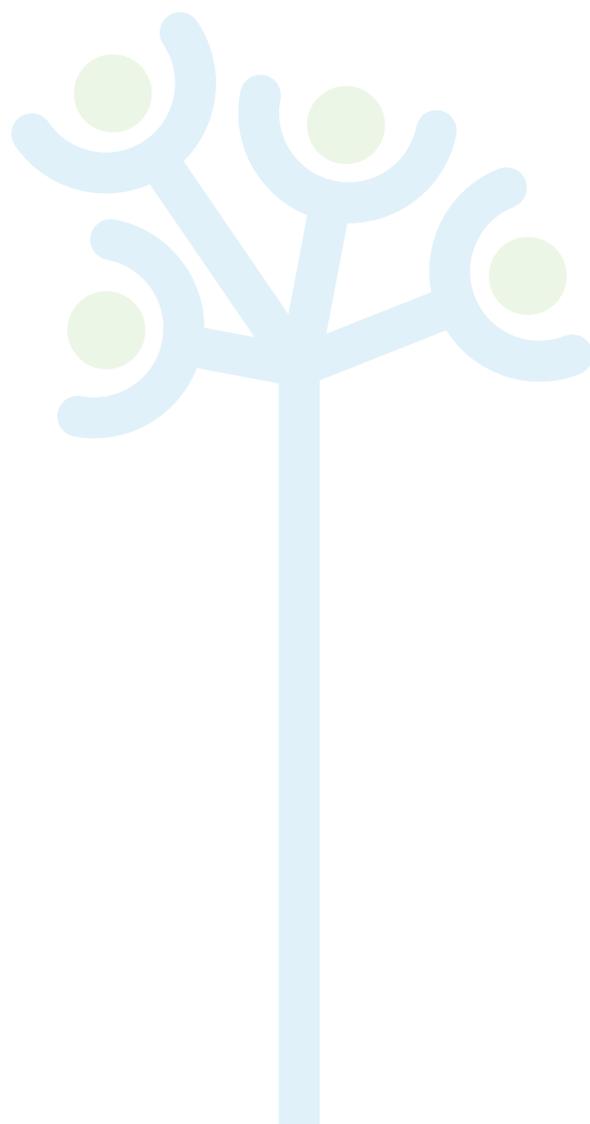
# Sezione 2 - I progetti giunti a termine nel 2015: "I risultati presentati al 1° Simposio Nazionale sulla SLA"

<b>Call 2009</b>	
CanALS	Giancarlo Comi

<b>Call 2011</b>	
ALS_HSPB8	Angelo Poletti
IMMUNALS	Caterina Bendotti
SARDINIALS	Adriano Chiò

<b>Call 2012</b>	
NOVALS	Vincenzo Silani
OligoALS	Maria Teresa Carri
TARMA	Francisco Baralle

<b>Call 2013</b>	
ALSINTERACTORS	Angela Anna Messina
ExoSLA	Francesca Properzi
LoCaLS	Alessandro Bertoli
MesALS	Debora Giunti





## 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

<b>Principal Investigator</b>	<b>Giancarlo Comi</b> Dipartimento di Neurologia, Ospedale San Raffaele, Milano
<b>Partner</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 - Gabriele Mora, Fondazione Salvatore Maugeri IRCCS, Istituto Scientifico di Milano</li> <li>2 - Christian Lunetta, NEuroMuscular Omnicentre (NEMO), Fondazione Serena ONLUS, Milano</li> <li>3 - Gianni Sorarù, Dipartimento di Neurologia, Università degli Studi di Padova, Azienda Ospedaliera di Padova</li> </ol>
<b>Valore del progetto</b>	<b>53.050</b> euro
<b>Tipologia del progetto</b>	<b>Full Grant</b>
<b>Durata</b>	Dal 01/01/2011 al 30/06/2015 - 54 mesi <b>CONCLUSO</b>

### PROGETTO

Nella SLA la spasticità (o rigidità muscolare) rappresenta uno dei sintomi che maggiormente influenzano le capacità motorie e, in generale, contribuiscono alla riduzione dell'autonomia personale e della qualità di vita dei pazienti. I pochi farmaci attualmente disponibili hanno finora dimostrato una limitata efficacia e comportano perdita di tono muscolare ed effetti collaterali spesso importanti. Lo studio CANALS si è posto l'obiettivo di analizzare il profilo di sicurezza, tollerabilità ed efficacia di un derivato di Cannabis sativa in 60 pazienti affetti da SLA. Dopo 6 settimane di trattamento si è registrato un miglioramento significativo della spasticità nei pazienti in trattamento attivo, che hanno inoltre presentato una percentuale di impressione soggettiva di miglioramento significativamente superiore rispetto ai pazienti in placebo; il farmaco ha inoltre presentato un buon livello di sicurezza e tollerabilità e nessun paziente ha interrotto lo studio in seguito a eventi avversi. Non sono state registrate invece variazioni sulla scala ALS-FRS-R che misura la progressione della malattia. Lo studio ha suggerito che l'utilizzo di cannabinoidi sia sicuro e ben tollerato nei pazienti affetti da malattia del motoneurone e ha fornito indicazioni preliminari incoraggianti in merito all'efficacia degli stessi per il controllo del sintomo di spasticità.





# ALS\_HSPB8

Il ruolo delle proteine spazzine (chaperoni) nella rimozione delle forme proteiche neurotossiche presenti nella Sclerosi Laterale Amiotrofica

<b>Principal Investigator</b>	<b>Angelo Poletti</b> Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari (DiSFB), Università degli Studi di Milano
<b>Partner</b>	Serena Carra, Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia
<b>Valore del progetto</b>	<b>263.250</b> euro
<b>Tipologia del progetto</b>	<b>Full Grant</b>
<b>Durata</b>	Dal 01/03/2012 al 31/05/2015 - 39 mesi <b>CONCLUSO</b>

## PROGETTO

Numerose evidenze scientifiche hanno dimostrato che nei motoneuroni dei pazienti SLA sono presenti accumuli di proteine mal ripiegate, ovvero in una conformazione non corretta. Il ruolo di questi aggregati è ancora in fase di dibattito ma certamente rappresenta un'indicazione che nei motoneuroni dei pazienti SLA sia presente un'alterazione dei sistemi deputati al controllo della qualità delle proteine. In condizioni normali, le proteine che non riescono a maturare correttamente nella loro forma attiva vengono eliminate tramite il sistema di controllo di qualità proteico, composto da proteine chaperones (come le *Heat Shock Proteins*, HSP) e dai sistemi di degradazione, come il processo di autofagia. Sia in modelli di malattia che nel midollo spinale di pazienti affetti da SLA sporadica e familiare, il gruppo di ricerca ha osservato che la proteina chaperone HSPB8 è presente a livelli elevati nei motoneuroni che sopravvivono allo stadio terminale della patologia, suggerendo che possa svolgere un ruolo preventivo rispetto all'accumulo patologico delle proteine alterate. Tale sovra-espressione è in grado, in modelli cellulari, di prevenire l'aggregazione delle proteine mutate SOD1 e TDP-43, coinvolte nell'insorgenza della SLA, promuovendone la degradazione attraverso il processo autofagico. In modelli di *Drosophila melanogaster* (moscerino della frutta) di SLA, la sovra-espressione di HSPB8 è in grado di ridurre il danno prodotto da TDP-43 nella regione dell'occhio di questo insetto. Su queste basi, è stato sviluppato un sistema "reporter" che ha permesso di identificare due molecole capaci di interferire con l'espressione di HSPB8, aumentando significativamente i livelli della proteina e contrastando l'aggregazione di TDP-43. Questi dati preliminari che potrebbero aprire la strada a nuovi approcci terapeutici per la SLA dovranno essere consolidati in diversi modelli animali per dimostrarne l'efficacia.



## IMMUNALS

Ruolo patologico e potenziale utilizzo clinico dell'asse CCL2/CCR2 nella regolazione della risposta immunitaria della SLA

<b>Principal Investigator</b>	<b>Caterina Bendotti</b> Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano
<b>Partner</b>	1 - Massimo Locati, Fondazione Humanitas per la Ricerca (FHR), Milano 2 - Gabriele Mora, Fondazione Salvatore Maugeri IRCCS, Istituto Scientifico di Milano
<b>Valore del progetto</b>	<b>247.000</b> euro
<b>Tipologia del progetto</b>	<b>Full Grant</b>
<b>Durata</b>	Dal 01/05/2012 al 30/04/2015 - 36 mesi <b>CONCLUSO</b>

### PROGETTO

Recenti evidenze scientifiche hanno dimostrato il coinvolgimento dell'immunità innata e adattativa nella progressione della SLA. In particolare in alcuni studi è stato osservato che il reclutamento di linfociti e macrofagi da parte delle chemochine, ovvero un gruppo di proteine della famiglia delle citochine che hanno un ruolo primario nei processi di infiammazione, potrebbe creare attorno ai motoneuroni danneggiati un microambiente inizialmente protettivo, che con il progredire della patologia risulterebbe tossico. CCL2, responsabile, attraverso il suo recettore CCR2, della mobilitazione di linfociti e macrofagi dal midollo osseo, è la chemochina più precocemente attivata nel midollo spinale del modello murino di SLA SOD1G93A. I suoi valori sono stati riportati aumentati nel liquor e nel sangue dei pazienti con SLA. Il progetto IMMUNALS si è proposto di capire il ruolo di questa chemochina nella progressione della malattia, mediante l'analisi dei suoi livelli di espressione nel midollo spinale e nel sangue di topi transgenici a diversi stadi della malattia. **Grazie a questo progetto si è dimostrato che l'asse CCL2/CCR2 potrebbe essere coinvolto nella modulazione della vitalità e della sopravvivenza dei motoneuroni, non solo attraverso la mobilitazione e il reclutamento di cellule immunitarie, ma anche attraverso una diretta azione sui motoneuroni.**



# SARDINIANS

Studio genomico della SLA in Sardegna

<b>Principal Investigator</b>	<b>Adriano Chiò</b> Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi di Torino
<b>Partner</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 - Bryan Traynor, Neuromuscular Diseases Research Section, Lab. of Neurogenetics, NIA, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA</li> <li>2 - Giuseppe Borghero, Clinica Neurologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Cagliari</li> <li>3 - Maura Pugliatti, Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi di Sassari</li> </ol>
<b>Valore del progetto</b>	<b>284.000</b> euro
<b>Tipologia del progetto</b>	<b>Full Grant</b>
<b>Durata</b>	Dal 01/05/2012 al 30/04/2015 - 36 mesi <b>CONCLUSO</b>

## PROGETTO

Obiettivo del progetto SARDINIANS è stato lo studio genetico dei pazienti con SLA di origine sarda. Gli studi su popolazioni isolate rappresentano uno strumento potente per la genetica. La Sardegna è una popolazione ideale per tale tipo di studi per l'omogeneità della sua genetica e per l'elevata frequenza di forme familiari di SLA nella sua popolazione. **L'analisi dei principali geni coinvolti nella SLA** (C9ORF72, SOD1, TARDBP e FUS) attraverso la tecnica del *genome-wide association study* (GWAS), su circa 400 casi di SLA e 200 controlli, **ha permesso di identificare mutazioni geniche in 155 casi (41,3%), con una frequenza circa 4 volte superiore alle popolazioni caucasiche non isolate.** Il progetto ha permesso di identificare, attraverso la tecnica di sequenziamento degli esomi (la parte di DNA codificante per proteine), in 180 pazienti e 100 controlli sani, **un nuovo gene coinvolto nella patogenesi della SLA, MATR3.** MATR3 è una proteina che si lega al DNA e all'RNA e che interagisce con TDP-43, proteina a sua volta correlata sia alla SLA, sia alla demenza fronto-temporale. La natura patogenetica delle mutazioni del gene MATR3 è stata successivamente confermata in diversi lavori scientifici su altre popolazioni. **I dati raccolti grazie al progetto hanno permesso anche di studiare l'effetto di due geni regolatori, le cui modificazioni possono portare ad un decorso più rapido della malattia, dimostrando che Ataxin 1 rappresenta un fattore prognostico negativo, mentre il polimorfismo p.H63D del gene HFE non ha alcun affetto sul decorso della malattia.**



RICERCA DI BASE CALL FOR PROJECTS 2012

## NOVALS

Identificazione delle mutazioni *de novo* nella Sclerosi Laterale Amiotrofica attraverso un approccio di "exome sequencing" basato sui trio

<b>Principal Investigator</b>	<b>Vincenzo Silani</b> Dipartimento di Neurologia e Laboratorio di Neuroscienze, Centro "Dino Ferrari", Università degli Studi di Milano, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano
<b>Partner</b>	<b>1</b> - John Landers, Department of Neurology, University of Massachusetts Medical School, Albert Sherman Center, Worcester, MA, USA <b>2</b> - Cinzia Gellera, Fondazione IRCCS - Istituto Neurologico "Carlo Besta", Milano
<b>Valore del progetto</b>	<b>250.000</b> euro
<b>Tipologia del progetto</b>	<b>Full Grant</b>
<b>Durata</b>	Dal 01/02/2013 al 31/01/2015 - 24 mesi <b>CONCLUSO</b>

### PROGETTO

La SLA è una malattia con caratteristiche ereditarie nel 5-10% dei casi, ma nel restante 90-95% dei pazienti spesso la componente genetica è comunque un fattore rilevante. Il progetto NOVALS si è proposto di sequenziare gli esomi, ossia la parte di DNA codificante per proteine, di 40 pazienti SLA sporadici e dei loro parenti non affetti, detti trio, allo scopo di identificare mutazioni *de novo* (*de novo mutation* - DNM) e stabilire se queste possano rappresentare un fattore di rischio per la malattia. Il gruppo di ricerca, dopo aver validato le DNM identificate, ha sequenziato i geni contenenti DNM in un'ulteriore coorte di pazienti SLA con esordio precoce, allo scopo di stabilirne il ruolo nella patogenesi della malattia. **Tramite questa innovativa analisi, il gruppo di ricerca ha identificato un nuovo gene associato alla SLA, TUBA4A, codificante per un'isoforma dell'alfa-tubulina altamente espressa a livello neuronale.** Analisi funzionali hanno dimostrato che le mutazioni determinano una marcata alterazione della stabilità e della dinamica dei microtubuli, coinvolti nel trasporto intracellulare e nel mantenimento del citoscheletro. Dopo la scoperta di Profilina 1 (progetto EXOMEFALS, Prof. V. Silani, *Call* 2009), tale scoperta suggerisce ulteriormente che le alterazioni del citoscheletro giocano un ruolo sostanziale nella patogenesi della malattia. Ulteriore risultato del progetto è stata l'identificazione di un eccesso di mutazioni nel gene TBK1, codificante per la proteina TANK-binding kinase 1, coinvolta nei processi di autofagia, cioè quei meccanismi con cui i motoneuroni sono in grado di eliminare i componenti cellulari danneggiati. I dati ottenuti hanno ampliato il database online, ALS Variant Server (<http://als.umassmed.edu/>), creato nel 2013 per raccogliere le varianti genetiche di casi SLA, identificate attraverso *exome sequencing*, allo scopo di aumentare l'efficienza dei ricercatori nell'individuare i geni associati alla SLA.



RICERCA DI BASE CALL FOR PROJECTS 2012

## OligoALS

Nuove strategie per rimuovere gli aggregati proteici nella SLA

Principal Investigator	<b>Maria Teresa Carri</b> Fondazione Santa Lucia IRCCS, Roma
Valore del progetto	<b>160.000</b> euro
Tipologia del progetto	<b>Full Grant</b>
Durata	Dal 25/02/2013 al 24/08/2015 – 30 mesi <b>CONCLUSO</b>

### PROGETTO

Una caratteristica tipica dei motoneuroni dei pazienti affetti da SLA è quella di presentare aggregati di proteine legate all'insorgenza della malattia (SOD1, TDP-43 e FUS). Il ruolo di tali aggregati nella patologia non è ancora stato chiarito. Poiché sembra evidente una correlazione tra la presenza di aggregati e la progressione della malattia, lo scopo del progetto OligoALS è stato comprendere i meccanismi con cui gli aggregati si formano, al fine di fornire indicazioni utili alla progettazione di nuove strategie terapeutiche basate su molecole che impediscono o revertono l'aggregazione proteica. In questo studio sono stati esplorati i meccanismi biochimici di aggregazione di TDP-43 e di FUS. **Il gruppo di ricerca ha dimostrato che la proteina TDP-43 forma sia oligomeri che grandi aggregati, mediante l'interazione tra residui dell'amminoacido cisteina presenti nelle sue diverse subunità.** Tale meccanismo sembra simile alla modalità di aggregazione della proteina SOD1 mutata. Di conseguenza, come per la SOD1 mutata, **è effettivamente possibile impedirne l'aggregazione aumentando il livello di glutazione ridotto**, attraverso la somministrazione di questo un peptide con proprietà antiossidanti, costituito dagli aminoacidi cisteina e glicina. **Diversamente, è stato dimostrato che FUS aggrega con un meccanismo largamente cisteina-indipendente e tende a formare anche piccoli complessi proteici che intrappolano altre proteine funzionalmente correlate.**



## TARMA

Alterazioni del metabolismo dell'RNA legate a TDP-43 nella SLA

<b>Principal Investigator</b>	<b>Francisco Baralle</b> International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology (ICGEB), Trieste
<b>Partner</b>	Antonia Ratti, Dipartimento di Neuroscienze, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano
<b>Valore del progetto</b>	<b>250.000</b> euro
<b>Tipologia del progetto</b>	<b>Full Grant</b>
<b>Durata</b>	Dal 01/02/2013 al 31/01/2015 - 24 mesi <b>CONCLUSO</b>

### PROGETTO

La scoperta del coinvolgimento di TDP-43 nella SLA ha fornito preziose informazioni sull'origine della malattia. In particolare, l'alterata localizzazione e l'aggregazione di TDP-43 nei tessuti affetti ha suggerito nuovi meccanismi che possono essere legati alla neurodegenerazione. Il progetto TARMA ha fornito un quadro generale del ruolo di TDP-43 nel metabolismo dell'RNA nei neuroni, nelle cellule gliali e potenzialmente in altri tessuti colpiti dalla malattia come i muscoli. Sono stati individuati nuovi bersagli genetici di TDP-43 ed è stato dimostrato il ruolo di alcuni di loro nel ciclo cellulare; inoltre è stata identificata una via completamente nuova in grado di ridurre la quantità del mRNA specifico che codifica per TDP-43, controllandone l'espressione quando la cellula ne contiene alti livelli. Dalle ricerche sviluppate nel corso del progetto è stato inoltre generato nel laboratorio del PI un modello funzionale di aggregazione di TDP-43, sia in *Drosophila Melanogaster* che in topo, che ha permesso di capire alcuni aspetti importanti del meccanismo di aggregazione. I modelli cellulari e di *Drosophila* sono stati usati per *screening* iniziali di farmaci in grado di stimolare la risoluzione degli aggregati ed il ritorno alla funzionalità di TDP-43. Diversi farmaci hanno dato risultati incoraggianti e si è stabilita una collaborazione con il Medical Research Council Technology del Regno Unito per l'utilizzo del modello nello *screening* di nuove molecole.



## ALSINTERACTORS

Analisi *in vivo* ed *in vitro* delle relazioni fra le proteine SOD1 e VDAC1: nuovi modelli di interazione molecolare

<b>Principal Investigator</b>	<b>Angela Anna Messina</b> Dipartimento di Scienze Biologiche, Geologiche e Ambientali - Sezione di Biochimica e Biologia Molecolare, Università degli Studi di Catania
<b>Valore del progetto</b>	<b>59.997</b> euro
<b>Tipologia del progetto</b>	<b>Pilot Grant</b>
<b>Durata</b>	Dal 10/03/2014 al 10/07/2015 - 16 mesi <b>CONCLUSO</b>

### PROGETTO

Il progetto ALSINTERACTORS si è proposto di studiare il meccanismo di disfunzione mitocondriale tipico dei motoneuroni dei pazienti con SLA. A tale scopo si è indagato il coinvolgimento della proteina VDAC1 (isoforma 1 del *Voltage Dependent Anion Channel* o porina mitocondriale), una proteina-canale in grado di controllare l'intero metabolismo mitocondriale. Lo studio ha investigato la capacità della proteina mutata SOD1 G93A, la cui espressione è associata al 20% di casi di SLA familiare, di interagire con la proteina VDAC1 modificandone l'attività. Tale interazione è stata studiata *in vitro* e l'effetto che ogni interazione molecolare produceva sulla funzionalità del VDAC1 è stato rivelato con un sistema che misura, in risposta al voltaggio applicato, la conduttanza del canale VDAC ricostituito in una membrana lipidica artificiale. L'interazione VDAC1/SOD1 G93A è stata anche testata in mitocondri purificati da cellule NSC-34 (un riconosciuto modello di motoneurone) esprimenti SOD1 mutata o normale. Inoltre, in esperimenti *in vitro* e in modelli cellulari, è stato valutato l'effetto di interferenza di molecole biologiche sull'interazione VDAC1/G93A. **I dati ottenuti hanno evidenziato che VDAC1 è in grado di legare esclusivamente la proteina SOD1 mutata e questo legame modifica l'attività di VDAC1 stesso. Sono state inoltre testate molecole biologiche che influiscono sull'interazione tra VDAC1 e SOD1 mutata.** Questi risultati, con gli opportuni approfondimenti e controlli, possono portare a nuove prospettive nella comprensione del meccanismo molecolare della disfunzione mitocondriale associata alla SLA, non solo di natura genetica.



# ExoSLA

Gli esosomi nella SLA

<b>Principal Investigator</b>	<b>Francesca Properzi</b> Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, Istituto Superiore di Sanità, Roma
<b>Valore del progetto</b>	<b>59.997</b> euro
<b>Tipologia del progetto</b>	<b>Pilot Grant</b>
<b>Durata</b>	Dal 10/03/2014 al 09/06/2015 - 15 mesi <b>CONCLUSO</b>

## PROGETTO

Gli esosomi sono piccole vescicole rilasciate dalle cellule, note per essere coinvolte nella comunicazione intercellulare. Contengono informazioni molecolari dettagliate, tra cui RNA specifici come mRNA e miRNA che sono complessivamente chiamati *exosomal shuttle* RNA (esRNA). I miRNA sono un gruppo di piccole molecole coinvolte nel silenziamento genico che controllano una varietà di funzioni critiche nelle cellule dei mammiferi. Una volta raggiunta la cellula bersaglio, diventano funzionali e possono efficacemente regolare l'espressione genica. Gli esosomi rappresentano un prezioso strumento biomedico che potrebbe essere utilizzato per la diagnosi e la prognosi di un numero crescente di patologie. Ad oggi non sono ancora stati identificati biomarcatori specifici per la SLA. È noto però che la proteina SOD1, associata all'insorgenza della malattia, viene rilasciata dalle cellule nelle vescicole esosomali. Gli esosomi rilasciati nei liquidi biologici dei pazienti affetti da SLA potrebbero quindi contenere biomarcatori rilevanti e utili per la diagnosi differenziale della malattia. **Grazie al progetto ExoSLA è stata individuata una "firma" di 16 miRNA e 14 mRNA esosomali specifici nel liquor di pazienti affetti da SLA sporadica rispetto ai controlli neurologici: in particolare si è osservato che uno dei miRNA identificati è espresso in modo univoco nel 40% dei pazienti con SLA.**





RICERCA DI BASE CALL FOR PROJECTS 2013

## LoCaLS

Perturbazioni locali dell'omeostasi del  $\text{Ca}^{2+}$   
come possibile meccanismo di patogenesi della  
SLA familiare

<b>Principal Investigator</b>	<b>Alessandro Bertoli</b> Dipartimento di Scienze Biomediche, Università degli Studi di Padova
<b>Valore del progetto</b>	<b>59.997</b> euro
<b>Tipologia del progetto</b>	<b>Pilot Grant</b>
<b>Durata</b>	Dal 01/03/2014 al 31/08/2015 - 18 mesi <b>CONCLUSO</b>

### PROGETTO

Lo ione calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) è uno dei più importanti messaggeri cellulari: anche piccole variazioni della sua concentrazione, limitate nel tempo e nello spazio, regolano moltissimi processi biologici. Sempre maggiori evidenze sperimentali suggeriscono che specifiche alterazioni nel metabolismo del  $\text{Ca}^{2+}$  possano essere alla base della perdita della funzionalità neuronale nell'invecchiamento ed in diverse malattie neurodegenerative, inclusa la SLA. Il progetto LoCaLS si è proposto di verificare se l'omeostasi locale del  $\text{Ca}^{2+}$  in motoneuroni e astrociti, studiati attraverso l'uso di linee cellulari o isolati da topi modello per la SLA, subisca alterazioni correlabili ai meccanismi patogenetici. L'aspetto innovativo del progetto si è basato sull'utilizzo di sonde luminescenti o fluorescenti  $\text{Ca}^{2+}$ -sensibili che possono essere indirizzate mediante tecniche di ingegneria genetica a diversi compartimenti cellulari, in particolare il reticolo endoplasmatico ed i mitocondri, i due organelli cellulari le cui disfunzioni sono state a vario titolo implicate nella patogenesi della SLA, ed espresse selettivamente nei motoneuroni e negli astrociti. Grazie alla costruzione di queste sonde, per la prima volta, si sono potuti comparare *in situ* i livelli di  $\text{Ca}^{2+}$  in motoneuroni sani e soggetti a degenerazione. Risultati preliminari hanno mostrato che mitocondri esprimenti la proteina SOD1 mutata, implicata nell'insorgenza della malattia, accumulano meno  $\text{Ca}^{2+}$  rispetto ai mitocondri "sani", suggerendo un difetto nella capacità di tamponare l'accumulo dello ione legata alla presenza della proteina mutata. Inoltre sono emerse differenze significative nell'omeostasi del  $\text{Ca}^{2+}$  anche fra astrociti spinali che esprimono SOD1 normale o mutata.



## MesALS

Le cellule staminali mesenchimali sono in grado di modulare la neuroinfiammazione nella SLA?

<b>Principal Investigator</b>	<b>Debora Giunti</b> Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno Infantili (DINOEMI), Università degli Studi di Genova
<b>Valore del progetto</b>	<b>60.000</b> euro
<b>Tipologia del progetto</b>	<b>Pilot Grant</b>
<b>Durata</b>	Dal 01/03/2014 al 08/06/2015 - 16 mesi <b>CONCLUSO</b>

### PROGETTO

La degenerazione dei motoneuroni osservata nella SLA è caratterizzata da un processo infiammatorio a livello del sistema nervoso centrale (SNC) in cui svolgono un ruolo fondamentale le cellule microgliali. Queste cellule rappresentano la principale difesa immunitaria nel SNC e in seguito a un evento patologico si attivano assumendo caratteristiche pro-infiammatorie. Studi effettuati su modelli murini di SLA hanno evidenziato che la microglia svolge un ruolo neuroprotettivo nelle prime fasi della malattia, mentre in seguito a un'eccessiva attivazione assume un ruolo deleterio, contribuendo al danno neuronale. Studi preclinici hanno anche dimostrato che la somministrazione endovenosa di cellule staminali mesenchimali (MSC) dopo l'esordio clinico della patologia ritarda la progressione della malattia ed è associata a una diminuita attivazione della microglia. Lo scopo del progetto MesALS è stato quello di dimostrare, *in vitro*, che le MSC possono modulare l'attivazione microgliale attraverso specifici microRNA (miRNA), un gruppo di piccole molecole di RNA coinvolte nella regolazione genica, contenuti negli esosomi, piccole vescicole rilasciate dalle cellule. Le analisi effettuate hanno permesso di identificare diversi miRNA sovra-regolati nelle MSC. Alcuni di essi sono in grado di diminuire l'espressione di geni tipicamente pro-infiammatori, mentre altri aumentano l'espressione di geni anti-infiammatori/neuro-protettivi nella microglia attivata. E' stato dimostrato che tali miRNA sono presenti negli esosomi derivati dalle MSC e che questi esosomi sono in grado di entrare nelle cellule microgliali e di modularne il fenotipo molecolare. In conclusione, i risultati ottenuti suggeriscono che le MSC potrebbero effettivamente regolare l'attivazione microgliale, rilasciando esosomi che trasferiscono specifici miRNA in grado di modulare l'espressione genica della microglia attivata, inducendo un cambiamento fenotipico da neurotossico a neuroprotettivo. Dal momento che gli esosomi possono attraversare la barriera ematoencefalica potrebbero rappresentare un approccio terapeutico alternativo all'uso delle MSC.



# Sezione 3 - I progetti conclusi

CALL 2009

Acronimo	Titolo	Partecipanti		Istituto	Area di ricerca	Durata (mesi)	Valore (euro)
<b>BRINDISYS</b>	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			
<b>EXOMEFALS</b>	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 Trasazionale	24	495.000
		P1	C. GELLERA	Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta", Milano			
		P2	J. LANDERS	University of Massachusetts Medical School, Worcester, US			
<b>PRALS</b>	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			
<b>RBPALS</b>	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			

## CALL 2010

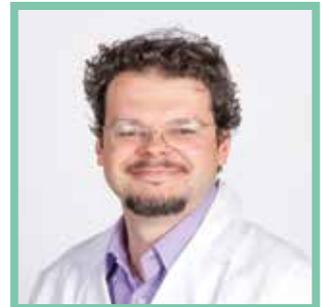
Acronimo	Titolo	Partecipanti		Istituto	Area di ricerca	Durata (mesi)	Valore (euro)
<b>ALSMND TDP-43</b>	Caratterizzazione molecolare delle funzioni di TDP-43 e dei meccanismi che portano alla morte del motoneurone in modelli SLA di Drosophila	PI	F. FEIGUIN	International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology (ICGEB), Trieste	Full Grant Base	41	158.400
		P1	F. DI CUNTO	Centro di Biotecnologie Molecolari, Università degli Studi di Torino			
<b>Eposs</b>	Eritropoietina nella SLA: studio sulla sicurezza e l'efficacia	PI	G. LAURIA	Unità Malattie Neuromuscolari, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta", Milano	Full Grant Traslazionale	24	223.658
<b>iPSALS</b>	Cellule staminali neurali per la SLA	PI	G. COMI	Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti, Università degli Studi di Milano	Full Grant Traslazionale	42	263.000
<b>HMGB1 and ALS</b>	Ruolo di HMGB1 nella progressione della SLA	PI	M.CAPOGROSSI	Provincia Italiana C.F.I.C., Istituto Dermopatico dell'Immacolata IRCCS, Roma	Pilot Grant Base	16	59.400
<b>miRALS</b>	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
<b>PETALS II</b>	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			
<b>REDISALS</b>	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			
<b>TDP-43 ASSEMBLY</b>	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)
<b>ALS-MAI</b>	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
<b>eCypALS</b>	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
<b>SaNeT-ALS</b>	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

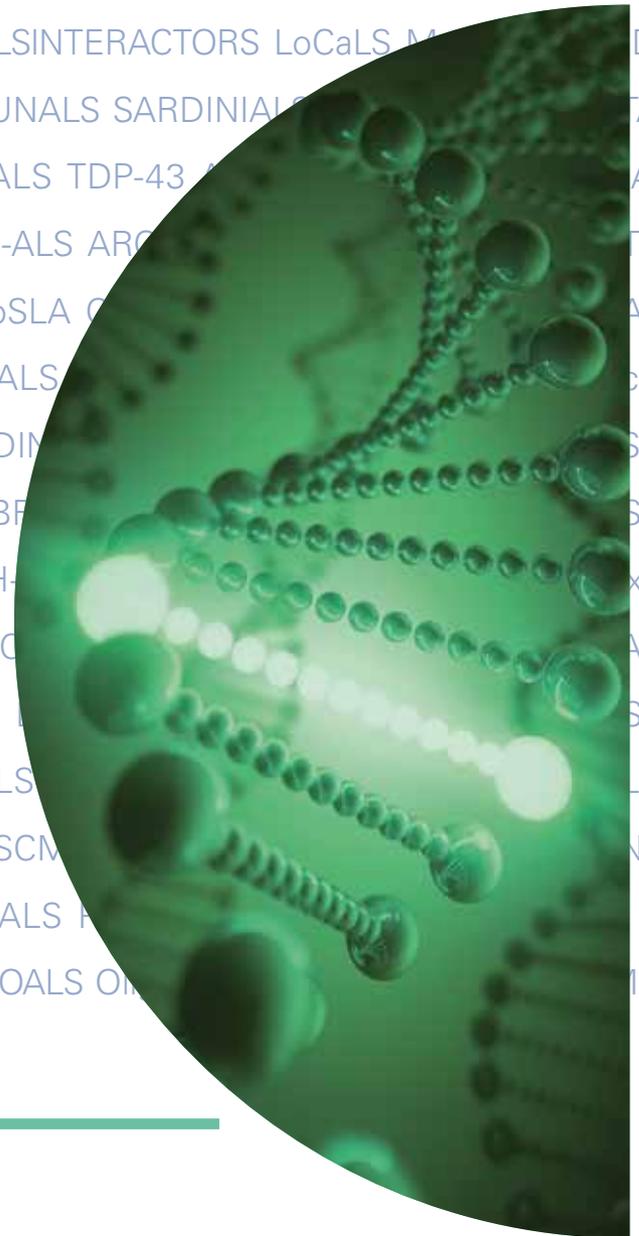
## CALL 2012

Acronimo	Titolo	Partecipanti		Istituto	Area di ricerca	Durata (mesi)	Valore (euro)
<b>ALSiMO</b>	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
<b>CSMNs in ALS</b>	Segnali eccitatori ed inibitori nei motoneuroni cortico-spinali di modelli animali di SLA	PI	M. RENZI	Dipartimento di Fisiologia e Farmacologia "Vittorio Erspamer", Università degli Studi "La Sapienza", Roma	Pilot Grant Base	16	58.000
<b>FUSinteractor</b>	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
<b>GOALS</b>	Studio del ruolo dell'autoimmunità nella SLA	PI	P. EDOMI	Dipartimento di Scienze della Vita, Università degli Studi di Trieste	Pilot Grant Base	14	55.000



**GRAZIE**  
AI PI DEI PROGETTI  
CONCLUSI

# Insieme per un



LLSpeak ALS PROGETTO ANIMAL FACILITY MAMMALS\_HSPB8 IM  
ISYS EXC TDP-43 MacLearnALS iPSALS CARDINALS miRALS P  
interactor LA ALSINTERACTORS LoCaLS M DISYS E  
LS SCM- MMUNALS SARDINIALS TARMA E  
PSALS H EDISALS TDP-43 ALS SaM  
oCaLS M SCM-ALS AR TY SARD  
MUNALS S A ExoSLA ALS EXC  
ALS TDP SaNeT-ALS ctor GOA  
RANULO LITY SARDIN SCM-ALS  
oALS TAF S MesALS BF SMND T  
CypALS S s in ALS PATH- xoSLA A  
ETTO AN ALS CARDINALS EC ALS PRO  
AC1 ALS CaLS MesALS BRINDISYS SMND T  
CypALS SaNeT-ALS ALSsiMO Promise PATH-FOR-ALS LSINTER  
ACILITY SARDINIALS ALLSpeak ECO-ALS RAP-ALS SCM ANIMAL F  
ACTORS Repeat ALS MesALS BRINDISYS EXOMEFALS P Eposs  
maIRNALS ALSsiMO CSMNs in ALS FUSinteractor GOALS O ALS LoC



# futuro senza SLA



