



Presentazione Vincitori Bando

GIOVANI EARLY CAREER AWARD

II Edizione

17 luglio 2024

Belvedere "S. Berlusconi", 39° piano
Palazzo Lombardia





Regione
Lombardia



Fondazione
Regionale
per la
Ricerca
Biomedica

Il Bando

dalla sua pubblicazione all'individuazione dei vincitori

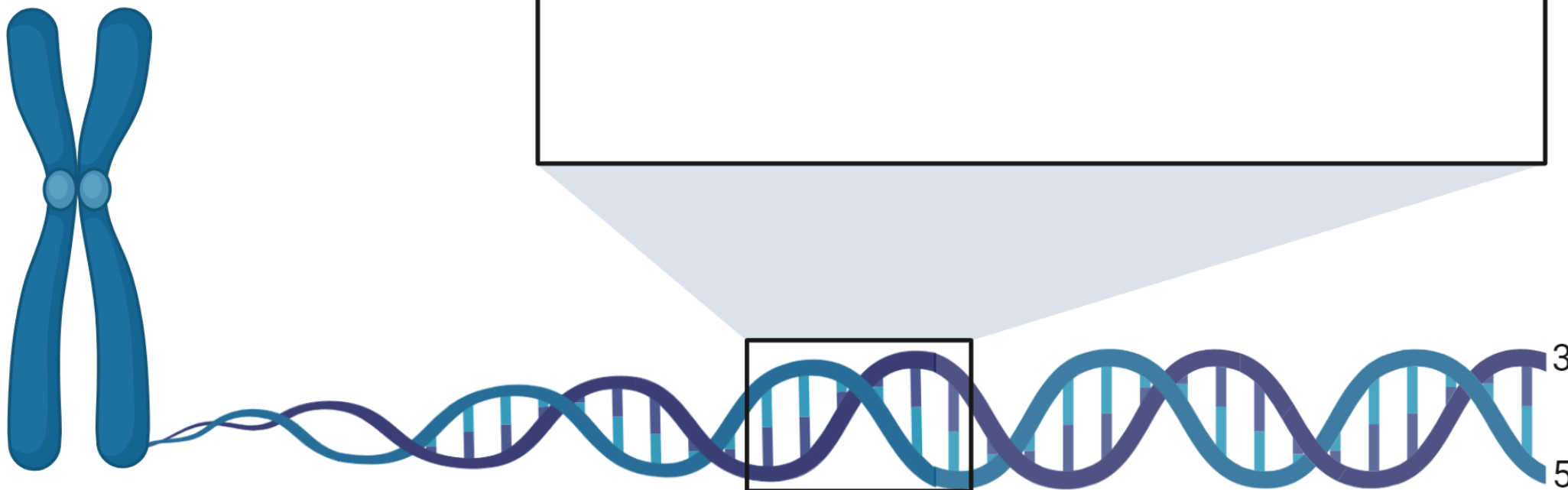
Dott.ssa Federica Albanese

Addetto Area Scientifica

Member of CISQ Federation



CRITERI E TEMATICHE DEL BANDO



Caratteristiche del Giovane Ricercatore/Ricercatrice:

- non più di 8 anni di esperienza dalla data di conseguimento del diploma di dottorato di ricerca o della specialità medica;
- età massima di 40 anni;
- h-index ≥ 8 ;
- aver pubblicato almeno 3 articoli scientifici originali (escluse reviews) su riviste peer-reviewed come primo, ultimo o corresponding author;
- Affiliato ad IRCCS pubblici o privati, ASST, ATS, AREU con sede operativa in Lombardia

Dotazione Finanziaria: € 11.140.800 (budget massimo di €500.000 per 3 anni)

Cardiologia

- 1) Arresto cardiaco extra-ospedaliero (OHCA): identificazione delle cause genetico-molecolari cardiovascolari;
- 2) La malattia coronarica aterosclerotica: basi morfo-funzionali della instabilità acuta della placca. Identificazione di nuovi fattori e/o marcatori di rischio in vivo.

Neurologia

- 1) Innovazione diagnostica e terapeutica nel trattamento delle malattie neuromuscolari;
- 2) Radicali liberi, stress ossidativo e danno neurologico: innovazione diagnostica e terapeutica nell'ambito delle malattie neurodegenerative.

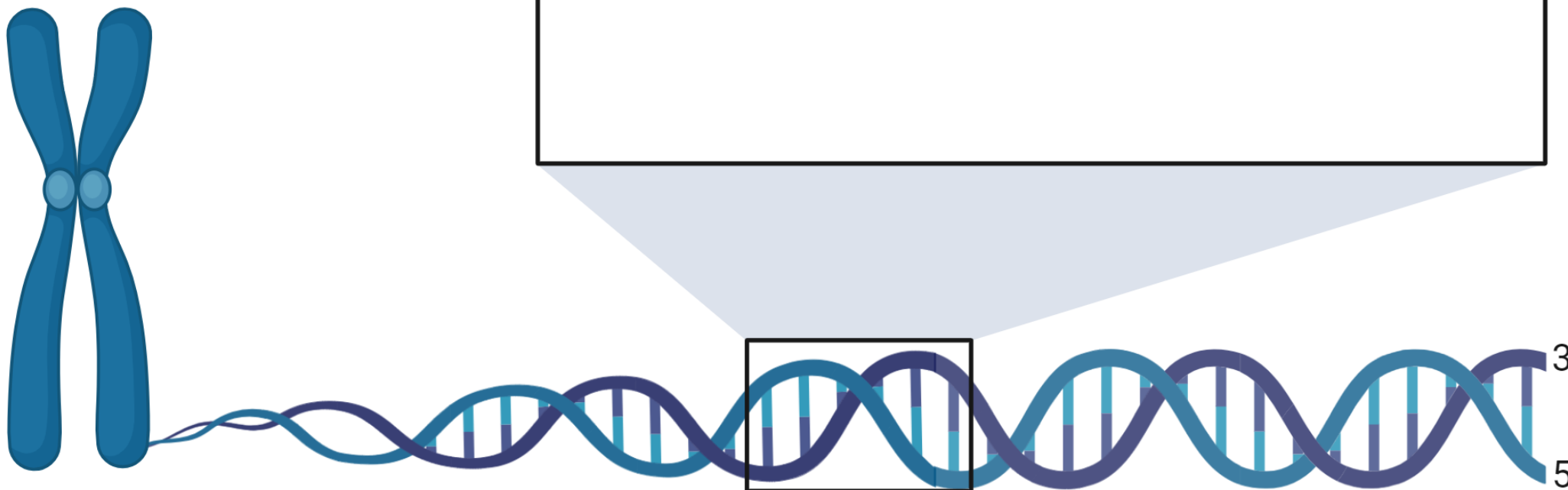
Oncologia

- 1) Sviluppo di terapie cellulari in ambito oncologico ed oncoematologico;
- 2) Sviluppo di terapie ed approcci diagnostici basati su principi di medicina nucleare.

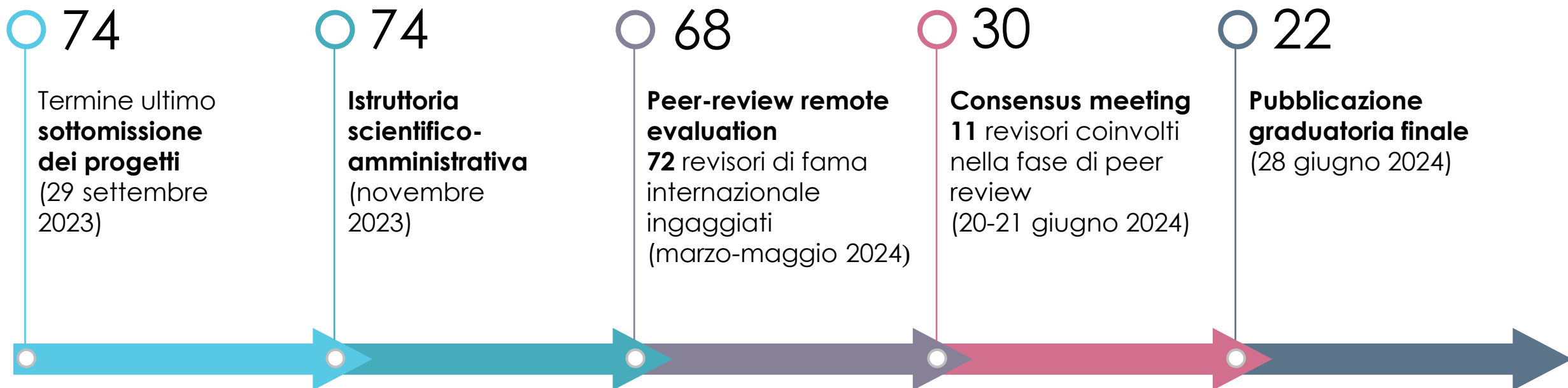
Malattie rare

- 1) Percorsi diagnostici precoci, terapie cellulari, nuovi protocolli terapeutici, nuove molecole ed innovazioni chirurgiche per la cura di malattie genetiche rare dell'età pediatrica e/o adulta;
- 2) Screening neonatale.

PROCESSO DI PEER-REVIEW PER LA VALUTAZIONE DEI PROGETTI



Processo di Peer-review



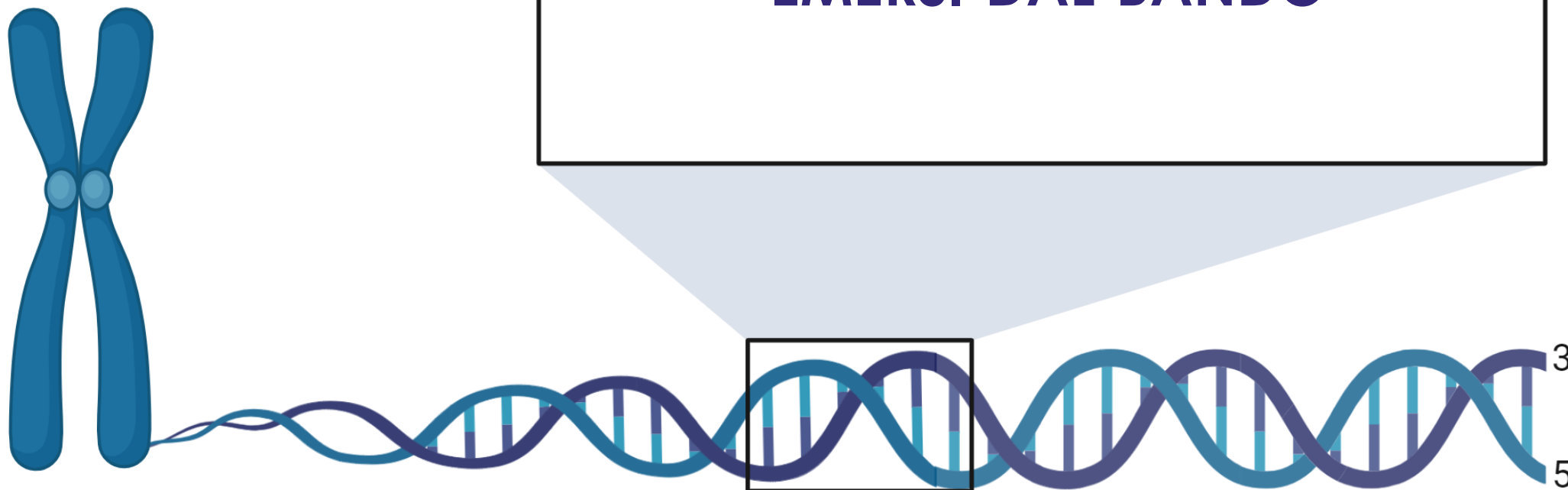
Consensus Meeting



17 luglio 2024, Belvedere "S. Berlusconi", 39° piano, Palazzo Lombardia, Piazza Città di Lombardia, 1

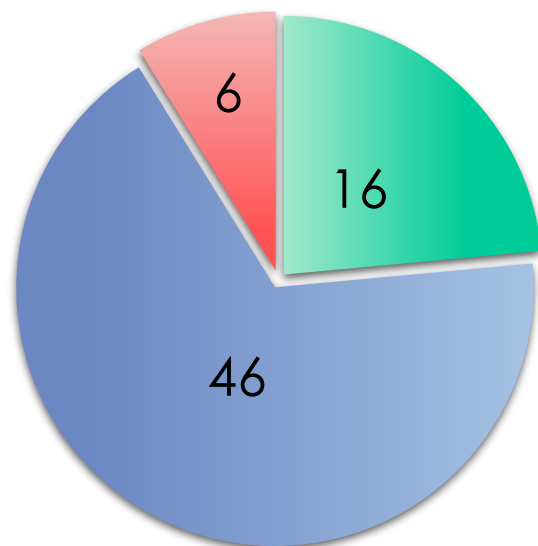


ANALISI DELLE INFORMAZIONI E DATI EMERSI DAL BANDO



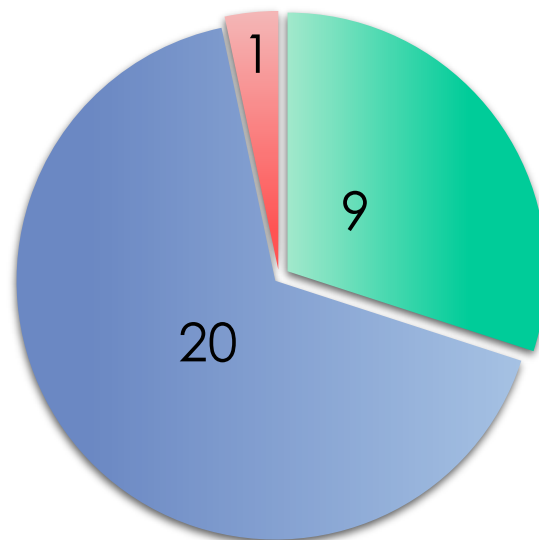
Early Career Award - II edition

Step 1:
progetti ammessi alla
remote evaluation



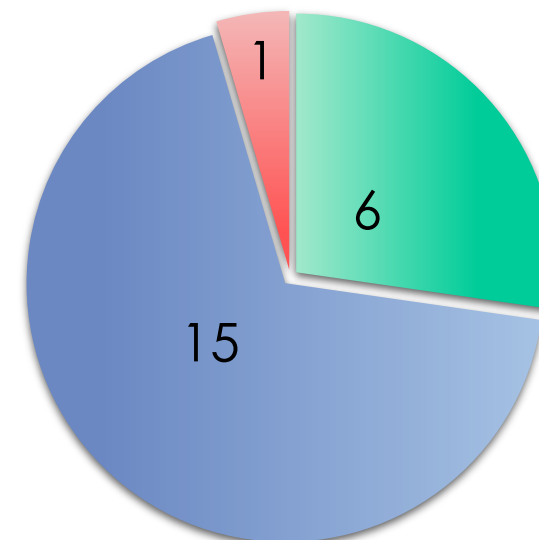
(68)

Step 2:
progetti ammessi al
Consensus Meeting

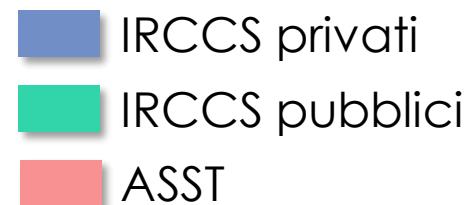


(30)

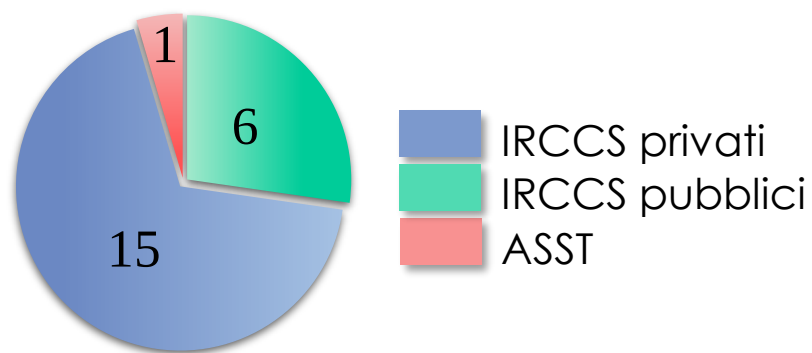
Step 3:
progetti ammessi al
finanziamento



(22)



Early Career Award - II edition



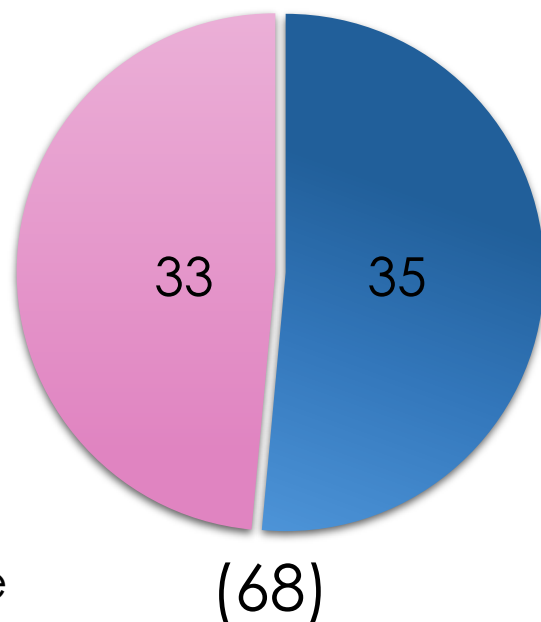
Success rate Bando Giovani
«Early Career Award - II edizione»: **32,4 %**
(22 progetti finanziati su 68 domande ammissibili)

Success rate enti:

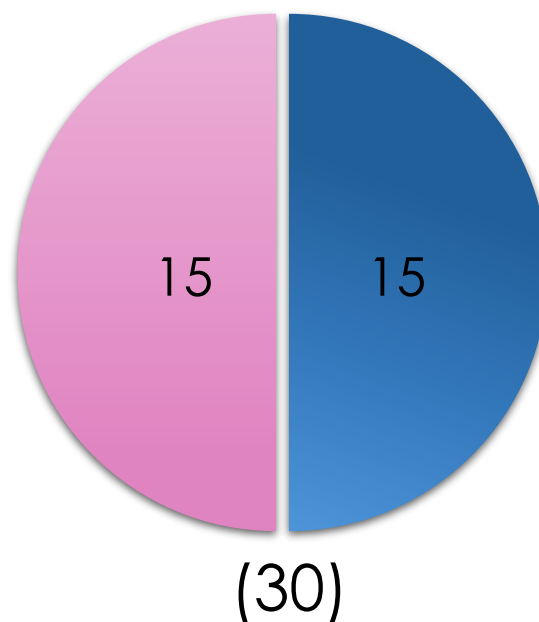
- **IRCCS privati**: 32,6 % (15 progetti finanziati su 46 presentati)
- **IRCCS pubblici**: 37,5 % (6 progetti finanziati su 16 presentati)
- **ASST**: 16,7 % (1 progetti finanziati su 6 presentati)

FRRB è attualmente partner del progetto europeo GENDERACTION+ e pertanto incoraggia e promuove la parità di genere negli enti di ricerca con cui lavora.

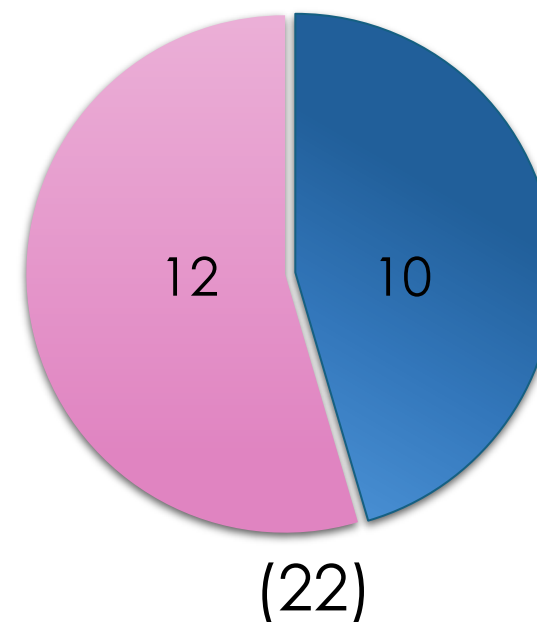
Step 1:
progetti ammessi alla
remote evaluation



Step 2:
progetti ammessi al
Consensus Meeting



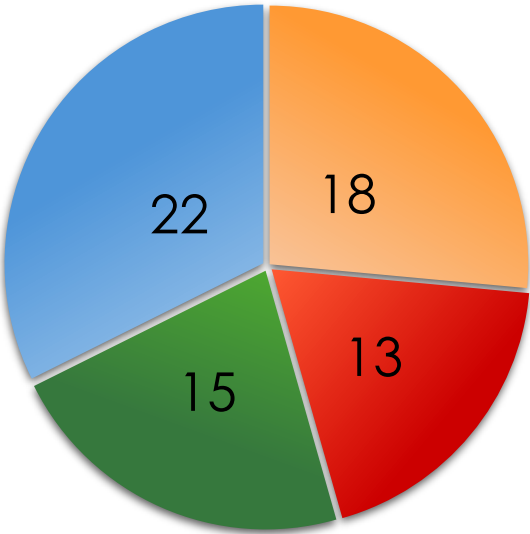
Step 3:
progetti ammessi al
finanziamento



Donne
Uomini

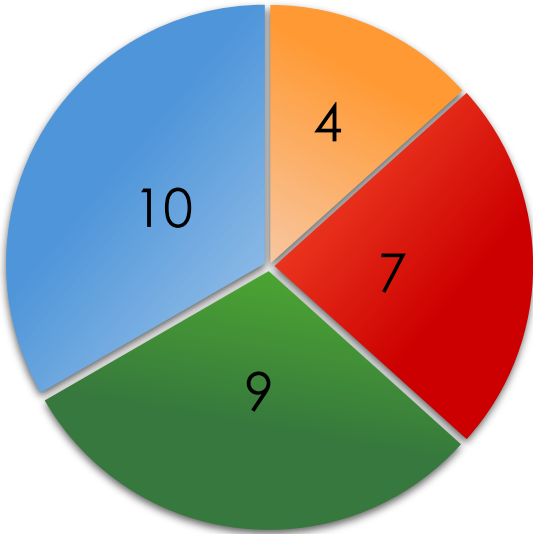
Early Career Award - II edition

Step 1:
progetti ammessi alla
remote evaluation



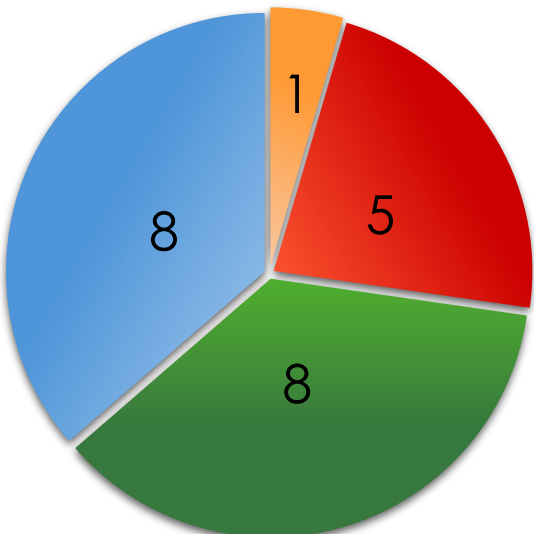
(68)

Step 2:
progetti ammessi al
Consensus Meeting



(30)

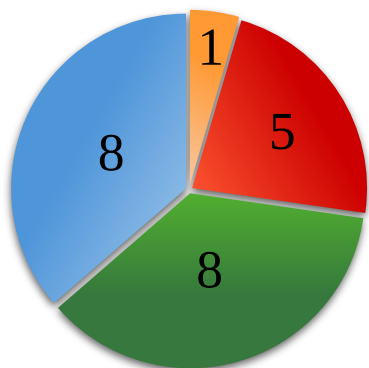
Step 3:
progetti ammessi al
finanziamento



(22)

- Neurologia
- Oncologia
- Cardiologia
- Malattie rare

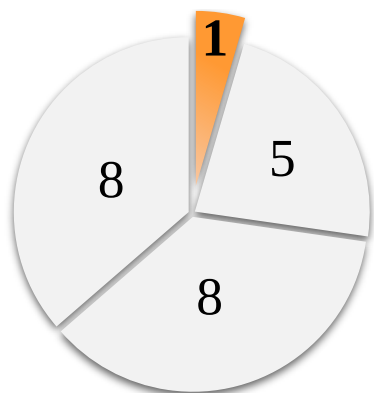
Early Career Award - II edition



Success rate Bando Giovani
«Early Career Award - II edizione»: **32,4 %**
(22 progetti finanziati su 68 domande ammissibili)

Success rate aree tematiche:

- **Neurologia:** 36,4 % (8 progetti finanziati su 22 presentati)
- **Cardiologia:** 38,5 % (5 progetti finanziati su 13 presentati)
- **Malattie rare:** 53,3 % (8 progetti finanziati su 15 presentati)
- **Oncologia:** 5,6 % (1 progetto finanziato su 18 presentati)



Success rate aree tematiche:

- **Neurologia:** 36,4 % (8 progetti finanziati su 22 presentati)
- **Cardiologia:** 38,5 % (5 progetti finanziati su 13 presentati)
- **Malattie rare:** 53,3 % (8 progetti finanziati su 15 presentati)
- **Oncologia:** 5,6 % (1 progetto finanziato su 18 presentati)



Trend osservato anche sui tavoli europei (esempio TRANSCAN-3)



Organizzeremo un corso di training in cui verranno approfonditi i seguenti punti:

- come strutturare una proposta progettuale in maniera solida;
- prevedere e gestire possibili *pitfalls*;
- uniformare le proposte progettuali alle nuove linee guida europee in ambito oncologico;
- rispondere alle domande e alle necessità dei ricercatori, anche attraverso analisi di case studies.

Il corso sarà tenuto da esperti internazionali nell'ambito dell'oncologia, attualmente coinvolti nei tavoli europei di TRANSCAN-3 in qualità di reviewers, ma anche in qualità di esperti per la scrittura del bando e delle linee guida.

....Vi aspettiamo numerosi!!!!



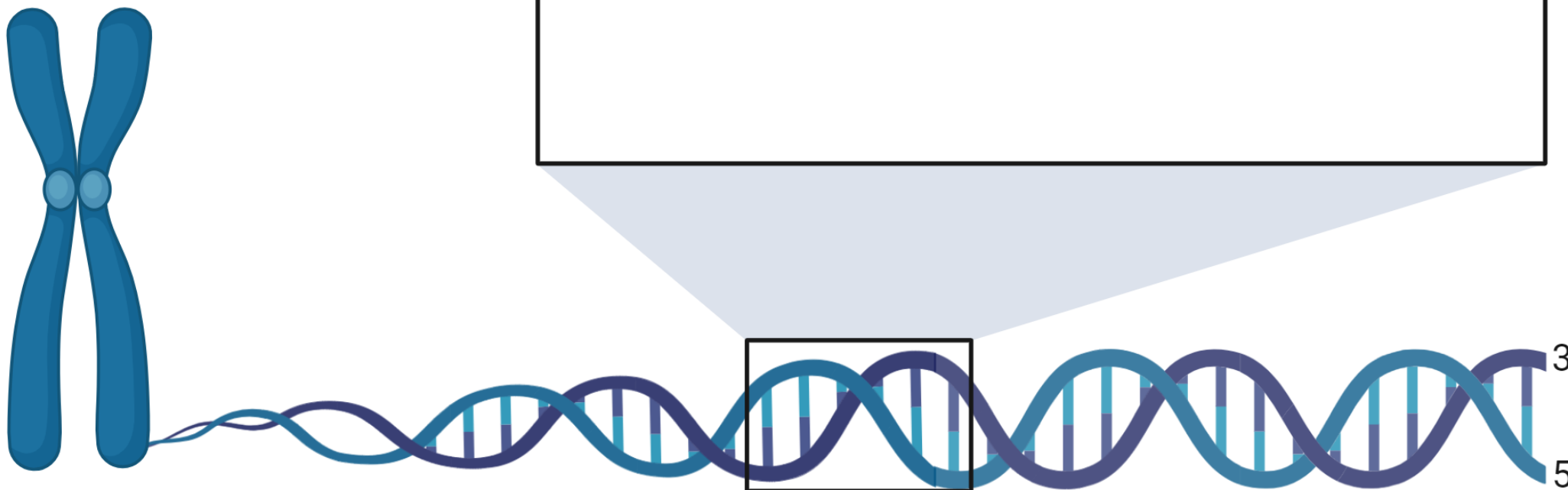
BANDO GIOVANI EARLY CAREER AWARD: A POST-AWARD PERSPECTIVE

Dott. Dario Brunetti

Ricercatore a tempo determinato in Tenure Track
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta"



PROGETTI VINCITORI



Presentazione progetti vincitori

1. Dott.ssa Micol Avenali – Progetto “**MITOGEN-GBA**”, Presenta la Dott.ssa Silvia Paola Caminiti
2. Dott.ssa Antonella Nai - Progetto “**TargetTFR2**”
3. Dott.ssa Serena Scala – Progetto “**cHSPC-GT**”
4. Dott.ssa Letizia Straniero – Progetto “**SPRINT-PD**”
5. Dott.ssa Francesca Fumagalli - Progetto “**FUN AT PLAQUE**”
6. Dott.ssa Alice Gualerzi – Progetto “**MINERVA**”
7. Dott. Alessio Gerussi – Progetto “**AIVAR**”
8. Dott.ssa Silvia Bonanno – Progetto “**SMA-TCHING**”
9. Dott. Manuel Alfredo Podestà – Progetto “**MultiFSGS**”
10. Dott. Giovanni Peretto – Progetto “**GEAM**”, Presenta il Dott. Andrea Villatore
11. Dott.ssa Monica Locatelli – Progetto “**SACS**”
12. Dott.ssa Clarissa Berardo – Progetto “**OMNISAFE**”
13. Dott.ssa Tiziana Lencioni – Progetto “**Re-Walk-Easy**”
14. Dott. Edoardo Conte – Progetto “**FAMILY Study**”
15. Dott. Alessandro Cherubini – Progetto “**CILIA**”
16. Dott.ssa Laura Pasetto – Progetto “**MultiTreatALS**”
17. Dott. Matteo Gastaldi – Progetto “**CANLAB**”
18. Dott. Simone Tamburri – Progetto “**EPIC-BAP**” REC.
19. Dott. Enrico Baldi – Progetto “**GenetiCA**” REC.
20. Dott.ssa Alice Filippini – Progetto “**LRKKingTauopathy**” REC.



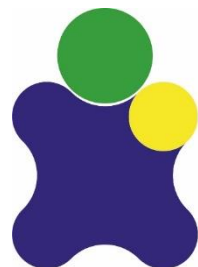
Regione
Lombardia

***Bando Giovani
EARLY CAREER AWARD-II edizione***

PI: MICOL AVENALI

PRESENTA: SILVIA PAOLA CAMINITI

Host Institution: IRCCS FONDAZIONE MONDINO, PAVIA



Fondazione
Regionale
per la
Ricerca
Biomedica

Progetto: MITOGEN-GBA

«Effect of sex and GBA interaction on oxidative
stress in shaping PD pathology: a multimodal
study»

Malattia di Parkinson (MP)

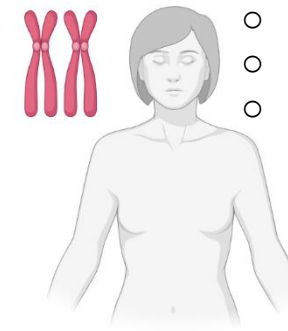
- 2° disordine neurodegenerativo (12/100.000 persone all'anno);
- Colpisce circa l'1% della popolazione con più di 60 anni;
- Più frequente nel sesso maschile (60% vs 40%).

GBA mutations

Strong genetic risk factor
>10% Parkinson's disease



Genere femminile e MP



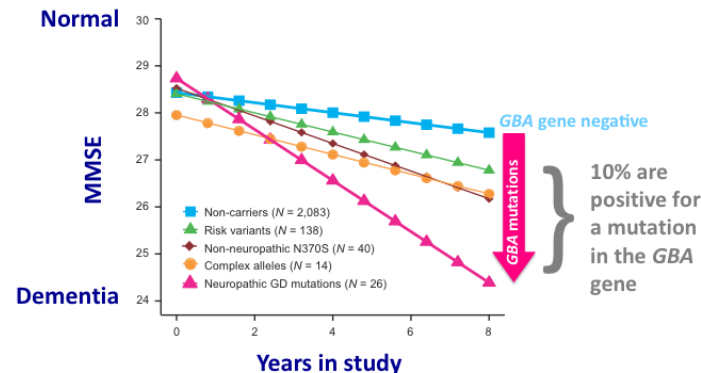
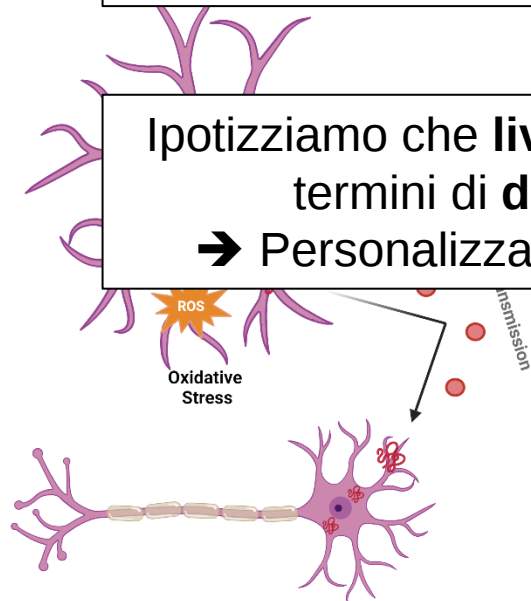
- Fenotipo clinico più lieve
- Tremore dominante
- Progressione più lenta

Patolo

Valutare longitudinalmente il ruolo combinato degli **ormoni sessuali** e delle **mutazioni del gene GBA** nella modulazione dell'**endofenotipo** e del **fenotipo clinico** nella MP.

Ipotizziamo che **livelli ridotti di estrogeni** si associno a **traiettorie più gravi** nella MP con GBA, sia in termini di **deficit mitocondriale/lipidico**, **neurodegenerazione** e **progressione clinica**.

➔ Personalizzazione delle strategie di trattamento in base ai profili ormonali ed al profilo genetico.



Ridotto accumulo

Modulazione omeostasi
sfingolipidi

APPROCCIO METODOLOGICO

**WP1: Caratterizzazione clinica
al T0 e dopo 18-mesi**



**WP2: Caratterizzazione
biochimica al T0**



WP3: Neuroimaging al T0

WP4: Modello statistico



n=40 GBA-PD



n=40 nonGBA-PD



n=40 GBA-nonPD



n=40 HC

Livelli ormonali:

- Testosterone totale
- Estradiolo,
- Ormone follicolo-stimolante
- Ormone luteinizzante

Mitocondri e stress ossidativo:

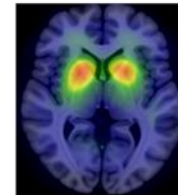
- ROS e il glutatione nel plasma
- Mitovesicole
- DNA mitocondriale circolante

Pathway lisosomiale:

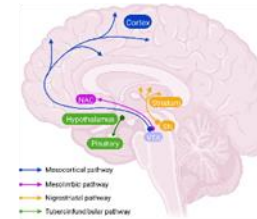
- PBMC GCase
- PBMC a-synuclein
- Sfingolipidi nel plasma



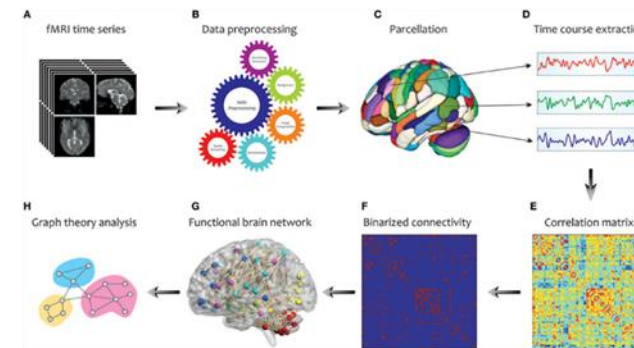
Sistema Dopaminergico:



[123I]FP-CIT-SPECT



Connettività cerebrale:



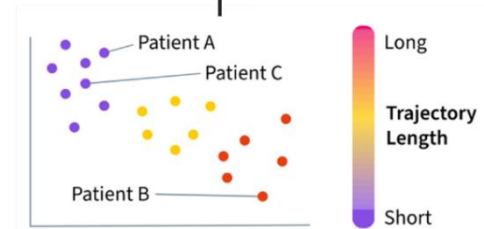
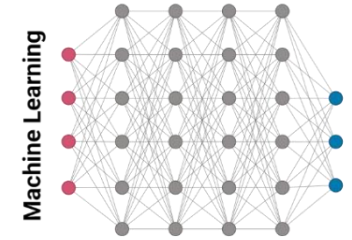
rs-fMRI



Diagnosi precoce nei GBA-nonPD



Machine Learning



Stratificazione dei pazienti e
quantificazione del rischio



Regione
Lombardia

***Bando Giovani
EARLY CAREER AWARD-II edizione***

PI: ANTONELLA NAI

Host Institution: **OSPEDALE SAN RAFFAELE**

Progetto: **TargeTFR2**

***«IDENTIFICATION OF NEW STRATEGIES FOR IN VIVO
TARGETING OF ERYTHROID TFR2 IN β -THALASSEMIA»***



Fondazione
Regionale
per la
Ricerca
Biomedica

OBIETTIVI DEL PROGETTO E IMPATTO ATTESO



SINTOMI

- ❖ Anemia
- ❖ Eritropoiesi inefficace
- ❖ Splenomegalia
- ❖ Sovraccarico di ferro
- ❖ Alterazioni metaboliche

CLASSIFICAZIONE

- ❖ Non-trasfusione dipendente
- ❖ Trasfusione dipendente

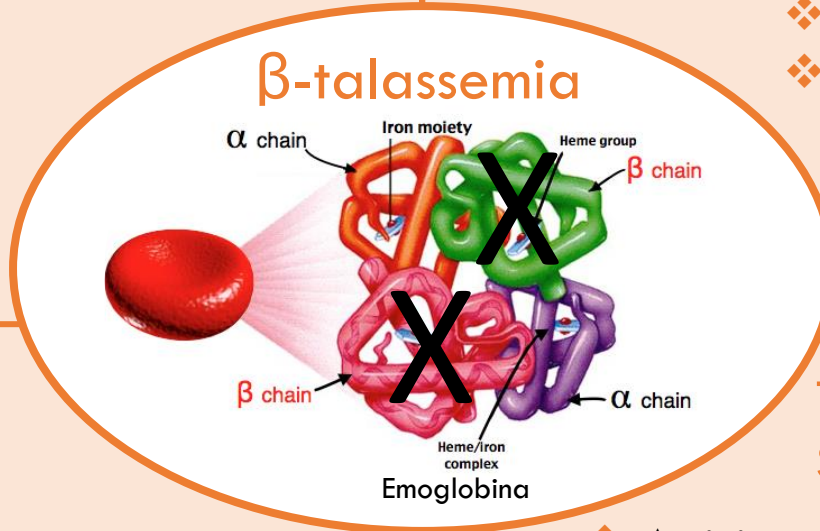


TERAPIE TRADIZIONALI

- ❖ Trasfusione + chelazione del ferro
- ❖ Trapianto di midollo osseo

TERAPIE INNOVATIVE/ SPERIMENTALI

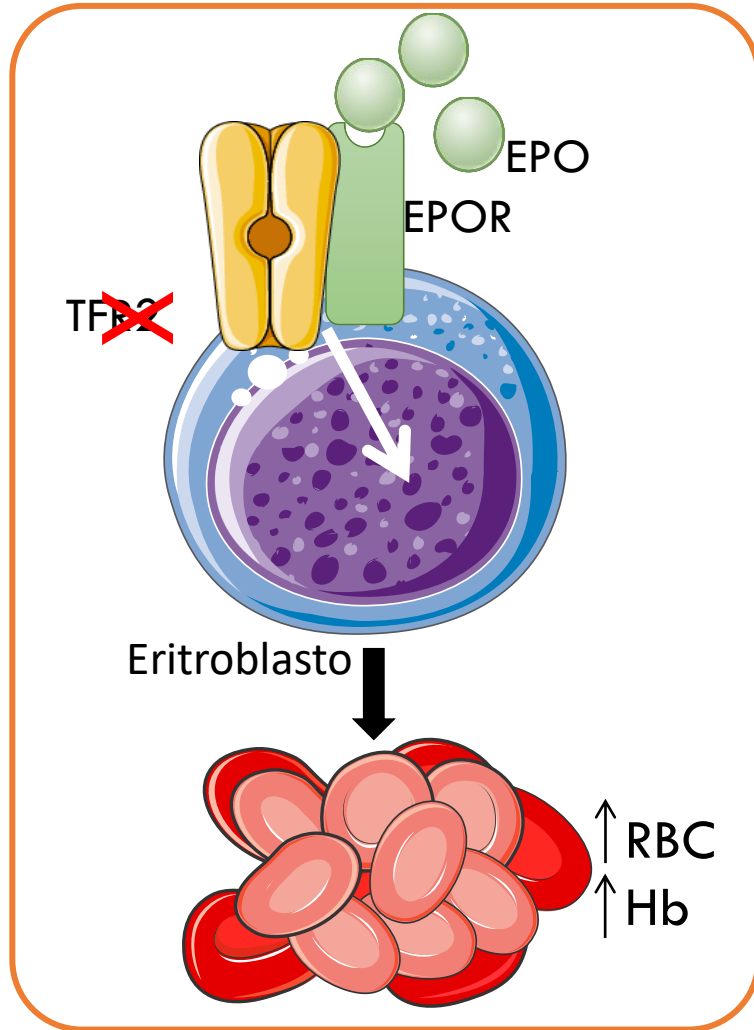
- ❖ Activin receptor ligand trap
- ❖ Terapia genica
- ❖ Riattivazione emoglobina fetale (sperimentale)
- ❖ Agenti che restringono il ferro (sperimentali)



Nessun trattamento è pienamente efficace
in tutti i pazienti!!!

OBIETTIVI DEL PROGETTO E IMPATTO ATTESO

TRANSFERRIN RECEPTOR 2: A NOVEL THERAPEUTIC TARGET FOR β -THALASSEMIA



Nai et al., *Blood* (2015)

blood[®]

Transferrin receptor 2 is a potential novel therapeutic target for β -thalassemia: evidence from a murine model

Irene Artuso, Maria Rosa Lidonnici, Sandro Altamura, Giacomo Mandelli, Mariateresa Pettinato, Martina U. Muckenthaler, Laura Silvestri, Giuliana Ferrari, Clara Camaschella and Antonella Nai

AJH

Transferrin receptor 2 (*Tfr2*) genetic deletion makes transfusion-independent a murine model of transfusion-dependent β -thalassemia

Simona Maria Di Modica, Emanuele Tanzi, Violante Olivari, Maria Rosa Lidonnici, Mariateresa Pettinato, Alessia Pagani, Francesca Tiboni, Valeria Furiosi, Laura Silvestri, Giuliana Ferrari, Stefano Rivella and Antonella Nai

blood[®]

Correcting β -thalassemia by combined therapies that restrict iron and modulate erythropoietin activity

Carla Casu*, Mariateresa Pettinato*, Alison Liu, Mariam Aghajan, Vania Lo Presti, Maria Rosa Lidonnici, Kevin A. Munoz, Emir O'Hara, Violante Olivari, Simona Maria Di Modica, Sheri Booten, Shuling Guo, Garry Neil, Reem Muaru, Nir Shapir, Inbal Zafir-Lavie, Hagit Domev, Giuliana Ferrari, Despina Sitara, Antonella Nai# and Stefano Rivella#

AJH

Bone marrow *Tfr2* deletion improves the therapeutic efficacy of the activin receptor ligand trap RAP-536 in β -thalassemic mice

Emanuele Tanzi, Simona Maria Di Modica, Jessica Bordini, Violante Olivari, Alessia Pagani, Valeria Furiosi, Laura Silvestri, Alessandro Campanella, Antonella Nai

OBIETTIVI DEL PROGETTO E IMPATTO ATTESO

Identificare un tool farmacologico in grado di interferire efficacemente con l'attività di TFR2 nelle cellule eritroidi



- ❖ Sviluppo e validazione di un nuovo metodo per indurre la degradazione dell'mRNA di *Tfr2* nelle cellule eritroidi

- ❖ Disegno di peptidi che impediscano il legame di TFR2 a EPOR

Migli
p

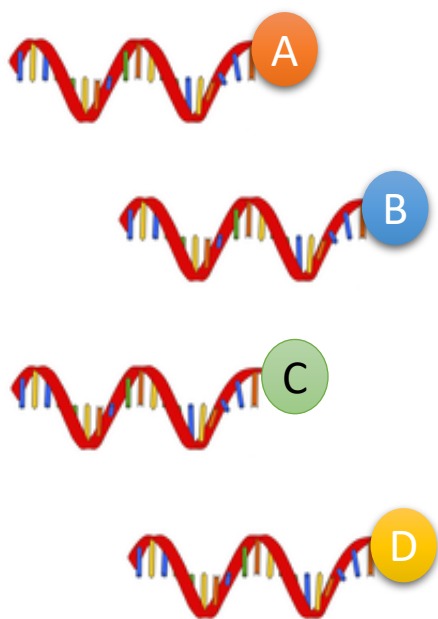
Nuova opzione terapeutica per la β -talassemia e altre anemie

EPOR
R2

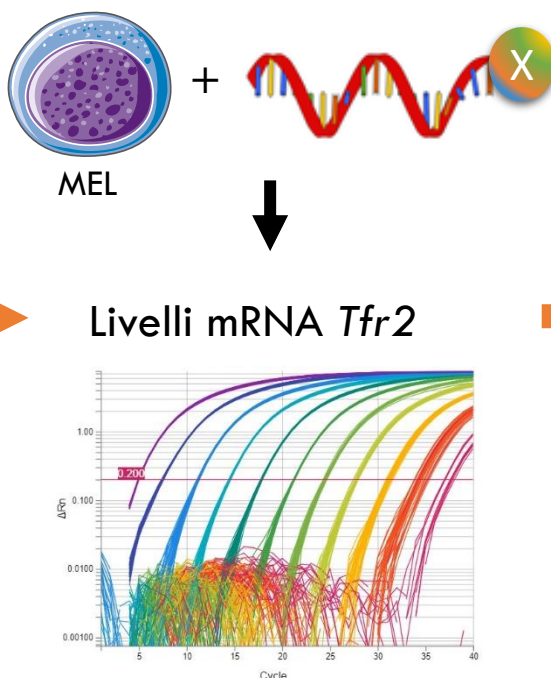
APPROCCIO METODOLOGICO

OBIETTIVO 1: Migliorare la capacità di oligonucleotidi anti-TFR2 di penetrare nelle cellule ematopoietiche *in vivo*

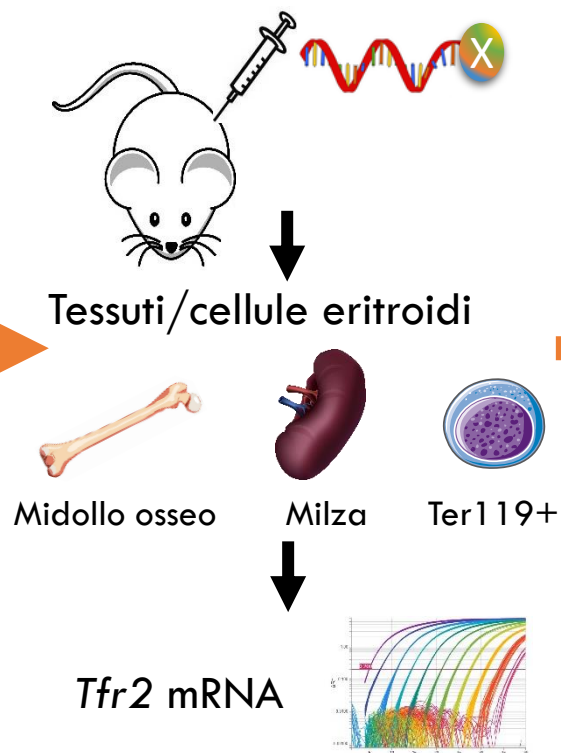
1. Generazione di oligo anti-*Tfr2* modificati



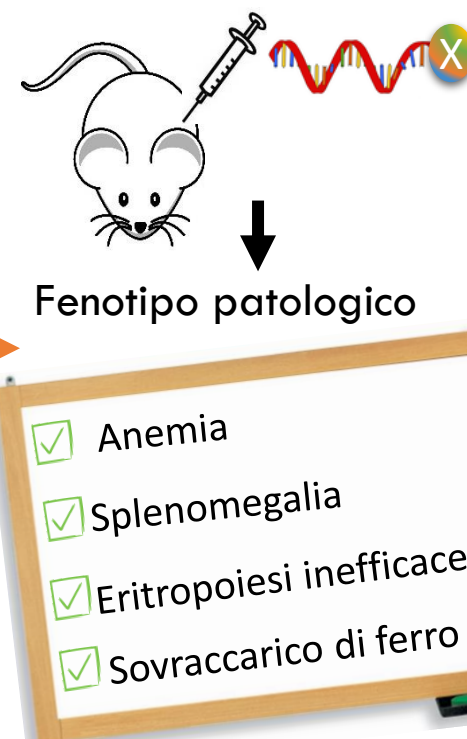
2. Validazione in linee cellulari eritroidi



3. Validazione in modelli murini wild-type



4. Valutazione efficacia in modelli talassemici

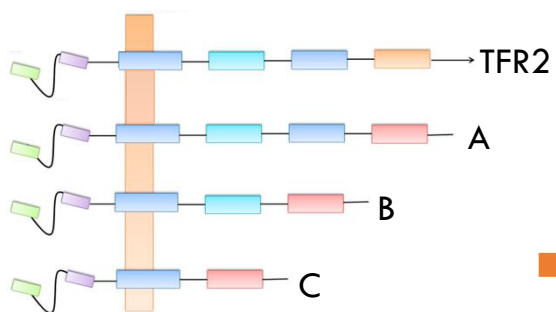


APPROCCIO METODOLOGICO

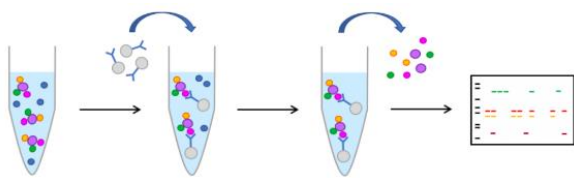
OBIETTIVO 2: Identificare il sito di interazione TFR2-EPOR necessario per la funzione eritroide di TFR2

1. Identificazione della regione responsabile

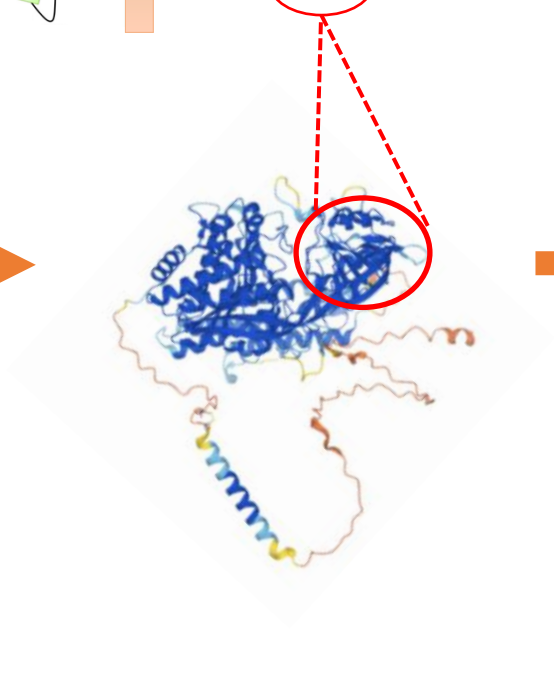
TFR2 chimerici



Interazione con EPOR via
Co-IP

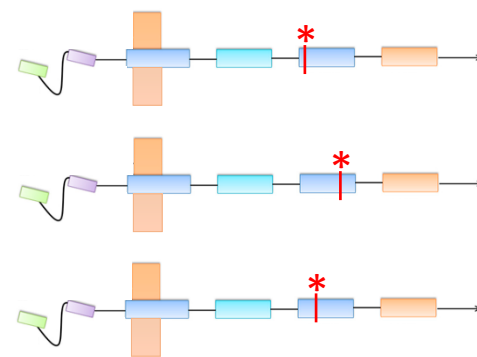


2. Definizione dei residui sulla superficie

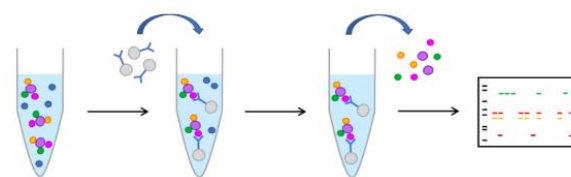


3. Valutazione del legame a EPOR dopo mutagenesi

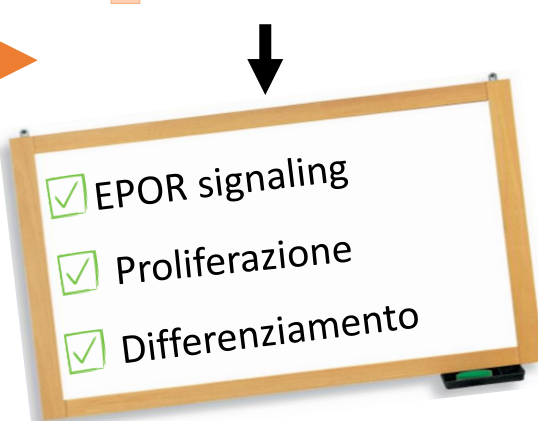
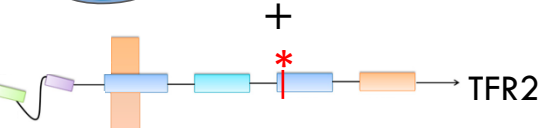
Mutagenesi *Tfr2*



Interazione con EPOR via
Co-IP



4. Valutazione effetto in cellule eritroidi



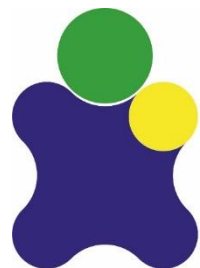


Regione
Lombardia

***Bando Giovani
EARLY CAREER AWARD-II edizione***

PI: SERENA SCALA

Host Institution: IRCCS OSPEDALE SAN RAFFAELE

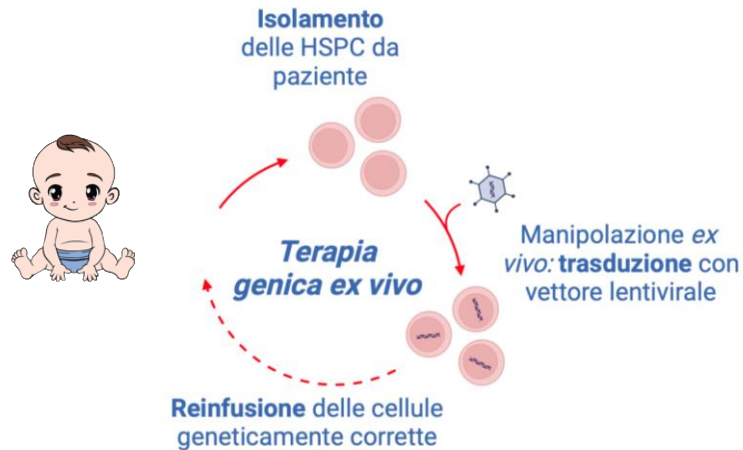


Fondazione
Regionale
per la
Ricerca
Biomedica

**Progetto: cHSPC-GT
«Circulating hematopoietic stem cells as innovative
target for gene therapy»**

INTRODUZIONE

La terapia genica con cellule staminali ematopoietiche (HSPC)



> Di 400 pazienti trattati al mondo con successo e risoluzione della malattia

Applicata a diverse malattie genetiche rare

- Immunodeficienze
- Disordini metabolici
- Emoglobinopatie
- Tumori solidi

4 prodotti di terapia genica diventati farmaci (2 sviluppati al Sr-Tiget)

Il problema

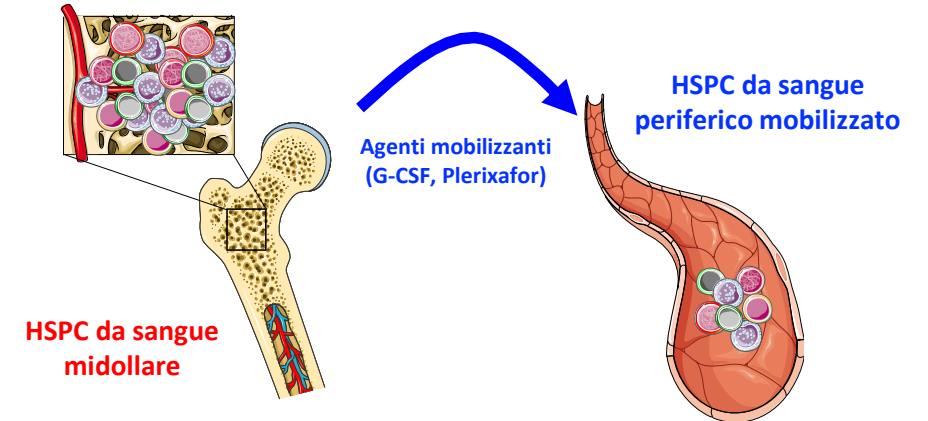
La raccolta di HSPC tramite tecniche convenzionali sono impraticabili per i neonati (0-3 mesi)

La maggior applicazione dello screening neonatale e comporterà un aumento dei neonati diagnosticati



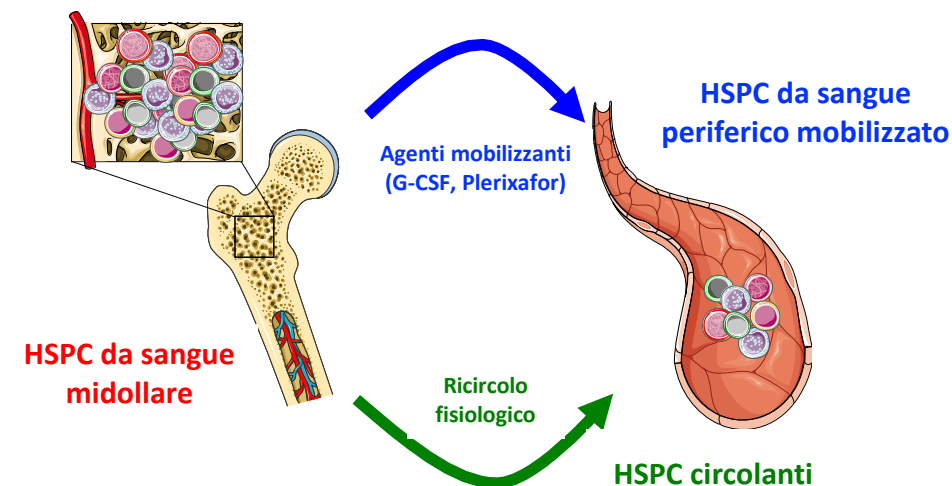
La pratica clinica beneficerebbe dall'individuazione di nuove fonti di HSPC per la terapia genica dei pazienti con malattie rare (RARE-PT) diagnosticate con screening neonatali

Le fonti di HSPC per la terapia genica



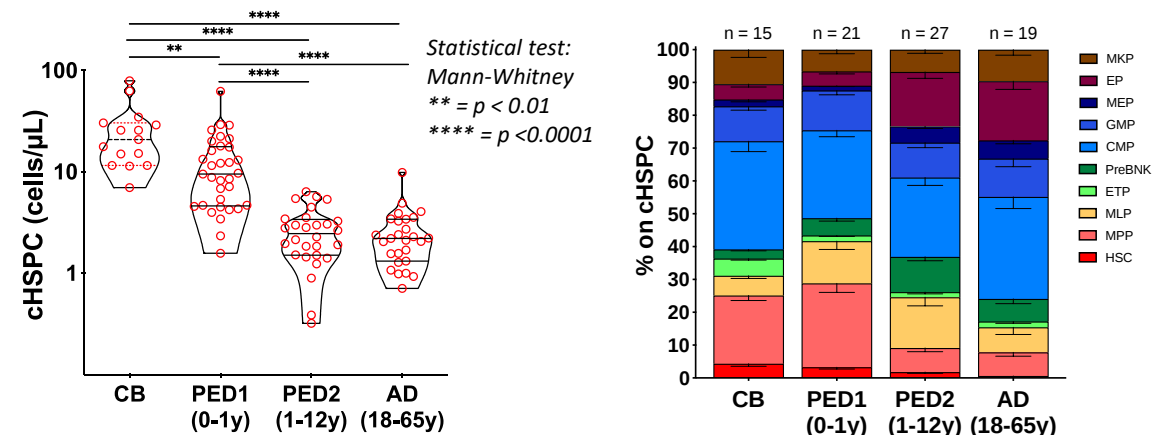
DATI PRELIMINARI E SCOPO DEL PROGETTO

Le cellule HSPC circolanti



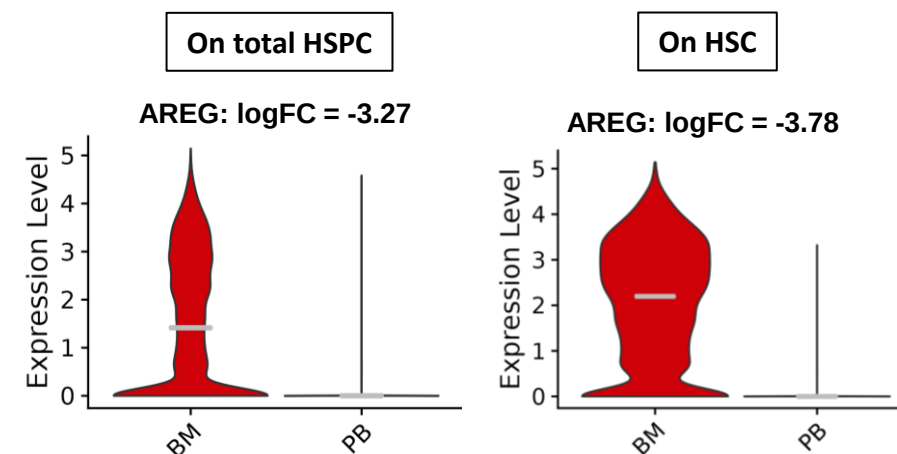
Quaranta et al. Blood 2024

Le HSPC circolanti sono arricchite nel sangue periferico dei neonati



AREG individuato come possibile nuovo target per la mobilizzazione

Lo scopo del progetto **cHSPC-GT** è di utilizzare le cellule HSPC circolanti come target innovativo per la terapia genica in pazienti con malattie genetiche rare

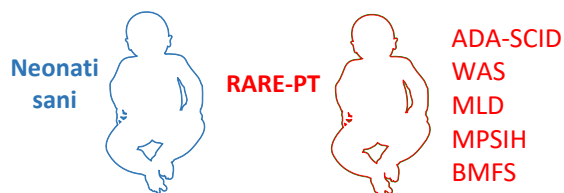


OBIETTIVI DEL PROGETTO E APPROCCIO METODOLOGICO

OBIETTIVO 1

Caratterizzazione trascrizionale e funzionale delle cHSPC in neonati sani e pazienti affetti da malattie genetiche rare

WP1. Studio delle proprietà biologiche delle cHSPC in soggetti sani e RARE-PT



- HSPC isolate da
- Sangue periferico
 - Sangue midollare
 - Sangue mobilizzato
 - Sangue cordonale

Task1. Caratterizzazione immunofenotipica

Composizione e numero assoluto delle sottopopolazioni HSPC

Task2. Caratterizzazione trascrizionale

Analisi a singola cellula dell'espressione genica delle sottopopolazioni HSPC

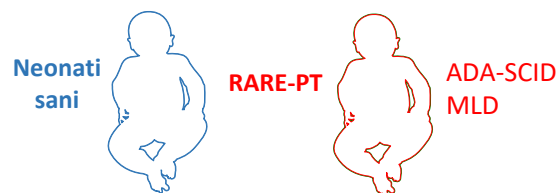
Task3. Caratterizzazione funzionale

Utilizzo di saggi funzionali in vitro ed in vivo per valutare la capacità di differenziamento e attecchimento dopo trapianto

OBIETTIVO 2

Studio della capacità delle cHSPC derivanti da neonati di essere geneticamente corrette

WP2. Valutazione della capacità delle cHSPC di essere corrette geneticamente



- HSPC isolate da
- Sangue periferico
 - Sangue mobilizzato

Task1. Trasduzione delle cHSPC isolate da donatori sani pediatrici

- Utilizzo di una libreria di LV per studiare la clonalità delle HSPC trasdotte
- Test di trasduzione in presenza o in assenza di citochine ricombinanti
- Studio della funzionalità delle HSPC dopo trasduzione

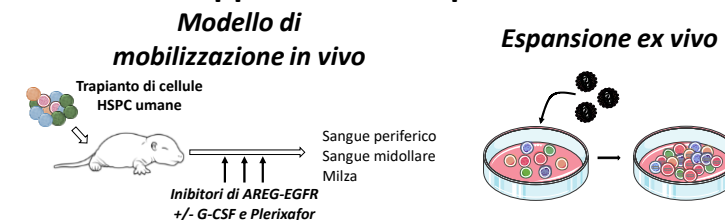
Task2. Trasduzione delle cHSPC isolate da RARE-PT

- Utilizzo del protocollo di trasduzione selezionato in Task1
- Studio della correzione del difetto genetico dopo trasduzione

OBIETTIVO 3

Sviluppo di strategie per aumentare il numero di cHSPC per applicazioni cliniche

WP3. Aumento del numero delle cHSPC per applicazioni terapeutiche



Task1. Realizzazione di un modello umanizzato pediatrico di mobilizzazione

Trapianto di topi neonati con HSPC umane per valutare le cinetiche di mobilizzazione

Task2. Studio della combinazione di G+P con inibitori dell'asse AREG-EGFR

Composizione e numero assoluto delle HSPC mobilizzate

Task3. Espansione ex vivo delle cHSPC trasdotte

- Espansione in presenza di UM171
- Studio della clonalità e funzionalità delle cellule trasdotte ed espanse

IMPATTO DEL PROGETTO

Trattamento tempestivo dei neonati con malattie genetiche rare.

La regione Lombardia sta implementando il numero di malattie incluse nello screening neonatale, tra cui ADA-SCID e MLD, due malattie per cui la terapia genica ha dimostrato efficacia terapeutica. Ciò comporterà un aumento del numero dei neonati diagnosticati, che se non trattati precocemente graverebbero sul SSN.

Studio apripista per l'utilizzo di strategie di terapia genica in vivo.

Il numero di cHSPC osservato nei neonati suggerisce l'esistenza di una finestra temporale in cui sarebbe possibile correggere le cellule HSPC direttamente in vivo. Ciò consentirebbe l'uso di un solo prodotto farmaceutico per il trattamento di più pazienti, riducendo i costi della terapia genica e il suo impatto sul SSN.

Ottimizzazione dei protocolli di mobilizzazione delle HSPC.

Lo sviluppo di protocolli di mobilizzazione più efficienti ridurrebbe il tempo di ospedalizzazione per la raccolta di HSPC non solo per pazienti trattati con terapia genica ma anche con trapianto standard di cellule staminali.

Il progetto **cHSPC-GT** ha il potenziale di generare informazioni fondamentali per l'applicazione clinica delle cHSPC come target innovativo per la terapia genica in vivo ed ex vivo per la cura delle malattie rare



Regione
Lombardia

***Bando Giovani
EARLY CAREER AWARD-II edizione***

PI: LETIZIA STRANIERO

Host Institution: **ISTITUTO CLINICO HUMANITAS**

Progetto: **SPRINT-PD**

«Somatic recombination and inflammatory
signatures for Parkinson's disease diagnosis and
treatment»

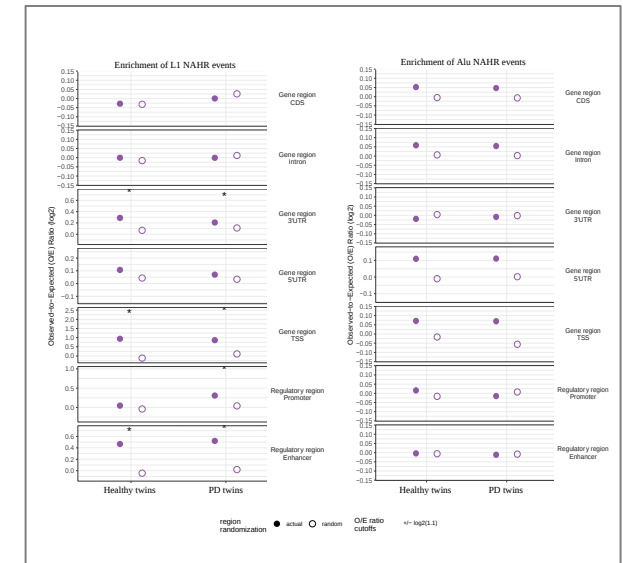
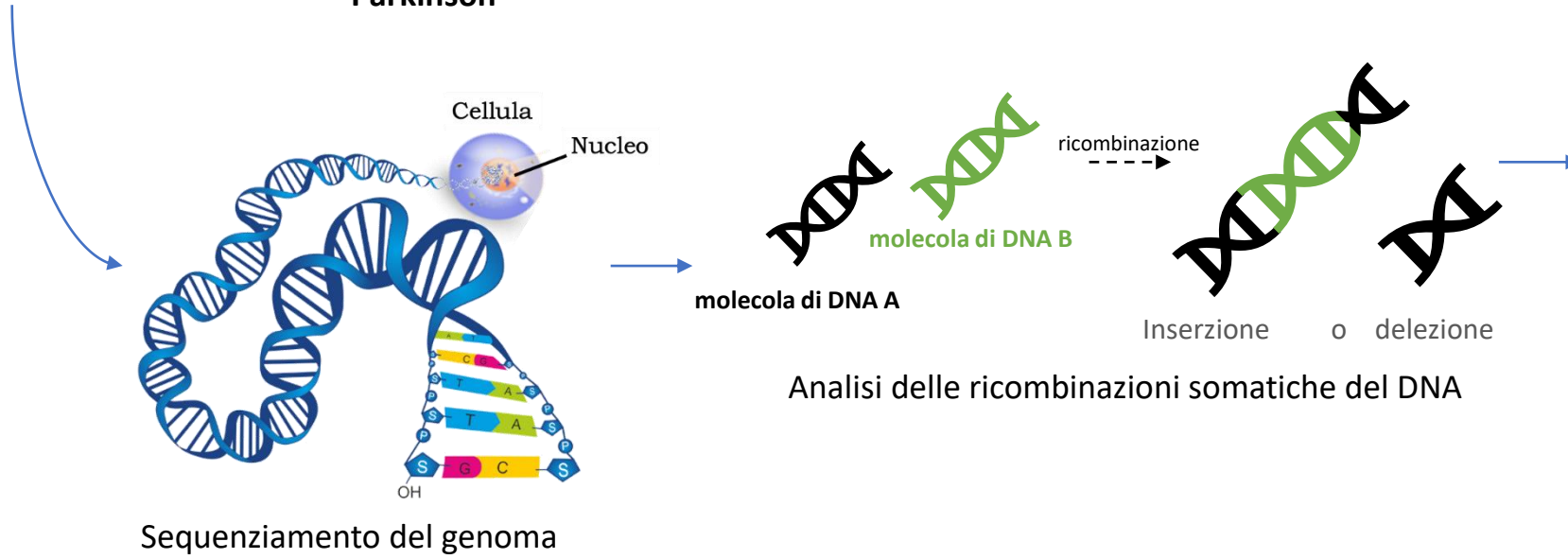


Fondazione
Regionale
per la
Ricerca
Biomedica

BACKGROUND



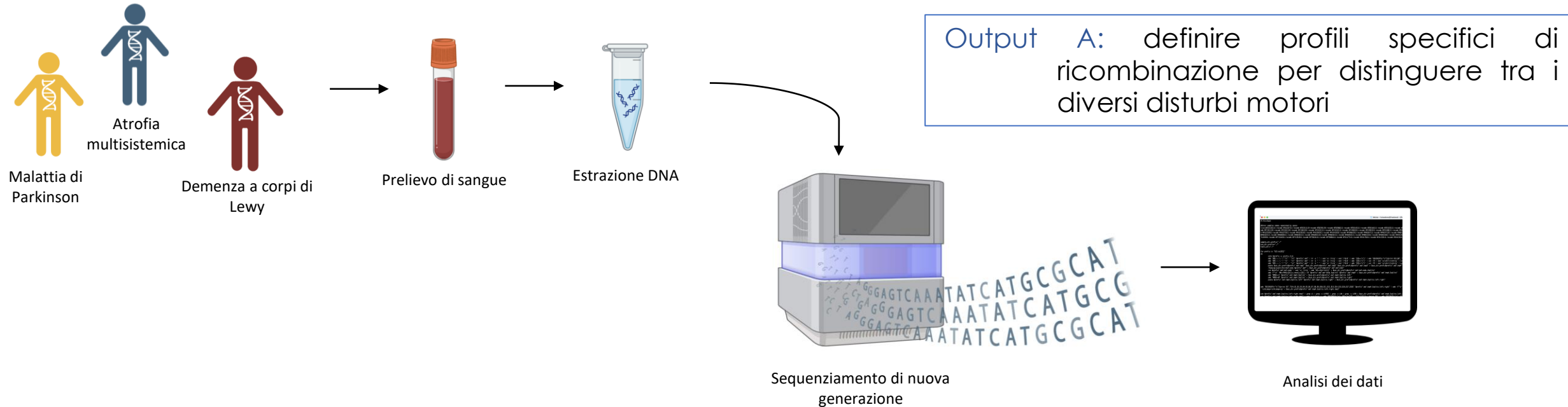
40 coppie di gemelli monozigoti discordanti per la **malattia di Parkinson**



Profilo di ricombinazione alterato nei gemelli malati

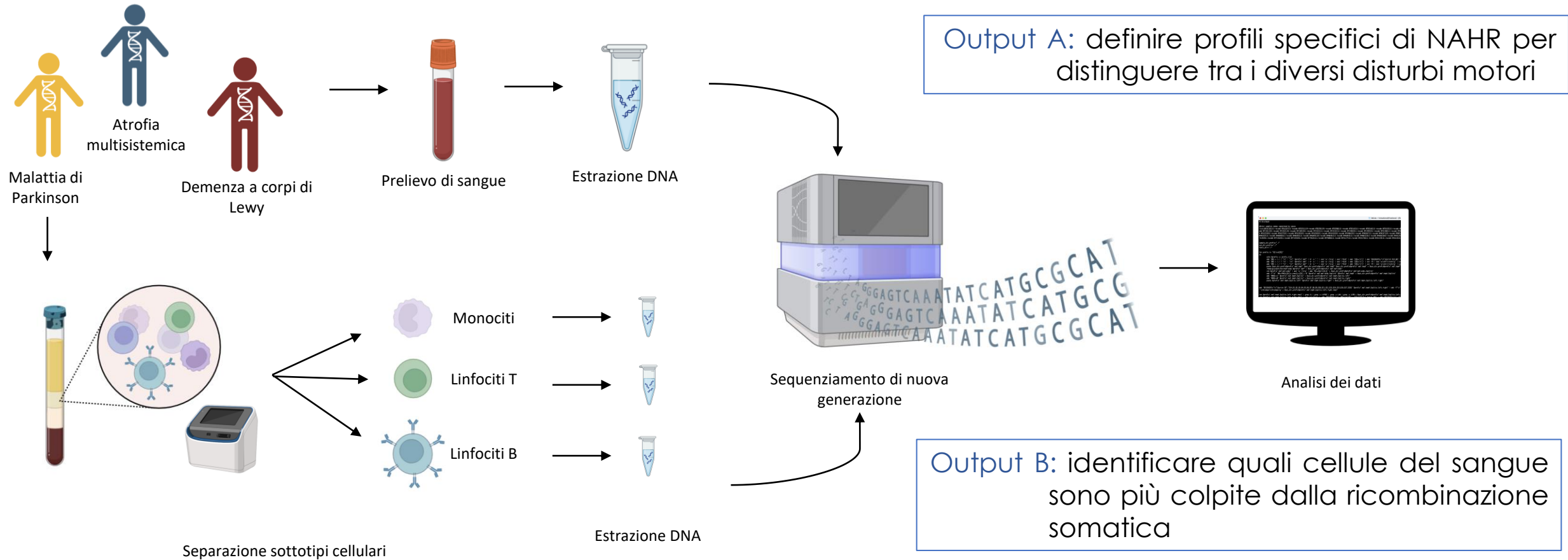
OBIETTIVI DEL PROGETTO E APPROCCIO METODOLOGICO

Obiettivo 1: valutare il profilo di ricombinazione del DNA in diversi disturbi del movimento



OBIETTIVI DEL PROGETTO E APPROCCIO METODOLOGICO

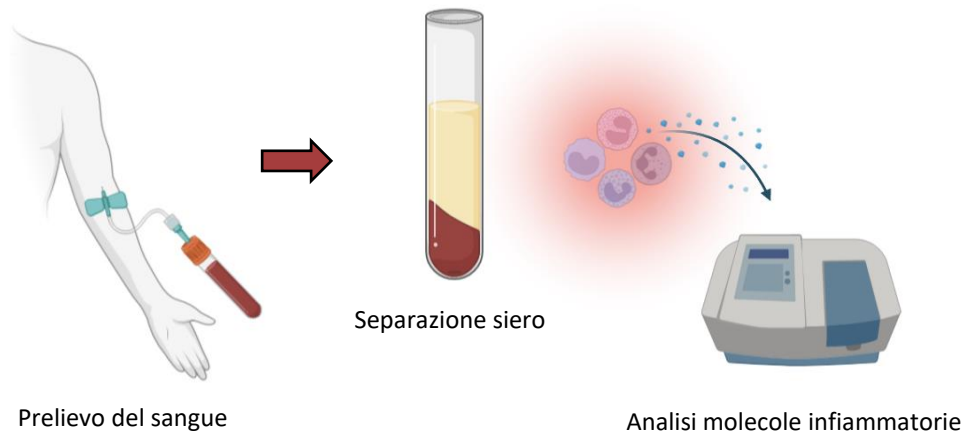
Obiettivo 1: valutare il profilo di ricombinazione del DNA in diversi disturbi del movimento



OBIETTIVI DEL PROGETTO E APPROCCIO METODOLOGICO

Obiettivo 2: valutare il ruolo dell'infiammazione

- A. Analisi delle molecole pro-infiammatorie del siero nella coorte dei gemelli

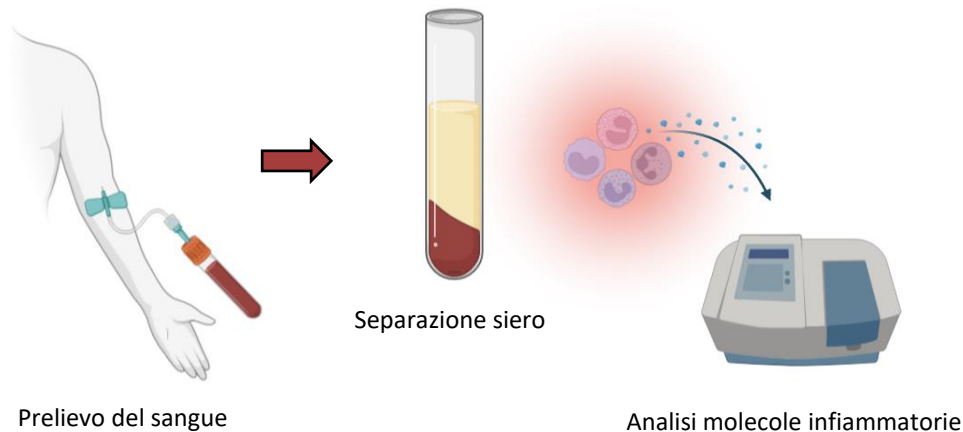


Output A: set di molecole infiammatorie deregolate nel siero dei gemelli affetti da PD

OBIETTIVI DEL PROGETTO E APPROCCIO METODOLOGICO

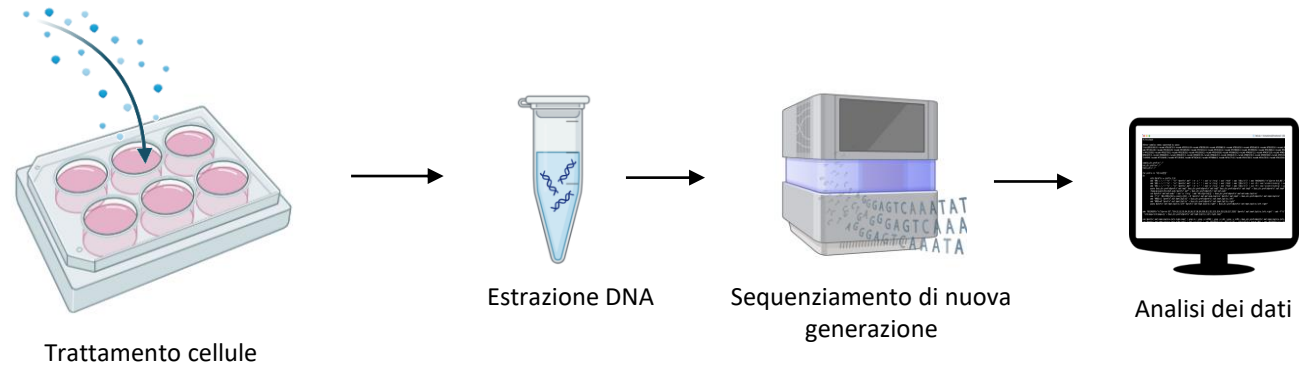
Obiettivo 2: valutare il ruolo dell'infiammazione

- A. Analisi delle molecole pro-infiammatorie del siero nella coorte dei gemelli



Output A: set di molecole infiammatorie deregolate nel siero dei gemelli affetti da PD

- B. Esperimenti in vitro per valutare l'effetto delle molecole infiammatorie precedentemente identificate sull'instabilità genomica



Output B: delineare quali molecole infiammatorie hanno un impatto sulle ricombinazioni

IMPATTO ATTESO

- ✓ Identificazione di specifici profili di ricombinazione e infiammatori associati alla MdP, favorendo lo sviluppo di **biomarcatori** sensibili per la **diagnosi precoce**.
- ✓ Miglioramento della comprensione del ruolo della ricombinazione somatica e dell'infiammazione nella MdP, guidando lo sviluppo di **terapie mirate e più efficaci**.
- ✓ Promozione della **medicina personalizzata**, permettendo ai clinici di personalizzare i trattamenti in base ai profili genetici e molecolari dei pazienti.
 - **Riduzione dei costi** sanitari a lungo termine attraverso diagnosi precoce e terapie più efficaci.
 - Miglioramento del **benessere dei pazienti**, offrendo strumenti diagnostici e opzioni di trattamento migliori per una gestione più efficace della malattia.



Regione
Lombardia

***Bando Giovani
EARLY CAREER AWARD-II edizione***

PI: FRANCESCA FUMAGALLI

Host Institution: **ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE
MARIO NEGRI IRCCS**

Progetto: **FUN AT PLAQUE**

*«Ficolin-2-dependent mechanisms of morpho-
functional evolution of unstable atherosclerotic
plaques »*

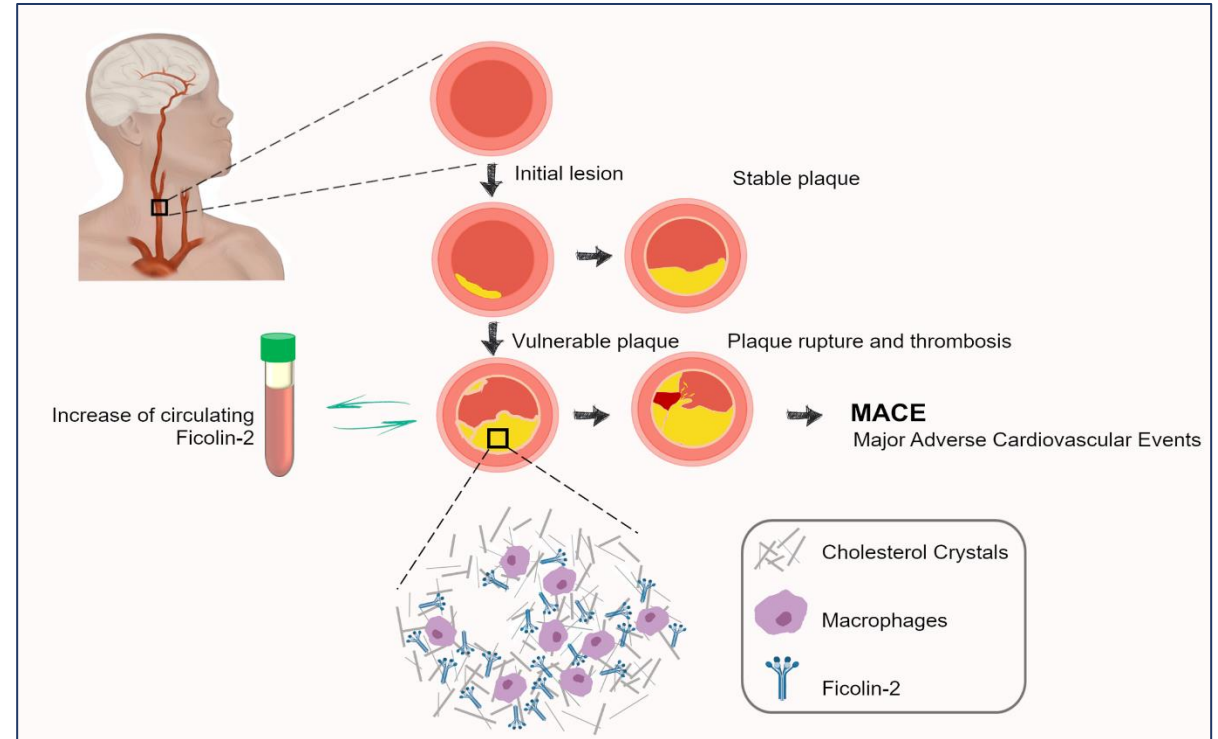


Fondazione
Regionale
per la
Ricerca
Biomedica

OBIETTIVI DEL PROGETTO E IMPATTO ATTESO

Aim

To study the molecular mechanisms of atherosclerotic plaque vulnerability, focusing on the role of ficolin-2.

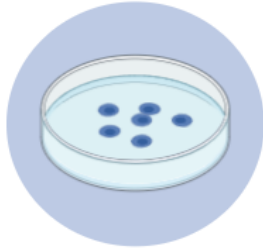


Expected outcomes

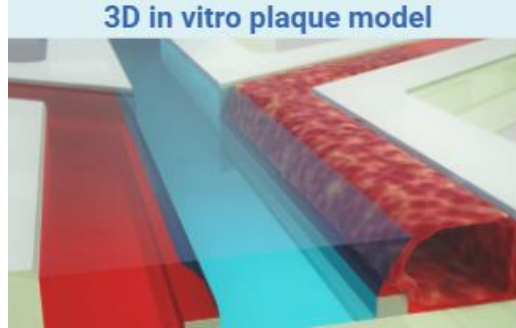
- Development of innovative diagnostic/therapeutic tools
- Optimization of the management of the atherosclerotic disease

APPROCCIO METODOLOGICO

In vitro

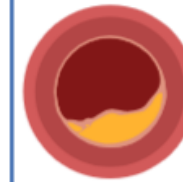


3D in vitro plaque model



Study of:

- ficolin-2 and its downstream products in vitro,
- molecular mechanisms of plaque formation



In vivo



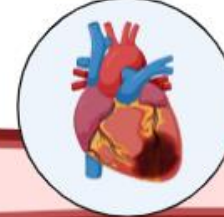
ApoE^{-/-} mice



Atherosclerotic plaque



Myocardial ischemia



- Evaluation of plaque instability circulating biomarkers



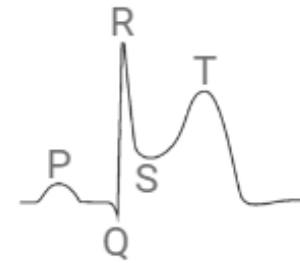
- Impact of pharmacological inhibition of the LP on plaque instability



Clinical validation



Hy²stemi Trial



Evaluation of the prognostic value of the identified blood biomarkers in STEMI patients

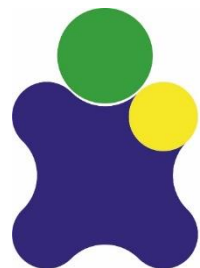




Regione
Lombardia



ISTITUTO DI RICERCHE
FARMACOLOGICHE
MARIO NEGRI · IRCCS



Fondazione
Regionale
per la
Ricerca
Biomedica

GRAZIE PER L'ATTENZIONE

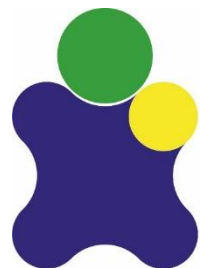


Regione
Lombardia

***Bando Giovani
EARLY CAREER AWARD-II edizione***

PI: ALICE GUALERZI

Host Institution: **FONDAZIONE DON CARLO GNOCCHI**



Fondazione
Regionale
per la
Ricerca
Biomedica

Progetto: **MINERVA**

*«Novel method for diagnosis of neurodegenerative
diseases based on saliva biochemical profiling»*

OBIETTIVI DEL PROGETTO E IMPATTO ATTESO

Malattia di Parkinson

300 000 persone in Italia*

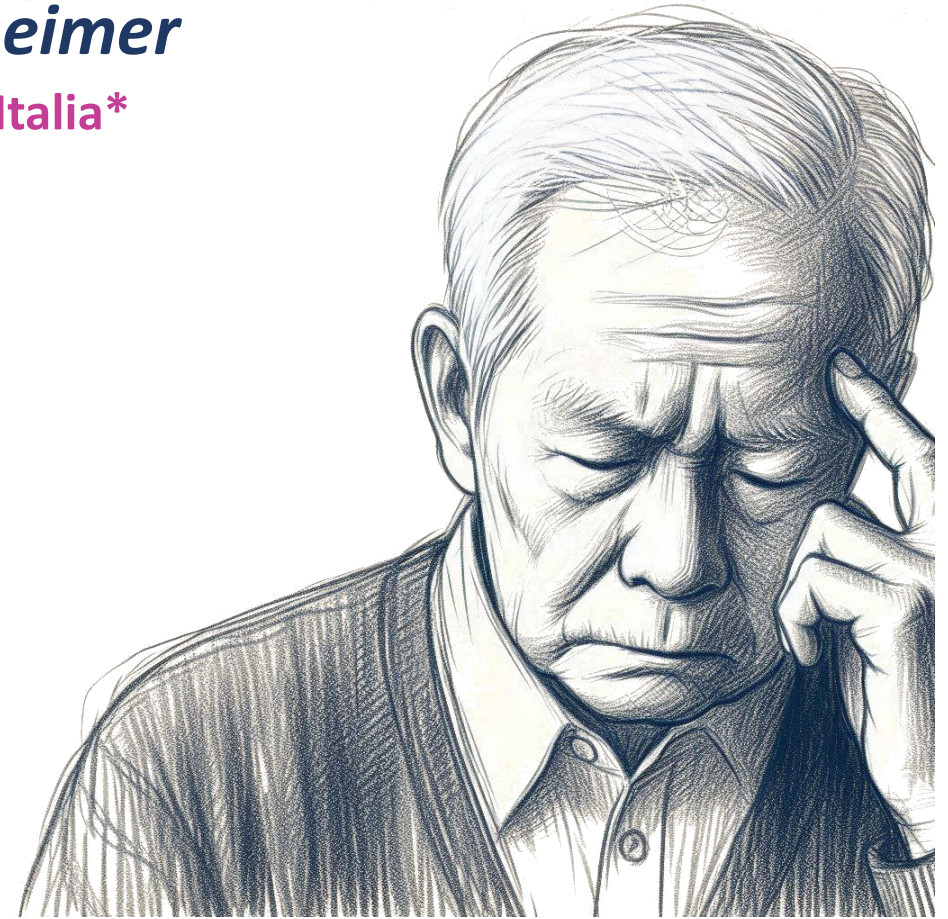
Malattia di Alzheimer

700 000 persone in Italia*

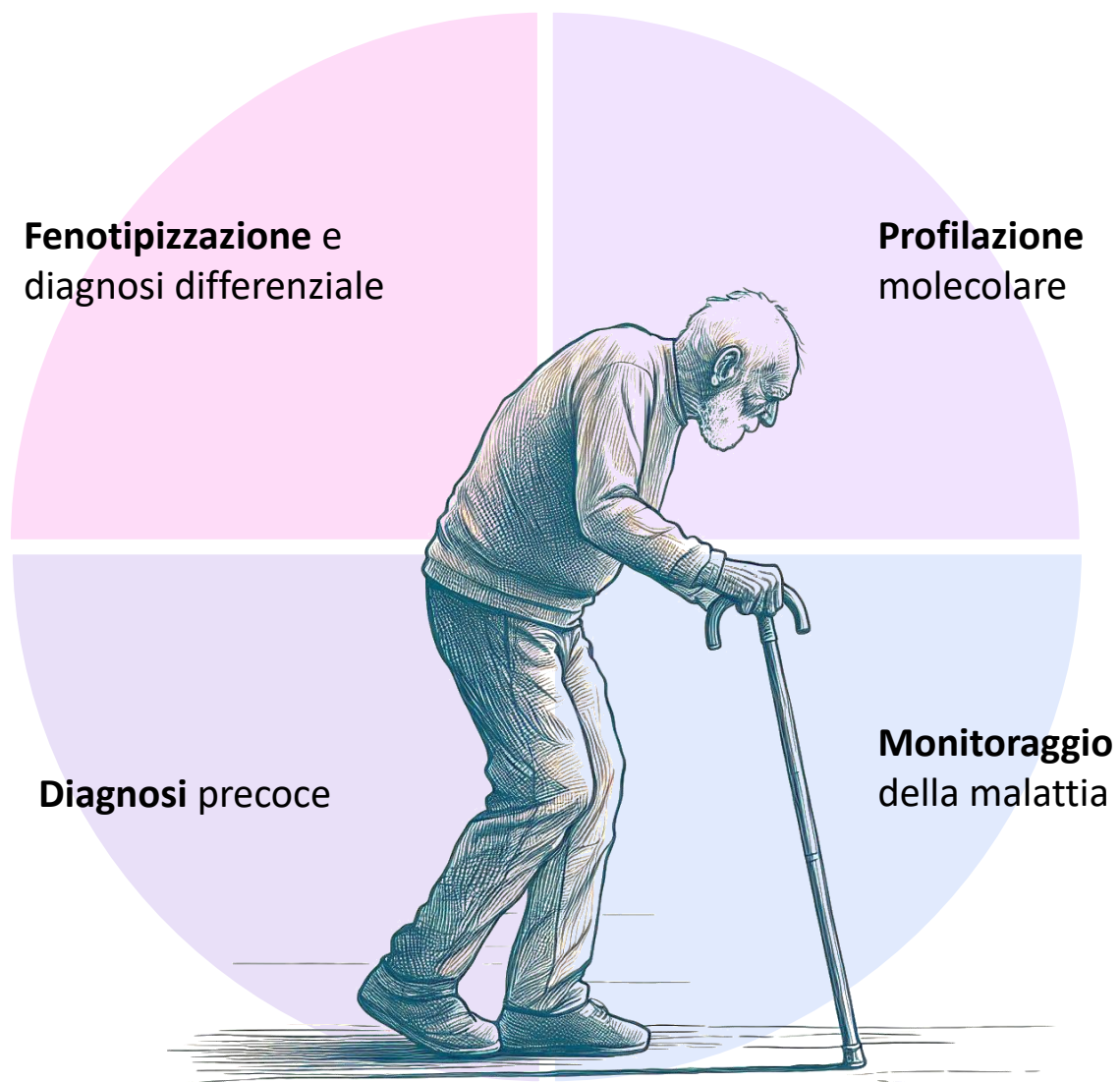
Le malattie neurodegenerative sono malattie complesse dal punto di vista clinico ed eziopatologico

Mancano **biomarcatori** precoci e accurati

- ✓ Specifici
- ✓ Misurabili
- ✓ Ripetibili
- ✓ Non invasivi



OBIETTIVI DEL PROGETTO E IMPATTO ATTESO



Sviluppo di un **metodo innovativo** per valutare contemporaneamente **molteplici variabili** in un **unico biomarcatore** specifico, in modo rapido e minimamente invasivo



Identificazione tempestiva di strategie terapeutiche farmacologiche e riabilitative personalizzate e ottimali

APPROCCIO METODOLOGICO



Popolazione



242 soggetti

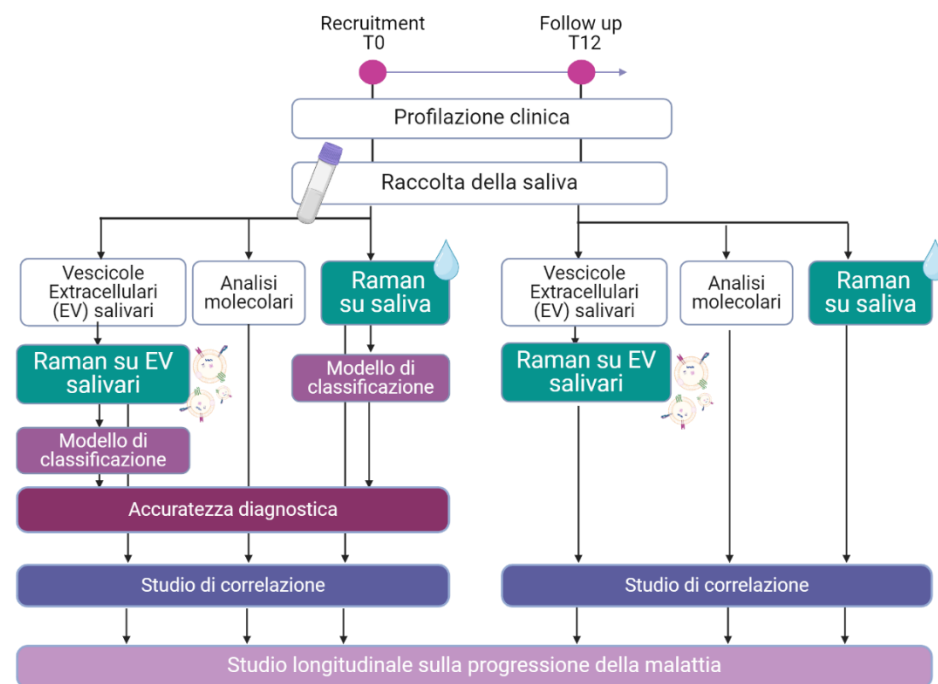
- malattia di Parkinson
- malattia di Alzheimer
- Parkinsonismi atipici
- forme precoci di malattia



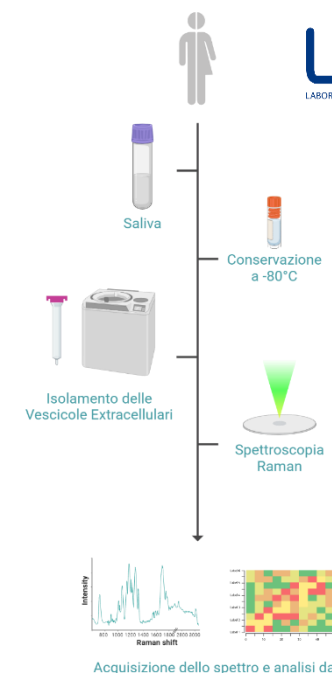
**Fondazione
Don Carlo Gnocchi
Onlus**



Disegno dello studio



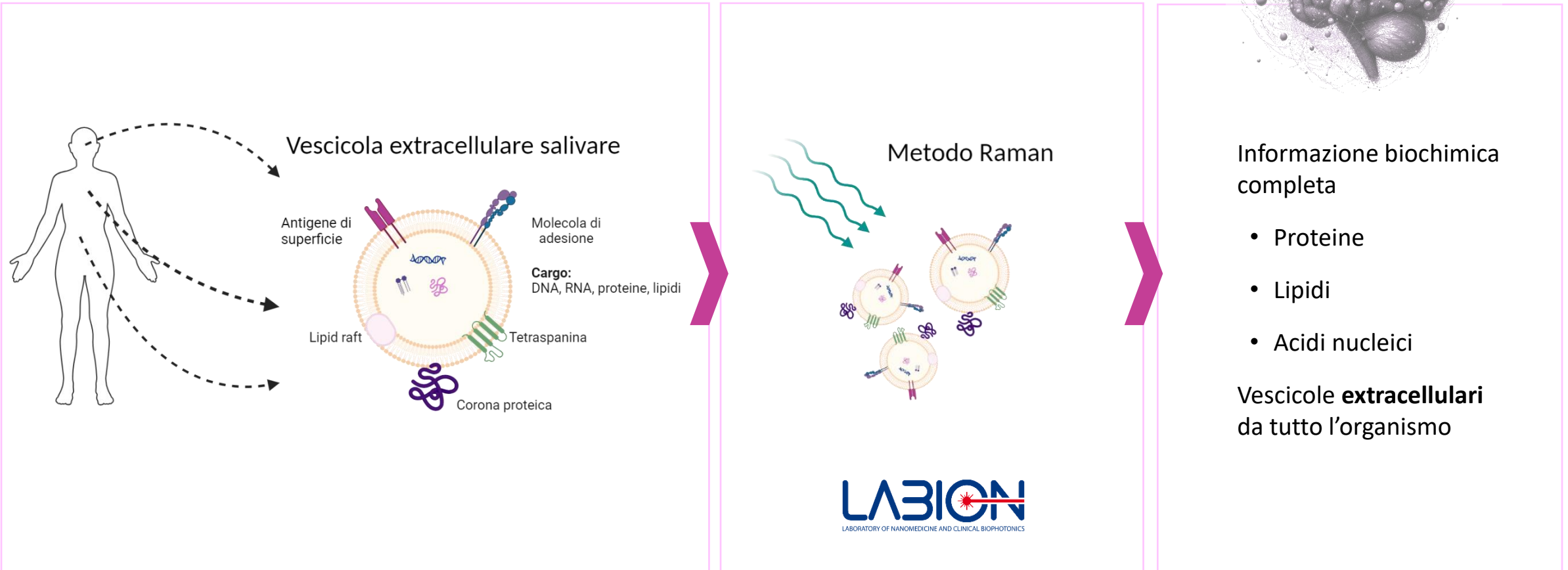
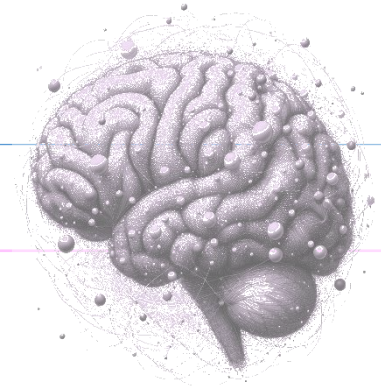
Procedura



LABION
LABORATORY OF NANOMEDICINE AND CLINICAL BIOPHOTONICS



APPROCCIO METODOLOGICO





Regione
Lombardia

***Bando Giovani
EARLY CAREER AWARD-II edizione***

PI: ALESSIO GERUSSI

Host Institution:

FONDAZIONE IRCCS SAN GERARDO DEI TINTORI, MONZA

Progetto: **AIVAR**

*«Artificial intelligence-enhanced diagnosis of
PBC-AIH variant syndrome»*



Fondazione
Regionale
per la
Ricerca
Biomedica

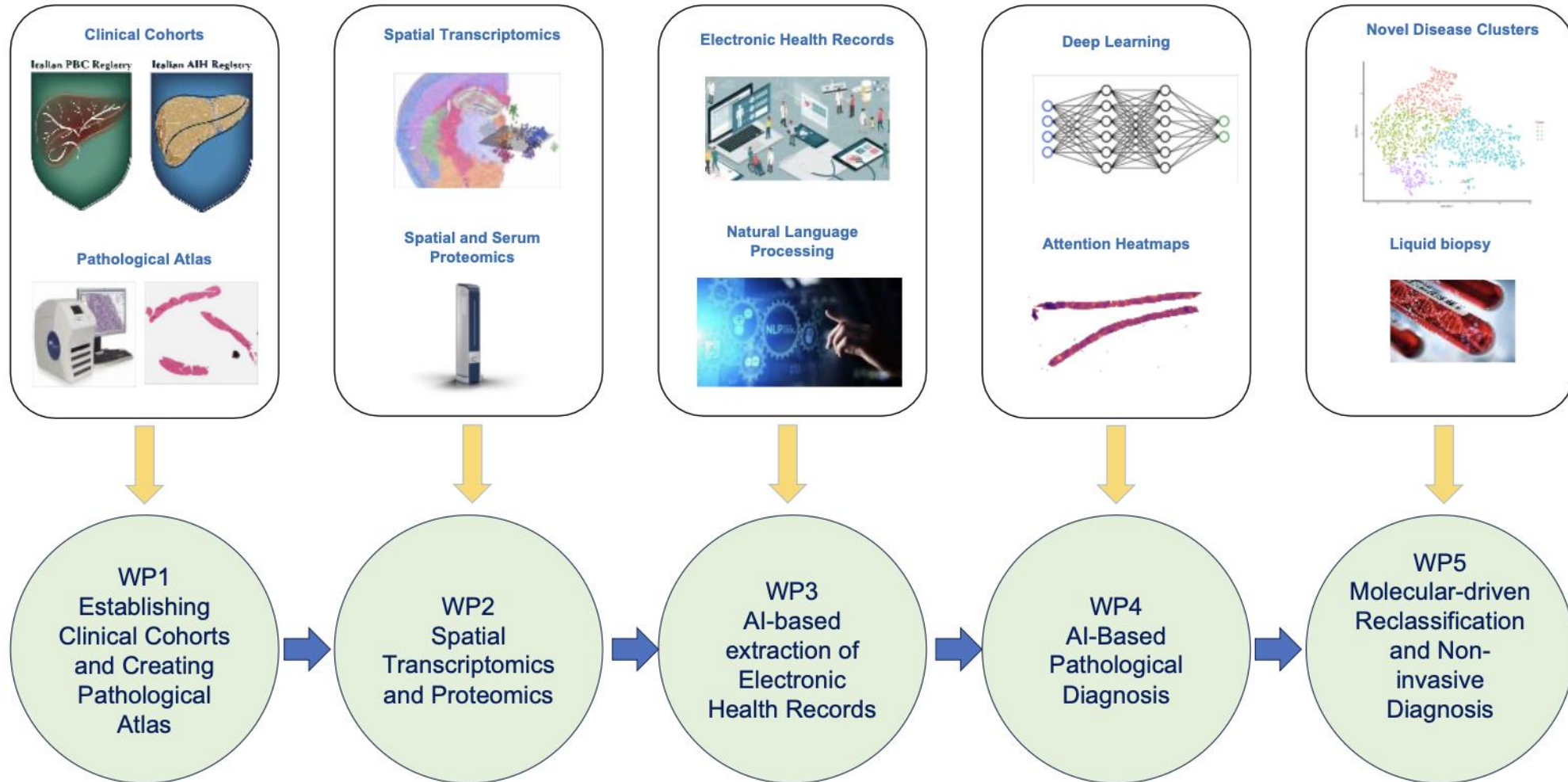
BACKGROUND SCIENTIFICO

- **Autoimmune Hepatitis (AIH)** and **Primary Biliary Cholangitis (PBC)** are rare diseases of the liver
- When features of both AIH and PBC occur in the same individual, **PBC-AIH variant syndrome** is suspected
- PBC-AIH variant syndrome is an **orphan condition**, with frequent misdiagnoses and inconsistent therapeutic approaches

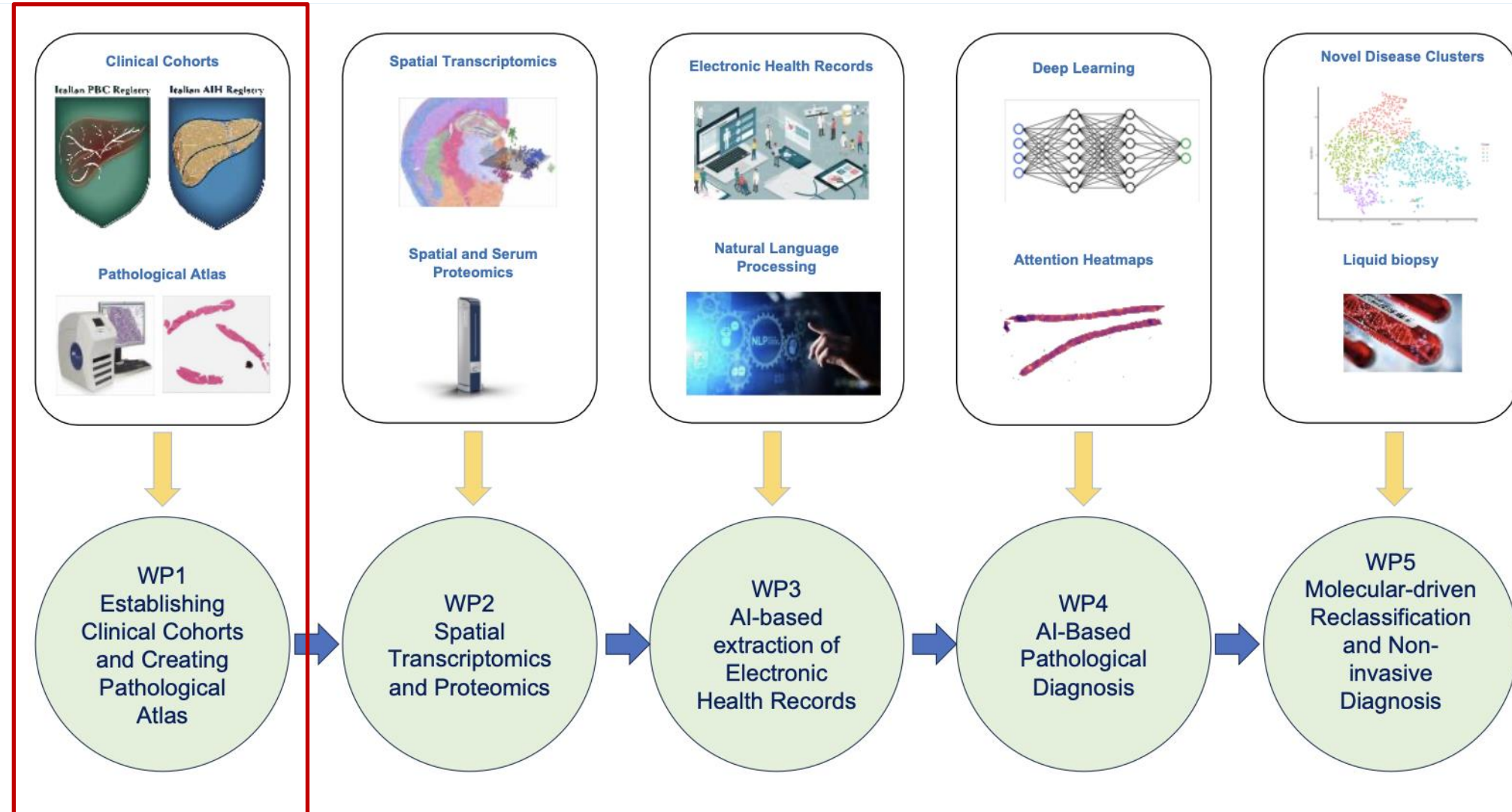
OBIETTIVI DEL PROGETTO E IMPATTO ATTESO

- Our research project **aims** to revolutionize the diagnosis and management of this condition through advanced technologies and data-driven methods
- **Expected impact:**
 - Improvement of the current diagnostic protocols (AI-assisted pathological diagnosis)
 - Deployment of non-invasive diagnostics tool, with less dependence on liver biopsy
 - Earlier and accurate identification with improved patient journey and reduced costs for the regional healthcare system

APPROCCIO METODOLOGICO



APPROCCIO METODOLOGICO



APPROCCIO METODOLOGICO – WP1

- Task 1.1: Clinical Cohorts Development

COHORT 1



Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori
Ospedale Milano San Giuseppe
Ospedale di Novara
Policlinico di Palermo
Hannover Medical School
Humanitas Research Hospital

COHORT 2



Ospedali Riuniti Ancona
Policlinico Umberto I Roma



COHORT 3



All prospectively recruited cases in the Italian PBC and AIH registry during the project timeline



Ministero della Salute
Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità
PNRR: M6/C2_CALL 2022 Full Proposal

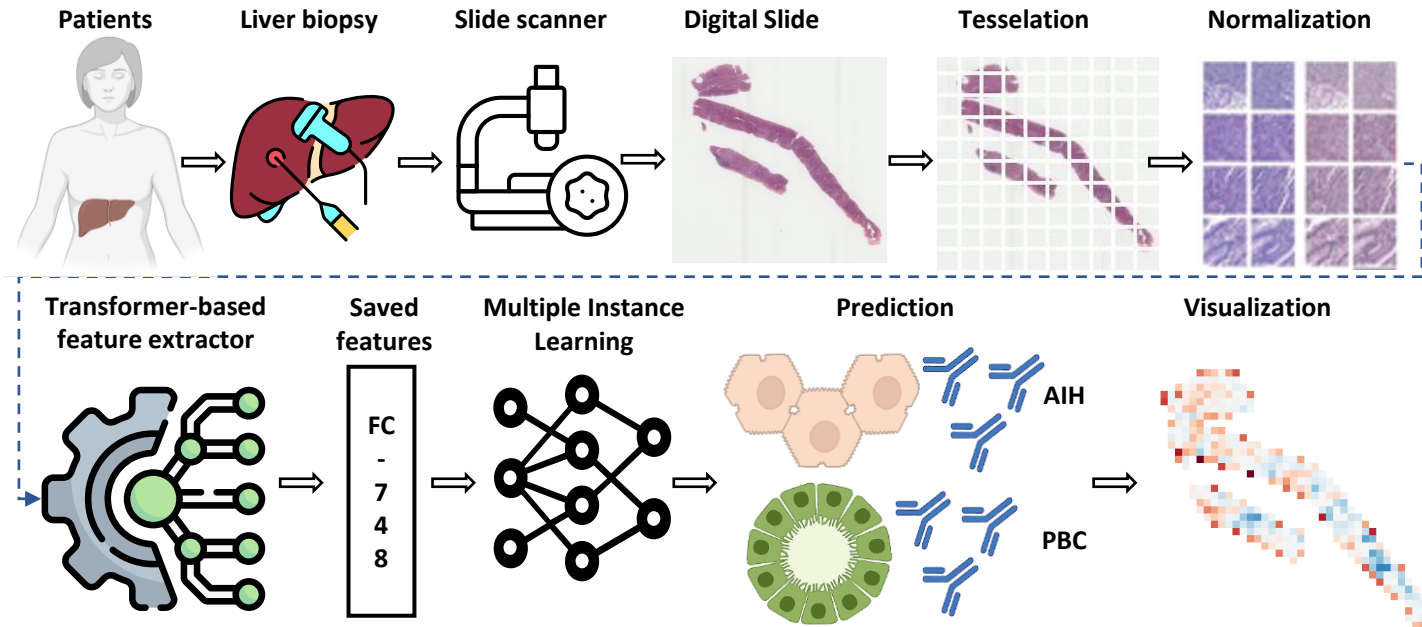
COHORT 4



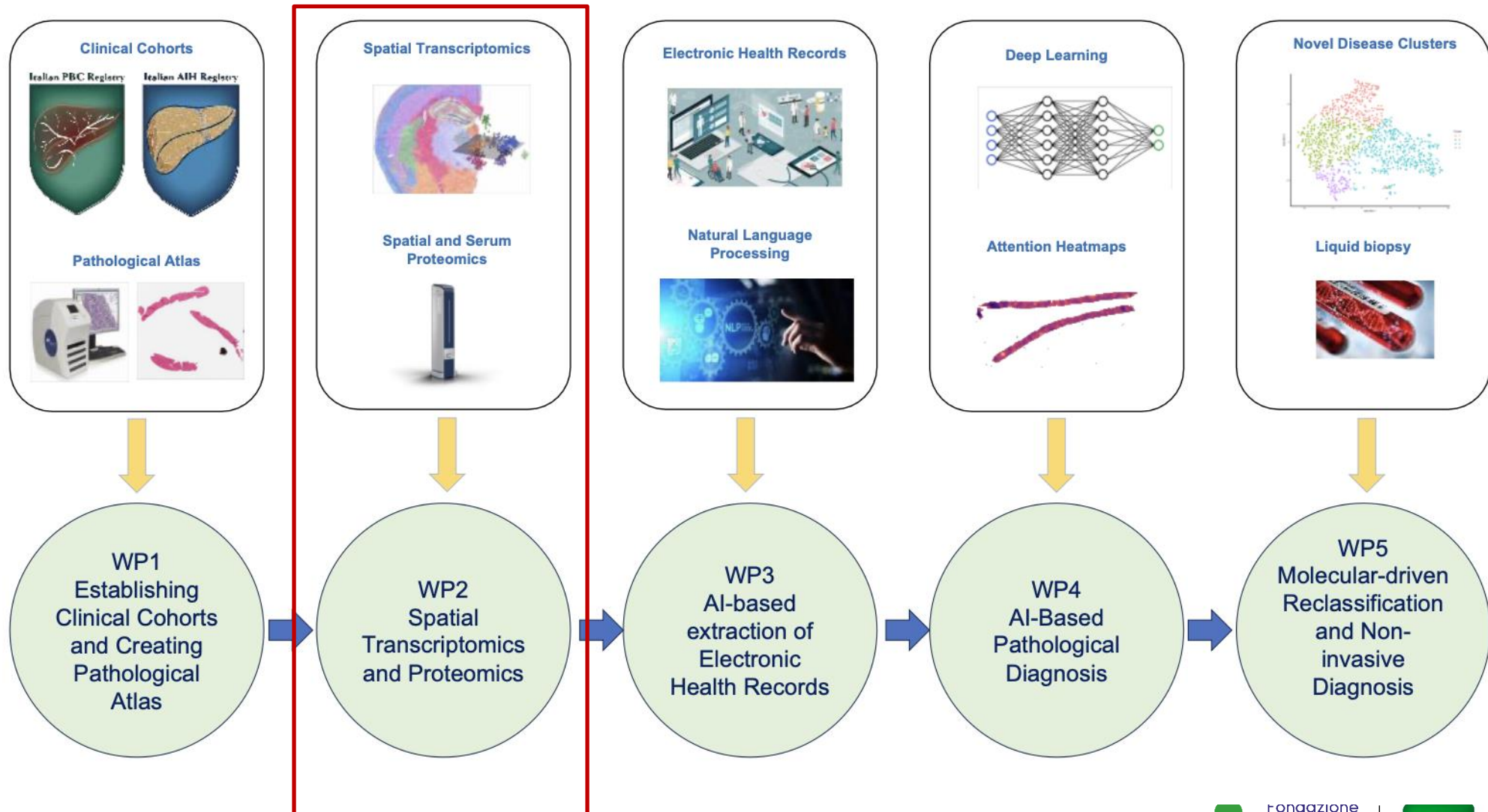
30 highly selected cases from Cohort 1

APPROCCIO METODOLOGICO – WP1

- Task 1.2: Pathological Atlas Development

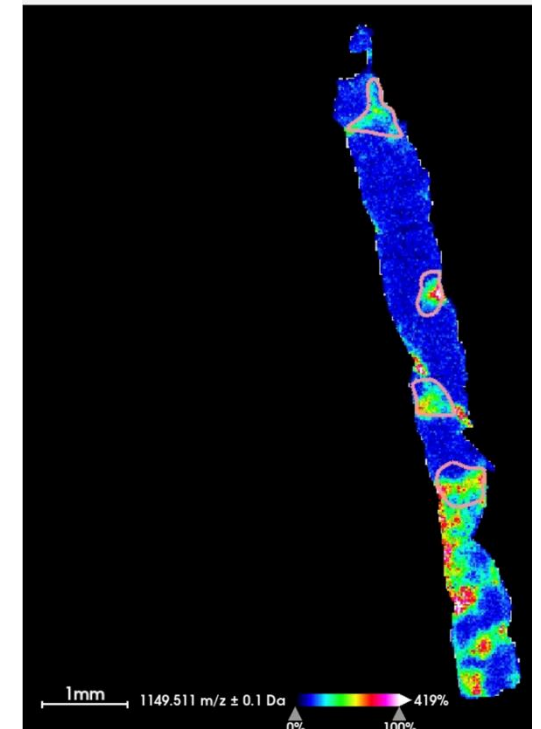
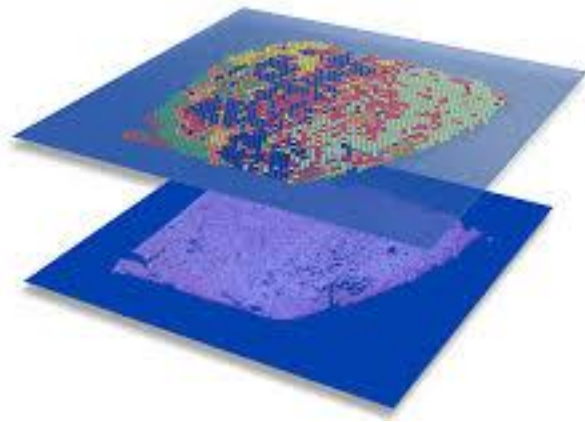


APPROCCIO METODOLOGICO

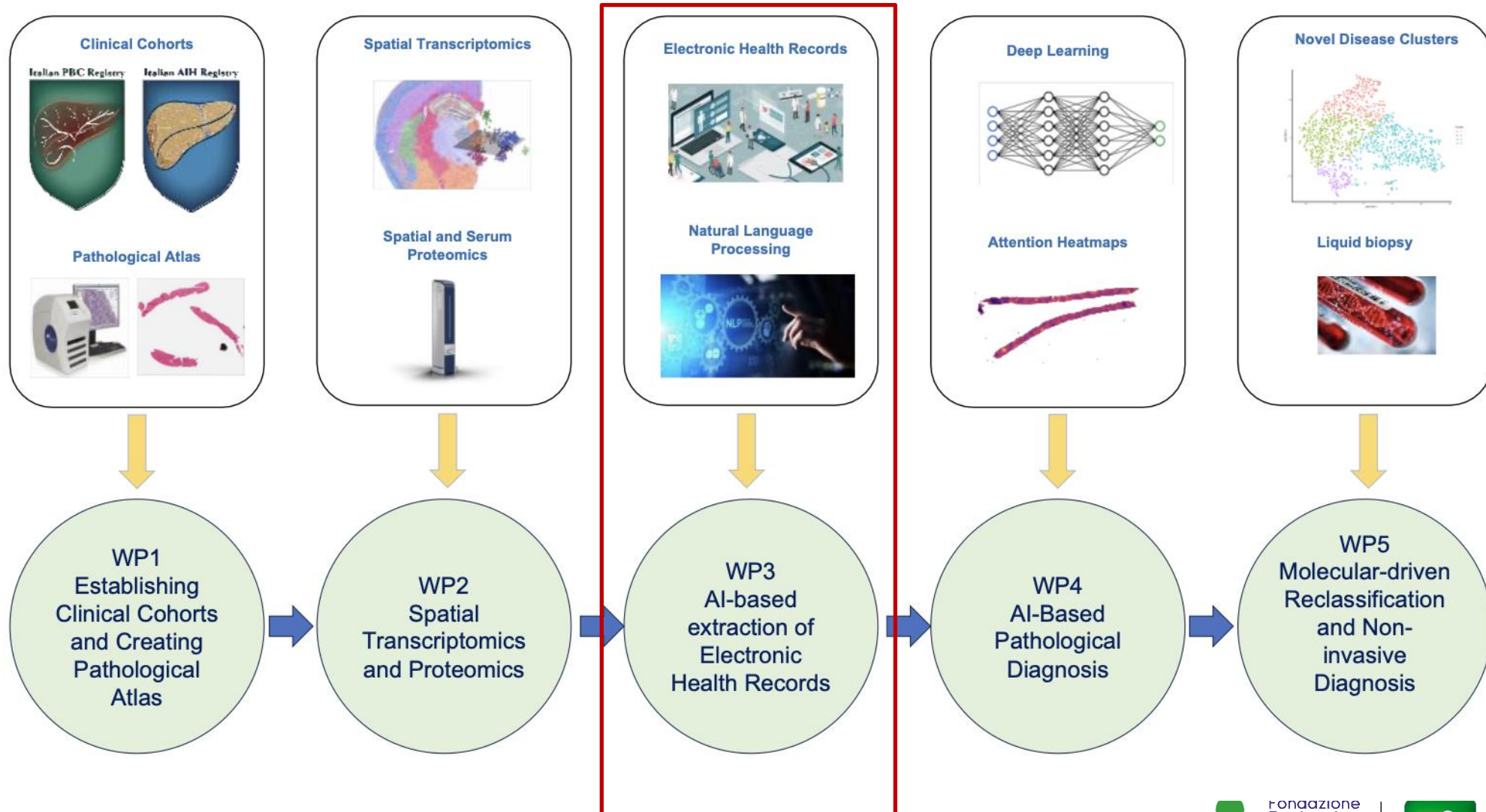


APPROCCIO METODOLOGICO

- Task 2.1: Spatial Transcriptomics
- Task 2.2: Spatially-Resolved Proteomic Analysis
- Task 2.3: Identification of Serum Protein Clusters



APPROCCIO METODOLOGICO

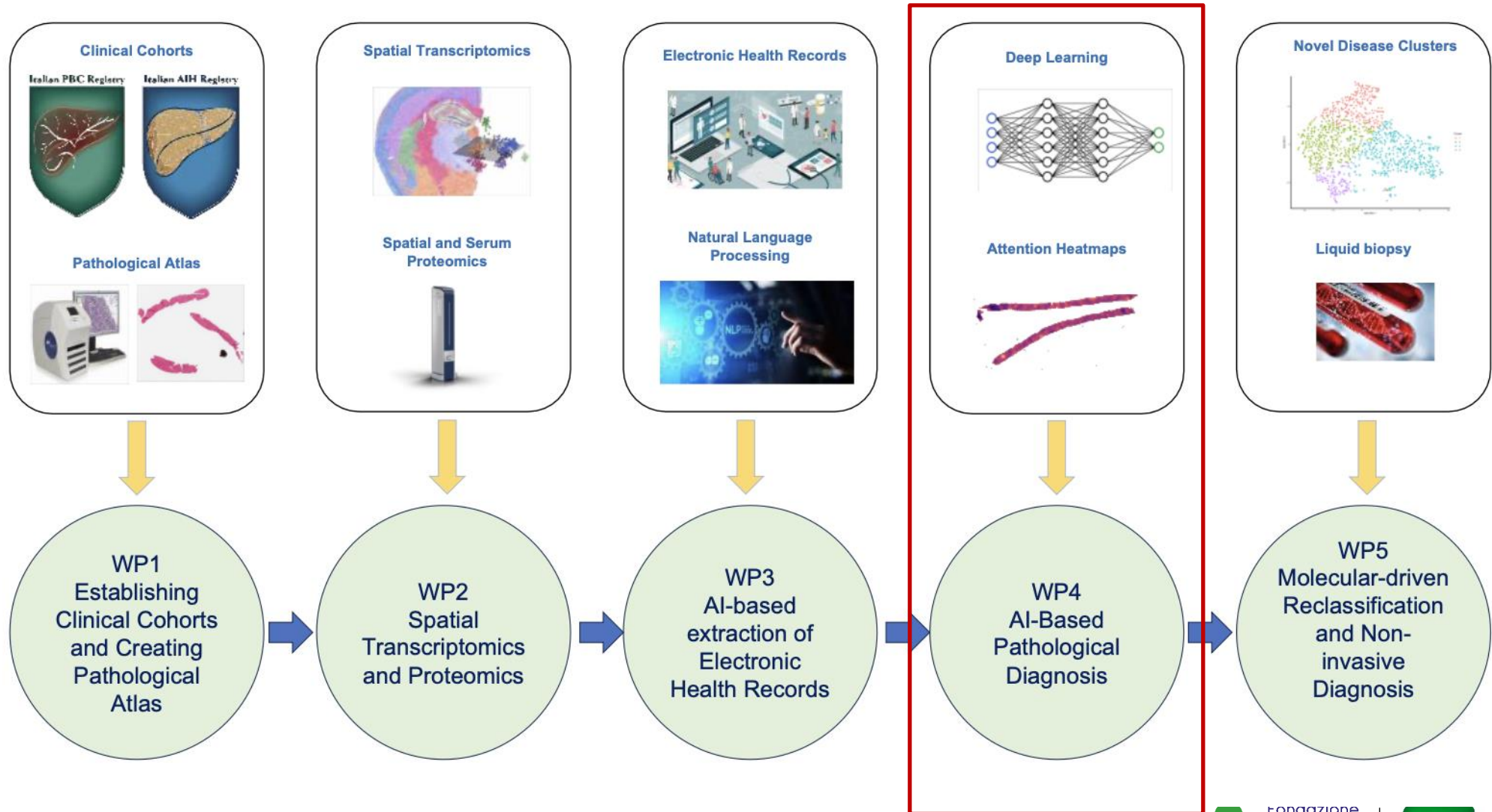


APPROCCIO METODOLOGICO

- Task 3.1: Text Mining for Clinical Data Extraction

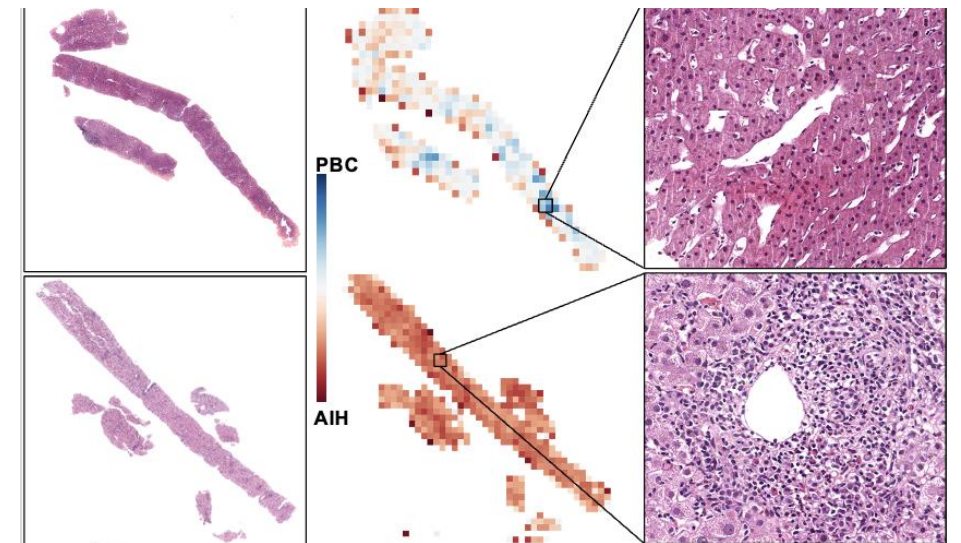
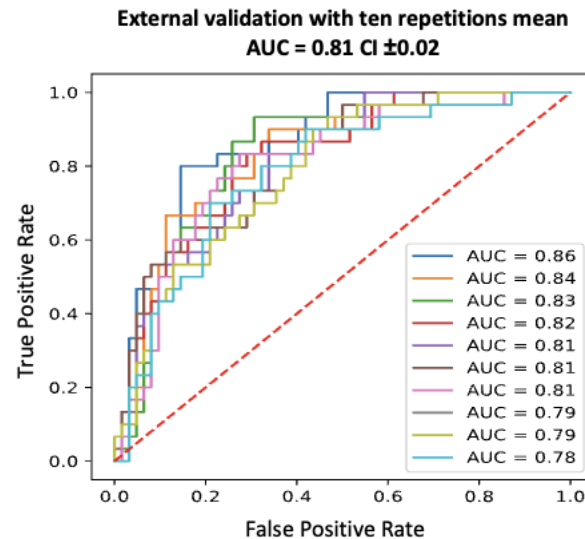
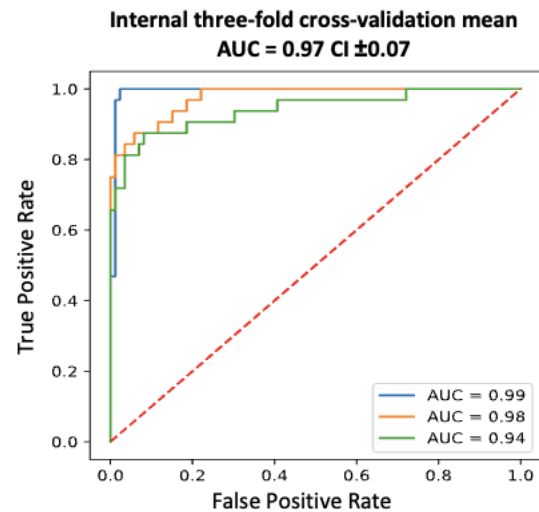


APPROCCIO METODOLOGICO

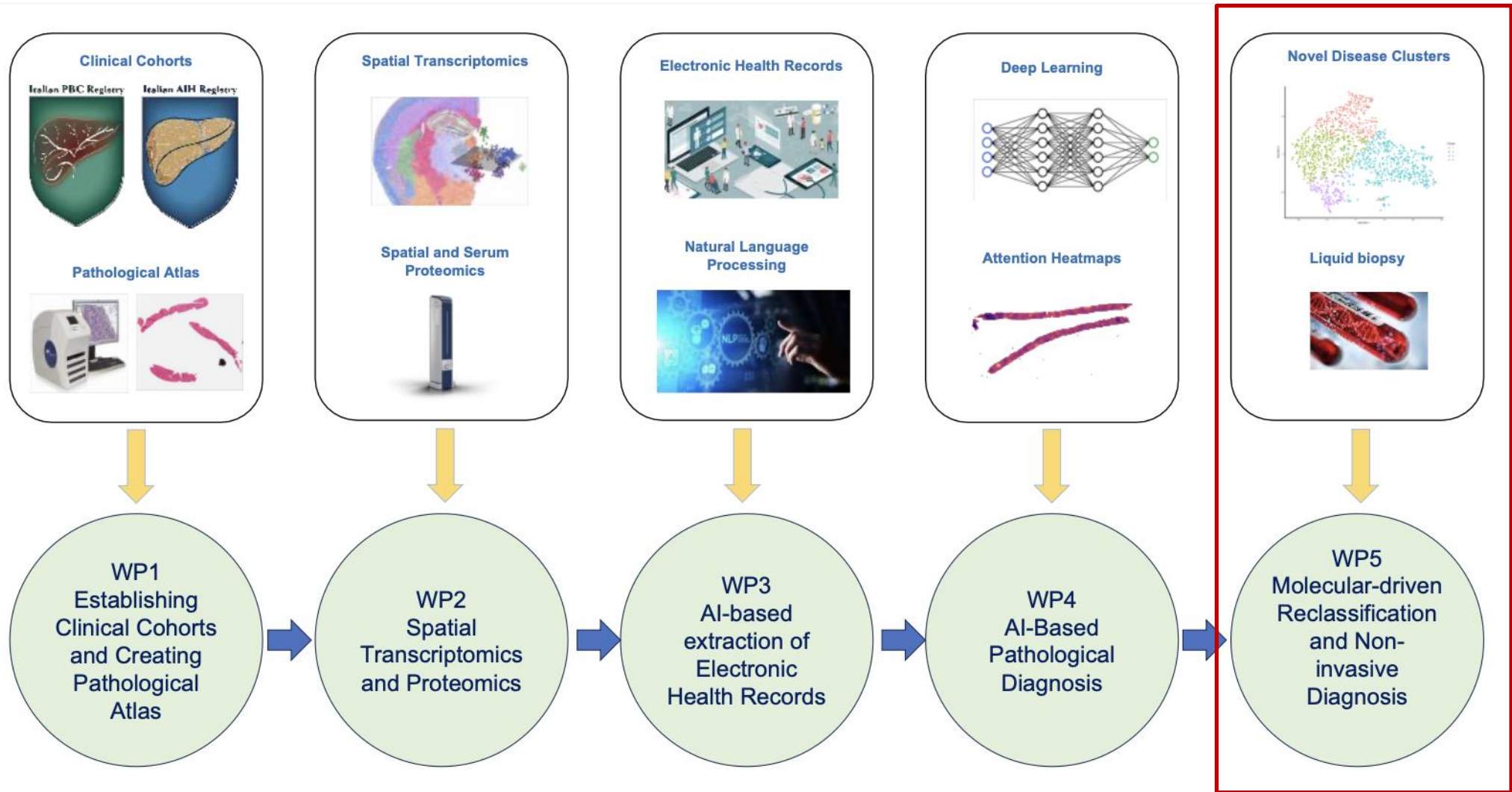


APPROCCIO METODOLOGICO

- Task 4.1: AI-based Classification Model for AIH and PBC Diagnosis

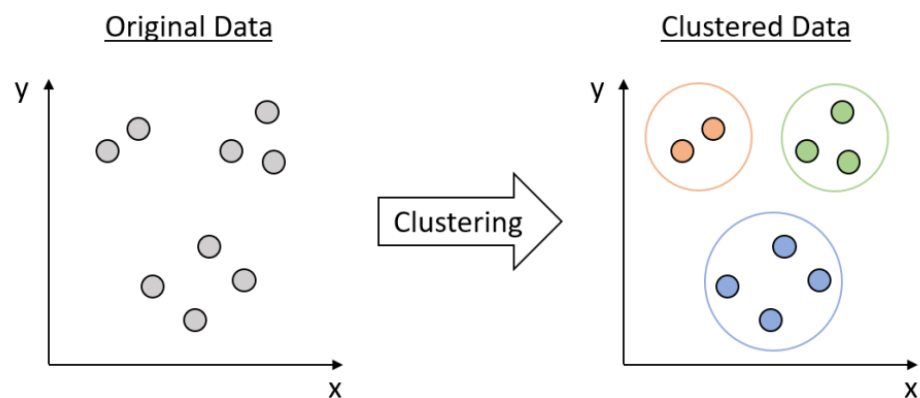


APPROCCIO METODOLOGICO



APPROCCIO METODOLOGICO

- Task 5.1: AI-Driven Data Integration for generation of new disease clusters
- Task 5.2: Derivation and Validation of Serum Markers for Characterization



THANKS FOR YOUR ATTENTION!



Regione
Lombardia

***Bando Giovani
EARLY CAREER AWARD-II edizione***

PI: SILVIA BONANNO



Host Institution:

**U.O.C. NEUROIMMUNOLOGIA E MALATTIE NEUROMUSCOLARI
FONDAZIONE I.R.C.C.S. ISTITUTO NEUROLOGICO CARLO BESTA**



Fondazione
Regionale
per la
Ricerca
Biomedica

Progetto: **SMA_TCHING**

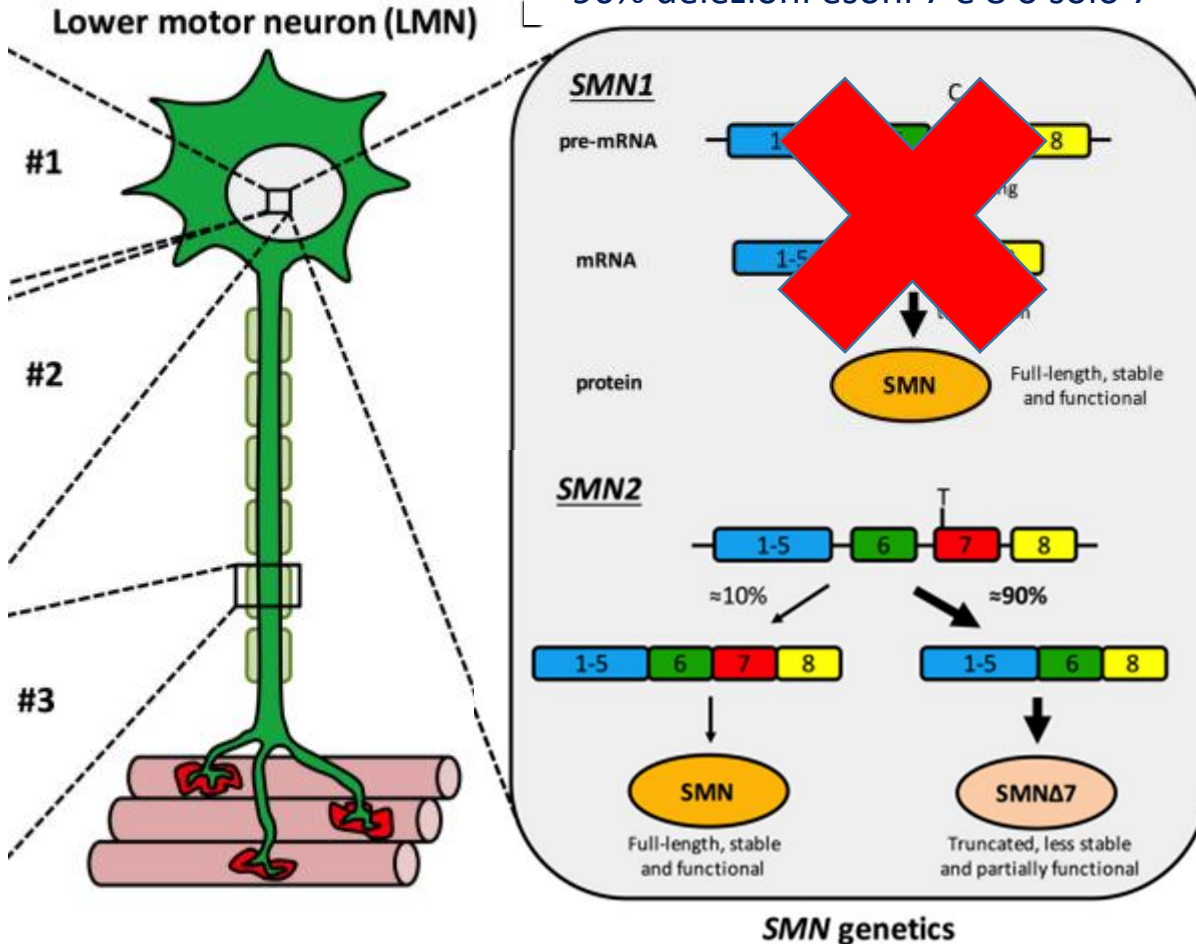
***«Spinal Muscular Atrophy_Translating Customized
Health Innovations to Newborn and Grown-up patients»***

BACKGROUND

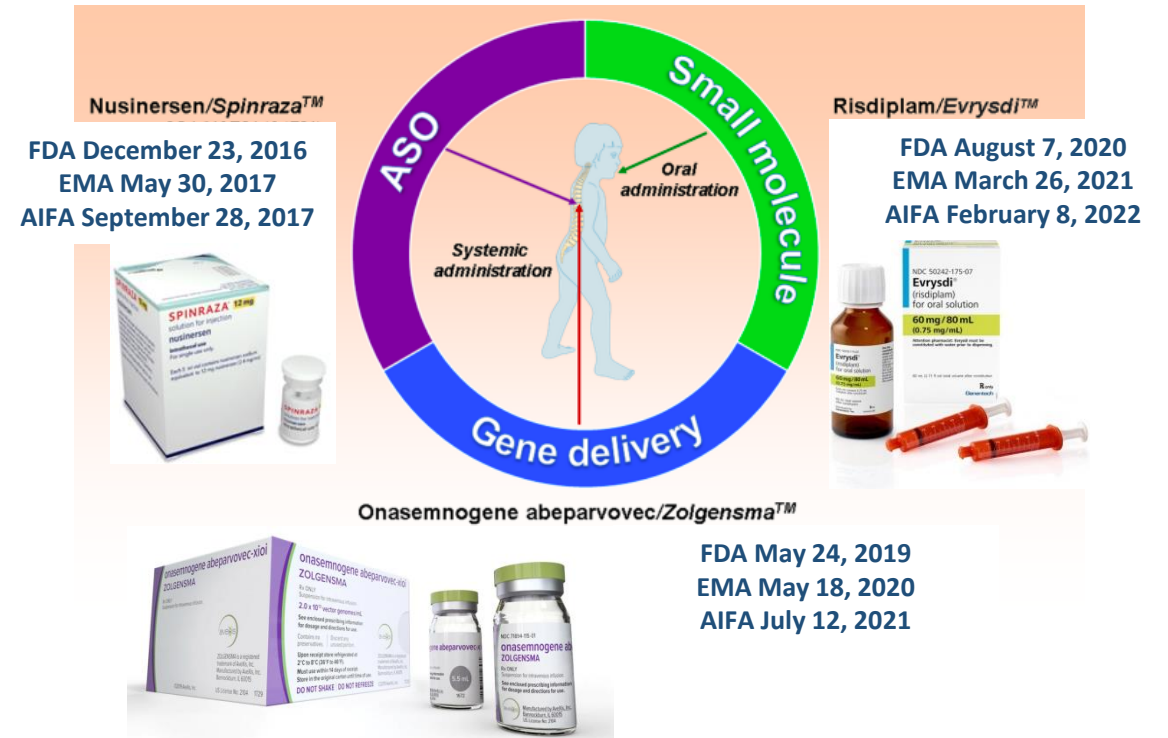
Incidenza 1:6000/1:10000
Carrier 1:51

Cromosoma 5q13

Trasmissione autosomica recessiva
96% delezioni esoni 7 e 8 o solo 7



Adapted from Tosolini A.P., et al. Frontiers in Molecular Neuroscience 2017



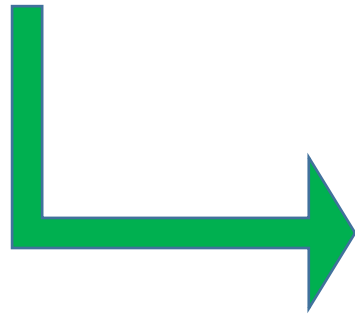
Adapted from Jablonka et al. Neurological Research and Practice

BACKGROUND

However:

Not all patients respond equally to the treatments

Actual DMTs do not fully recover the diseased phenotypes



Urgency for:

Biological indicators to refine healthcare

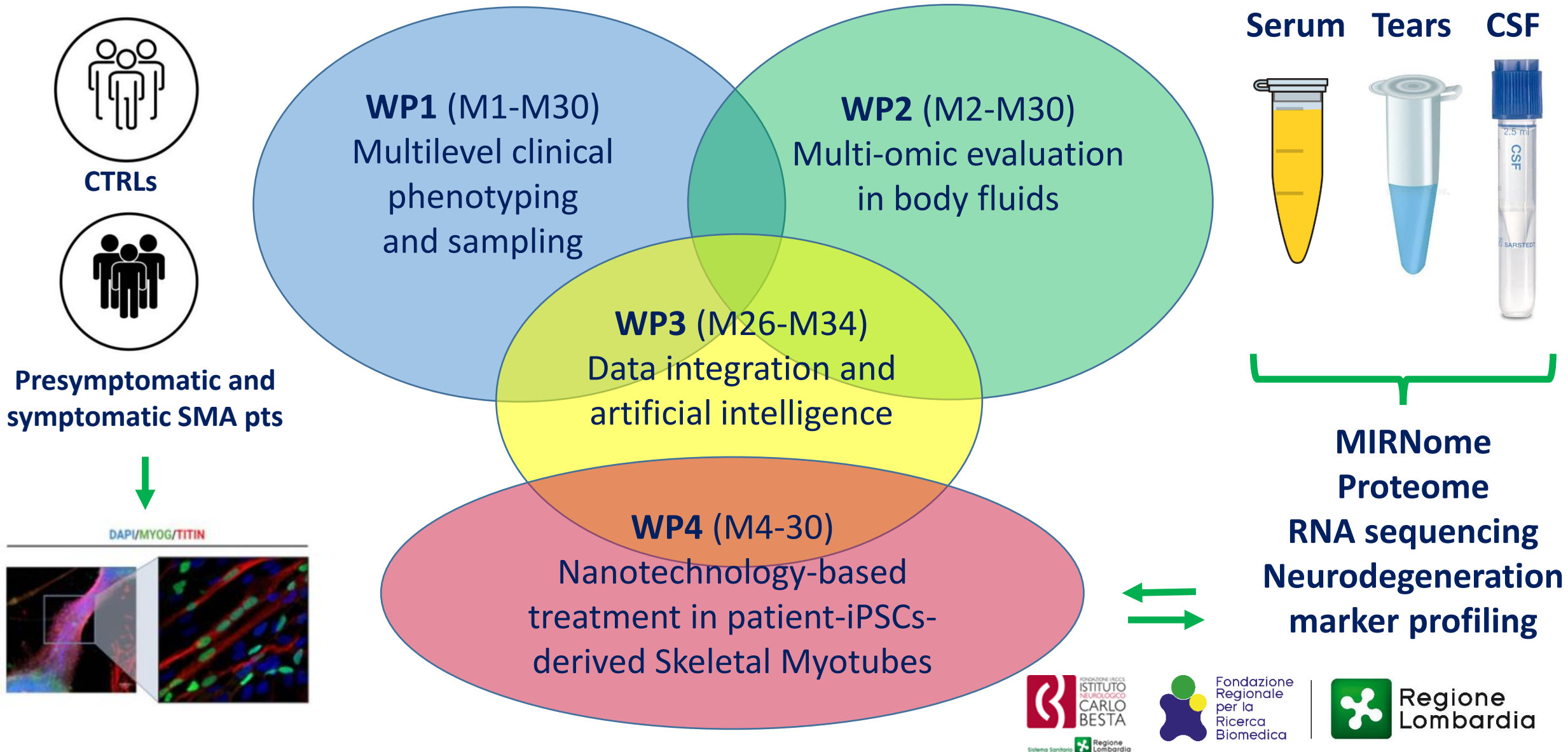
New targets for complementary treatment strategies

OBIETTIVI DEL PROGETTO E IMPATTO ATTESO

SMA_TCHING aims to:

- | | | |
|--|---|---|
| 1. Discover non-invasive BMs, providing predictive, prognostic and pharmacodynamic informations. | → | To promptly address patients to the most suited therapeutic intervention |
| 2. Identify specific SMA patients' subclasses -omic signatures. | → | To disclose tailored therapeutic targets of innovative treatments complementary to DMDs |
| 3. Test the efficacy of a novel nanotechnology-based treatment targeting atrophy in a patient-specific skeletal muscle in vitro model. | → | To overcome muscle impairment and contribute to MN functionality. |

APPROCCIO METODOLOGICO



RINGRAZIAMENTI



Neurology IV

Neuroimmunology and Neuromuscular Diseases Unit

Claudia Malacarne

Eleonora Giagnorio

Marco Cattaneo

Franco Salerno

Francesca Andreetta

Paola Cavalcante

Lorenzo Maggi

Renato Mantegazza

Stefania Marcuzzo

Developmental Neurology Unit

Riccardo Zanin

Sofia Gandolfi

Riccardo Masson

Unit of Medical Genetics and Neurogenetics

Anna Vernerando

Viviana Pensato

Cinzia Gellera

Neurophysiology Unit

Daniele Cazzato

Paola Lanteri

Neurology V Neuropathology

Fabio Moda

Data Science Center

Riccardo Pascuzzo

Erika Salvi

Scientific Direction

Giuseppe Lauria Pinter

Ufficio Ricerca

Anna Gasparello

Serena Soloperto

Donatella Panigada

Grant Office (CF Consulting Srl)

Valeria Biroli

Carla Finocchiaro

Thanks to the patients, their families,
the patients' associations and
the advocacy groups



Regione
Lombardia

***Bando Giovani
EARLY CAREER AWARD-II edizione***

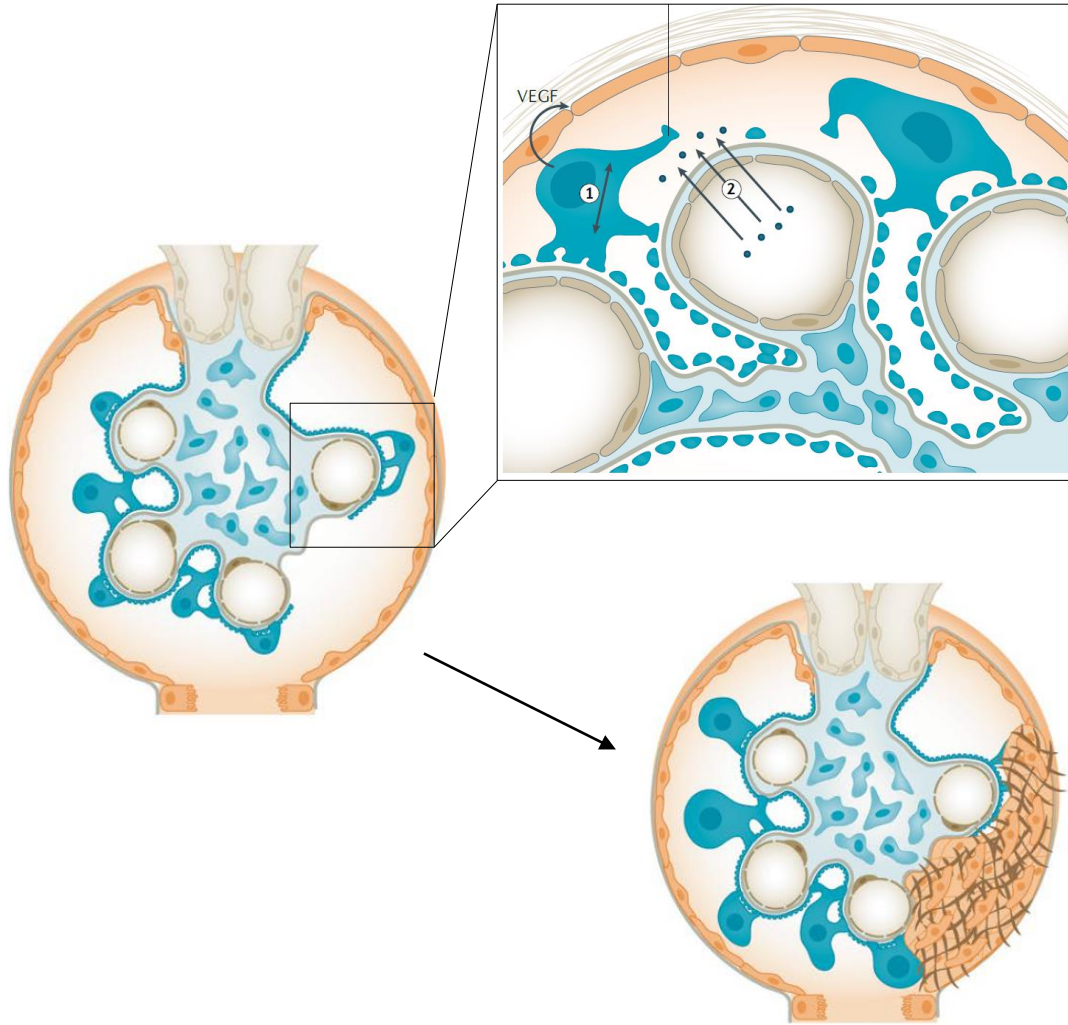
PI: MANUEL ALFREDO PODESTÀ, MD, PhD

**Host Institution: FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO**



Fondazione
Regionale
per la
Ricerca
Biomedica

Progetto: MultiFSGS
*«Multitarget Therapy for Primary Podocytopathies
with Focal Segmental Glomerulosclerosis»*



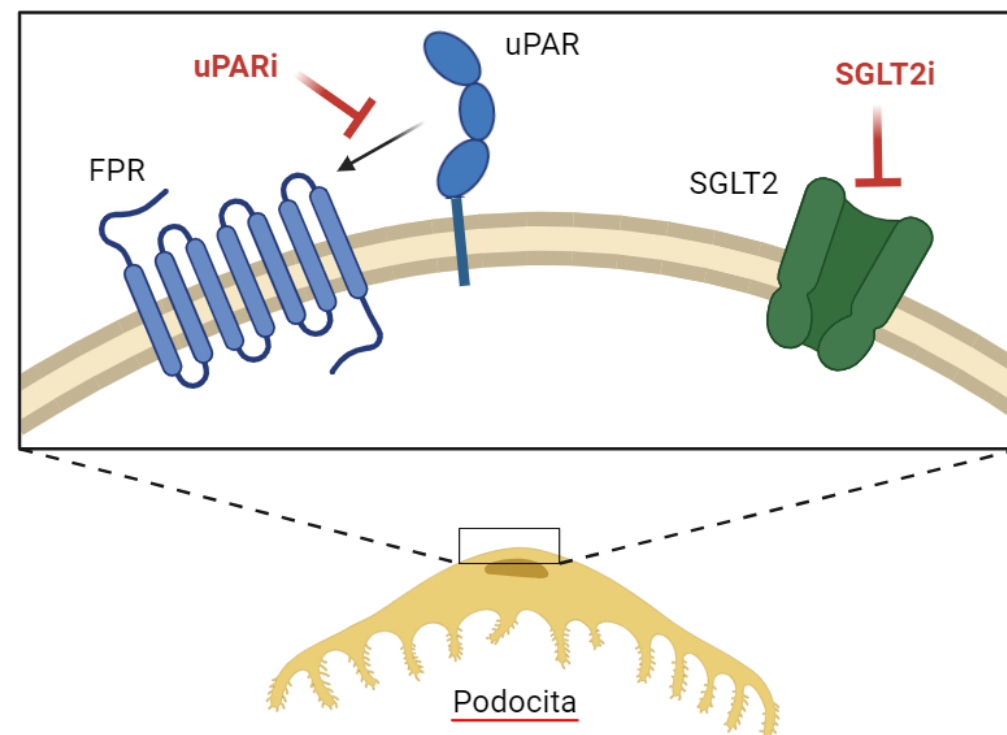
Podocitopatie con pattern di FSGS

- “Fattore di permeabilità” immuno-correlato
- Danno glomerulare e sindrome nefrosica
- Scarsa risposta alle terapie convenzionali
- Progressione verso l'insufficienza renale terminale, con necessità di dialisi / trapianto di rene
- Alta probabilità di recidiva post-trapianto

OBIETTIVI DEL PROGETTO E IMPATTO ATTESO

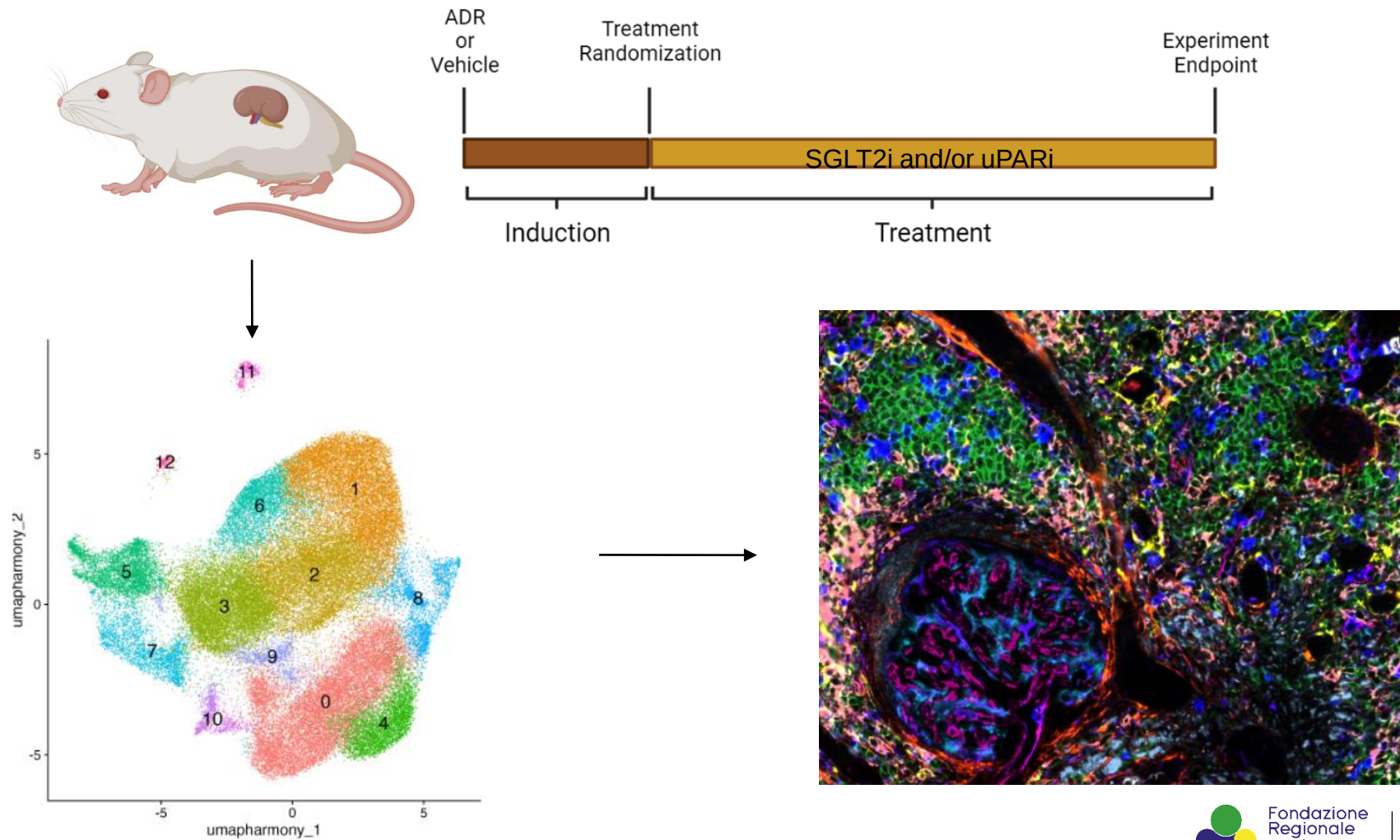
Obiettivo del progetto: testare il potenziale effetto sinergico dell'inibizione di due pathway coinvolti nel danno renale associato a FSGS

- Aim 1: analizzare **in vivo** l'effetto del multitargeting terapeutico sul **danno renale** associato a FSGS
- Aim 2: valutare l'effetto della strategia multitarget su **podociti ed endotelio** esposti al “**fattore di permeabilità**” umano
- Aim 3: esaminare l'effetto della terapia multitarget nella modulazione delle **cellule** del **sistema immunitario** potenzialmente coinvolte nello sviluppo di FSGS



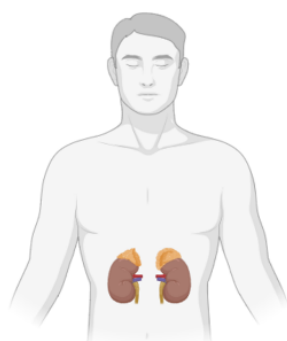
APPROCCIO METODOLOGICO

Aim 1: analisi **in vivo** dell'effetto del multitargeting terapeutico sul **danno renale** associato a FSGS

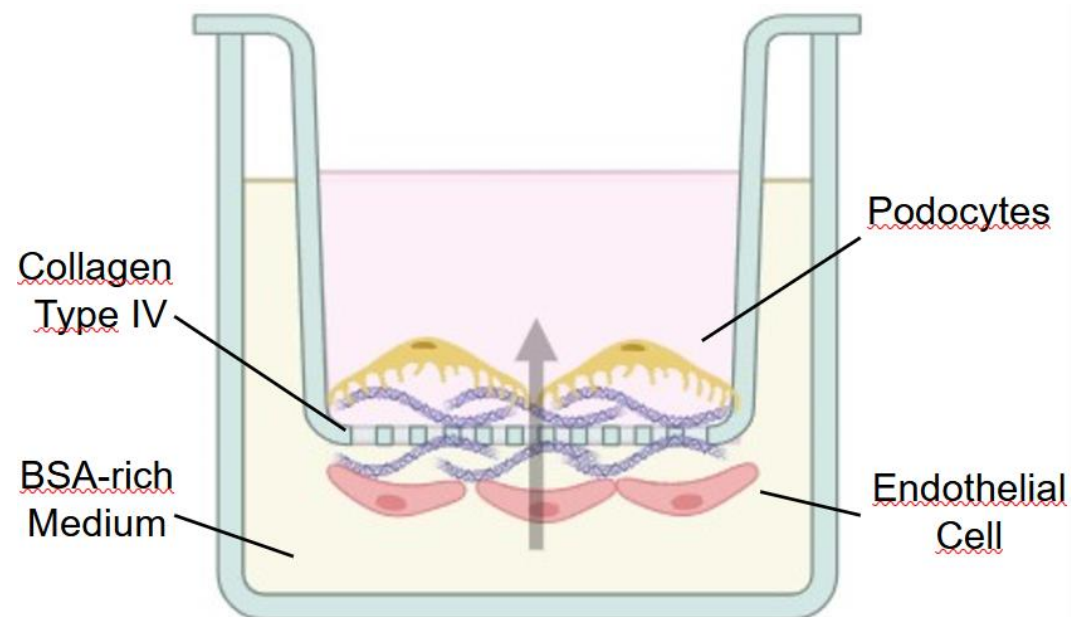
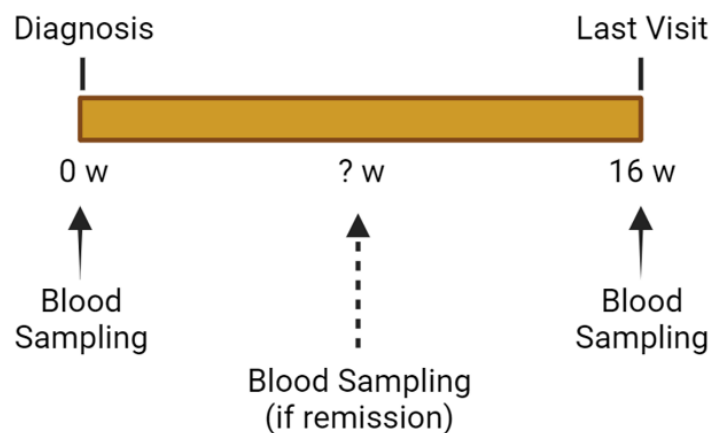


APPROCCIO METODOLOGICO

Aim 2: effetto del multitarget su **podociti ed endotelio** esposti al “**fattore di permeabilità**” umano

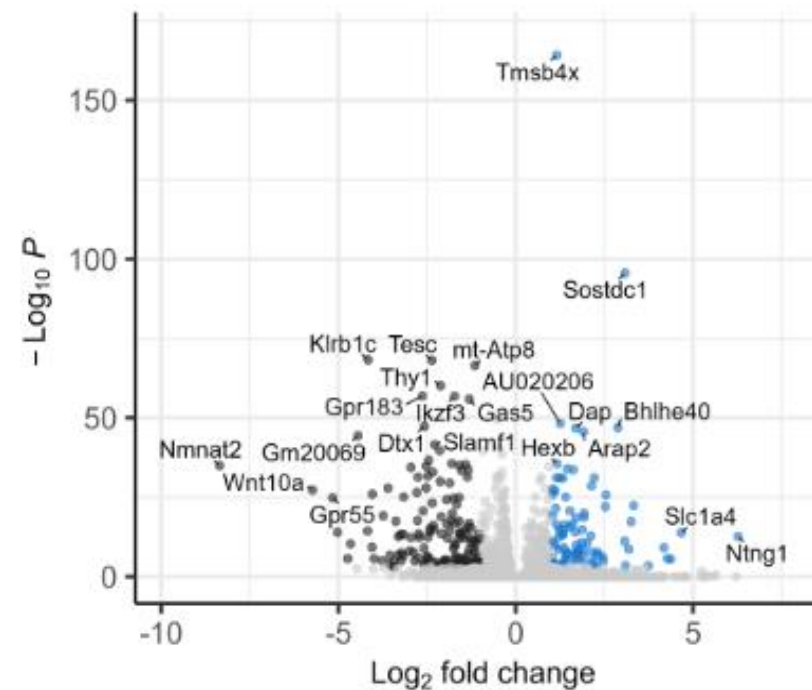
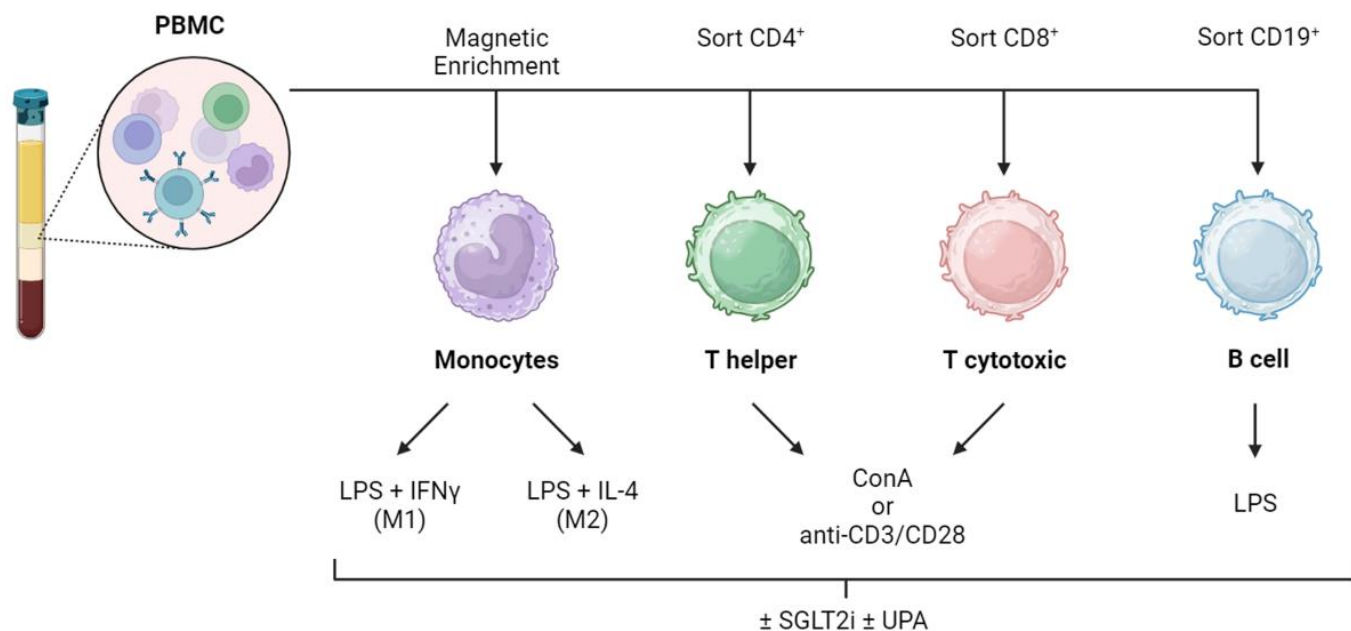


Primary FSGS Patient



APPROCCIO METODOLOGICO

Aim 3: effetto della terapia multitarget nella modulazione delle **cellule** del **sistema immunitario**



ACKNOWLEDGEMENTS



Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico

Sistema Socio Sanitario



**S.C. Nefrologia, Dialisi e Trapianti
di Rene – Direttore: Prof. Giuseppe
Castellano**

Renal Research Lab



Deborah Mattinzoli

Masami Ikehata

Silvia Armelloni

Min Li

Caterina Lonati

Matteo Stravalaci

Carlo Alfieri

Francesca Zanoni



Regione
Lombardia

***Bando Giovani
EARLY CAREER AWARD-II edizione***

PI: GIOVANNI PERETTO, MD, PHD

Host Institution: IRCCS OSPEDALE SAN RAFFAELE

Progetto: GEAM

«yield of Genetic testing in Arrhythmic Mycocarditis»

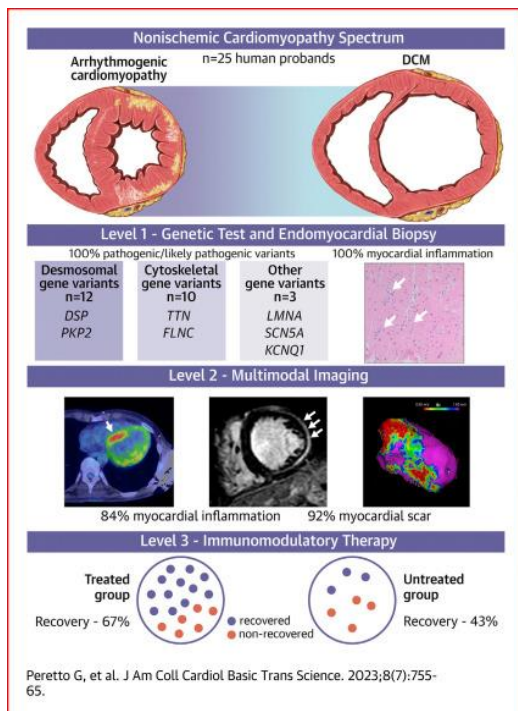


Fondazione
Regionale
per la
Ricerca
Biomedica

OBIETTIVI DEL PROGETTO E IMPATTO ATTESO



Razionale



- La miocardite aritmica è una causa di arresto cardiaco in persone giovani
- Le aritmie ventricolari nella miocardite spesso celano una cardiomiopatia genetica

Obiettivi

1) Definire la prevalenza di varianti patogenetiche nella miocardite, con attenzione alle differenze di sesso

2) Stabilire il valore prognostico delle varianti patogenetiche sulle aritmie

3) Identificare profili di espressione genica associati ad aritmie

Impatto

Comprendere i meccanismi patofisiologici in femmine e maschi geneticamente predisposti

Migliorare la stratificazione del rischio aritmico

Individuare target molecolari terapeutici

Peretto et al., JACC BTS, 2023



Tipo di studio: singolo centro, caso-controllo, retrospettivo e prospettico

Disegno

Criteri di inclusione

- Diagnosi di miocardite alla risonanza magnetica cardiaca e/o alla biopsia cardiaca
- Età ≥ 10 anni
- Telemonitoraggio ECG al basale
- Assenza di malattia coronarica ostruttiva

Arruolamento e assegnazione

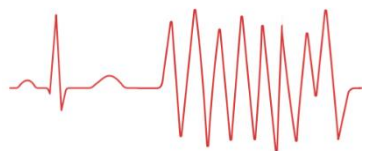
Gruppo di studio

Aritmici
N=131

Gruppo di controllo

Non aritmici
N=131

1:1 matchati
per sesso



Procedure

Procedure per standard di cura

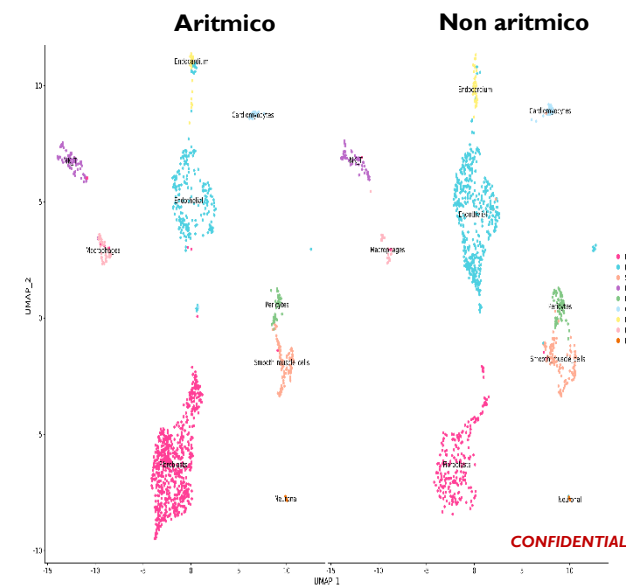
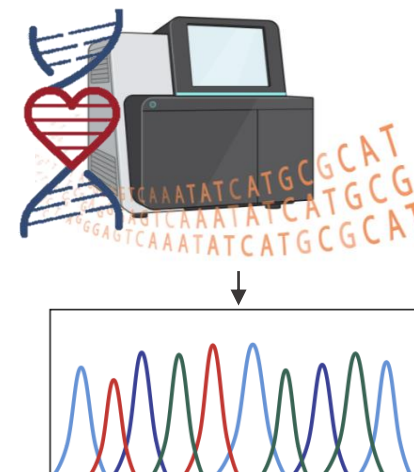
ECG, Holter ECG, ecocardiogramma, troponina e NT-proBNP, risonanza magnetica e/o biopsia cardiaca

Test genetico

Next Generation Sequencing (NGS)

Profilo di espressione genica

Trascrittomica spaziale e single-cell su tessuto cardiaco





Regione
Lombardia

***Bando Giovani
EARLY CAREER AWARD-II edizione***

PI: MONICA LOCATELLI

**Host Institution: Istituto di Ricerche Farmacologiche
Mario Negri - IRCCS**

Progetto: SACS

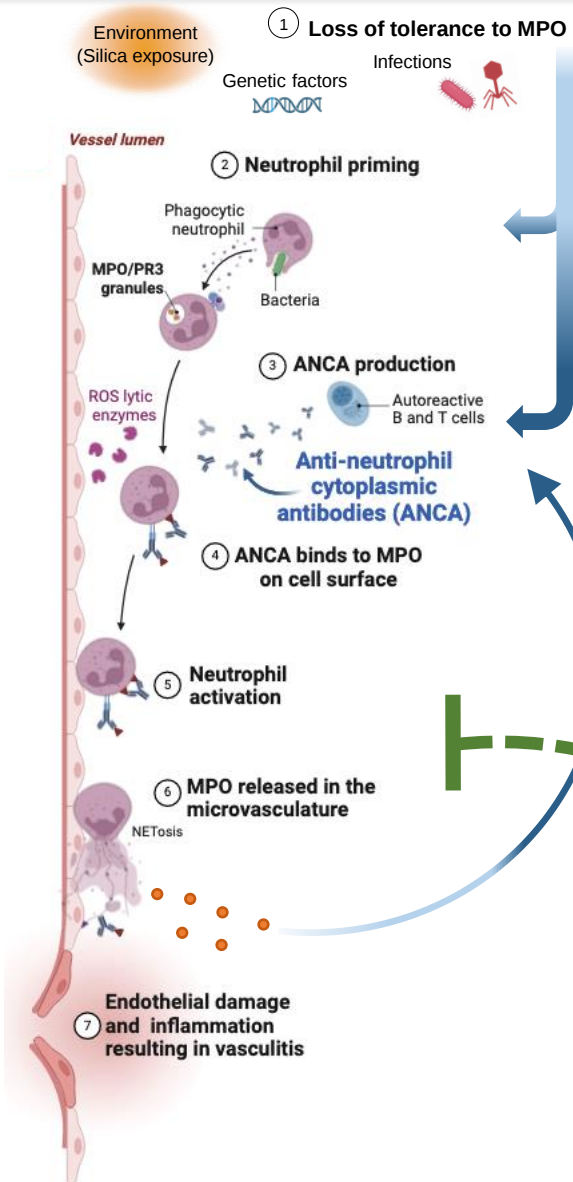
**«Role of SGLT-2 in the systemic manifestations of
ANCA-associated vasculitis»**



Fondazione
Regionale
per la
Ricerca
Biomedica

OBIETTIVI DEL PROGETTO E IMPATTO ATTESO

ANCA-associated vasculitis



New therapeutic strategies are needed in order to reduce immunosuppressants

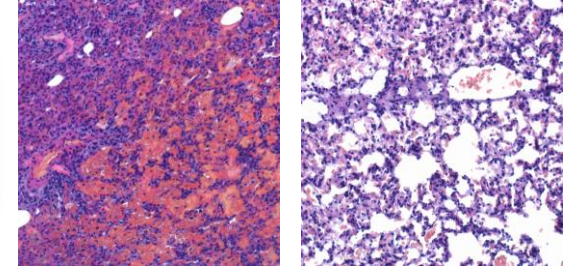
Heart
Systolic and diastolic dysfunction
Hypertension

Lung
Inflammation
Alveolar haemorrhage
Pulmonary hypertension

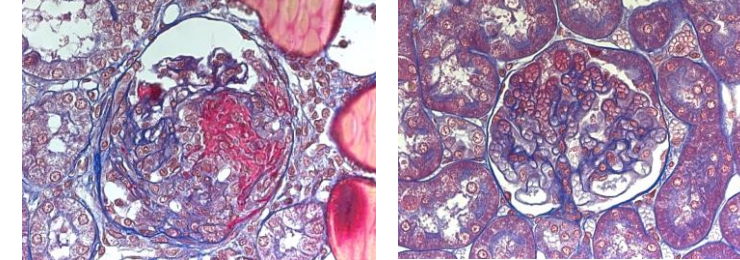
Kidney
Glomerulonephritis
Crescents formation

SGLT-2 Inhibitor

ANCA glomerulonephritis Normal lung



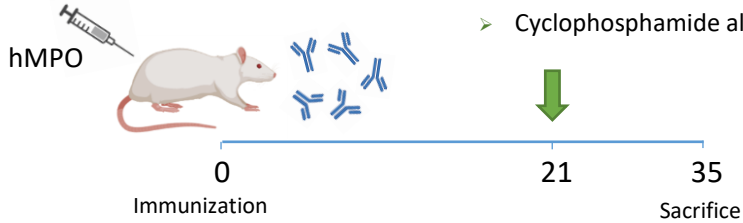
ANCA glomerulonephritis Normal glomerulus



APPROCCIO METODOLOGICO

Therapeutic efficacy of Canagliflozin in ANCA-associated vasculitis rat model: *in vivo* study

Male and female WKY rats



Start treatment

- Vehicle
- 3 different **CANA** doses
- Cyclophosphamide alone or in combination

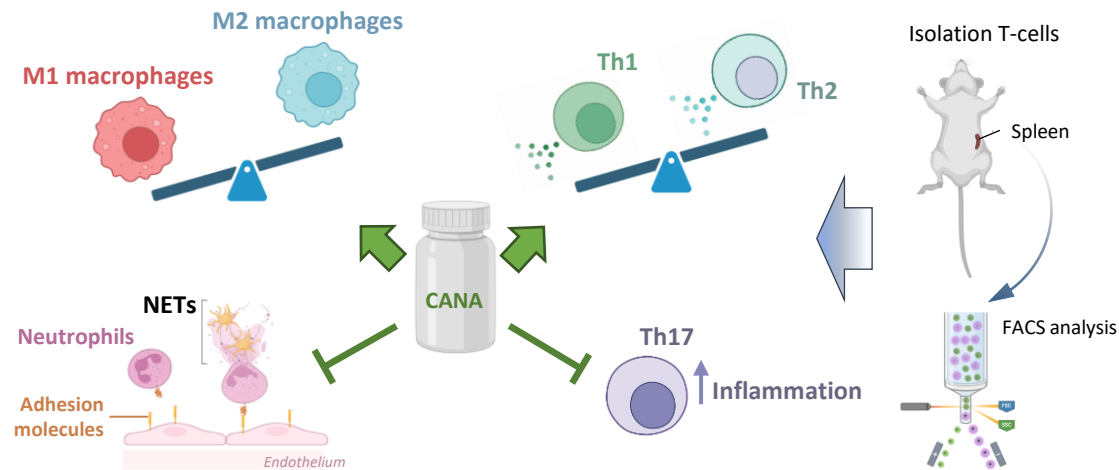
•Urinary, serum parameters and SBP

•Histological analysis to kidney, lung and heart

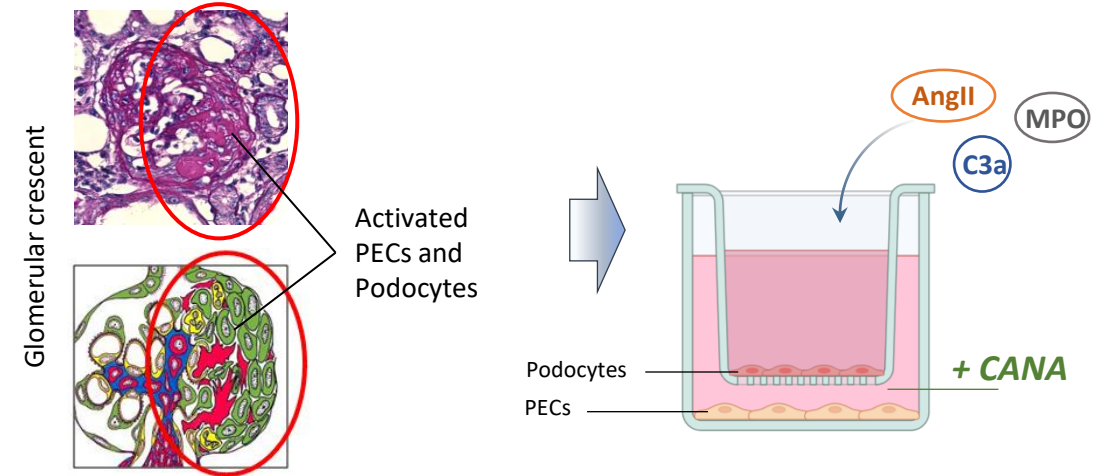
•Systolic and diastolic dysfunction by echography

•CANA effects on PECs and podocytes

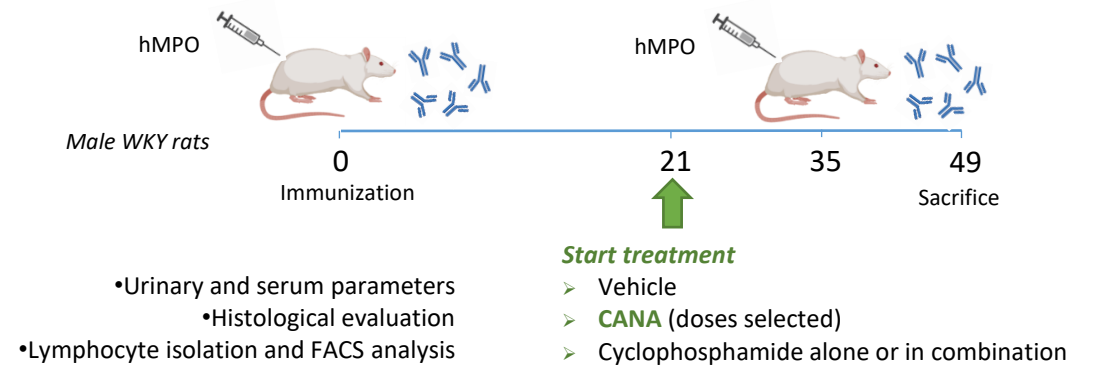
Effects of Canagliflozin on immune system



In vitro assessment of Canagliflozin on PECs and podocytes



Evaluate the efficacy of Canagliflozin in preventing relapses



- Urinary and serum parameters
- Histological evaluation
- Lymphocyte isolation and FACS analysis

Start treatment

- Vehicle
- **CANA** (doses selected)
- Cyclophosphamide alone or in combination



Bando Giovani
EARLY CAREER AWARD-II edizione

PI: CLARISSA BERARDO

**Host Institution: ASST FATEBENEFRAELLI SACCO -
OSPEDALE DEI BAMBINI “V. BUZZI”**

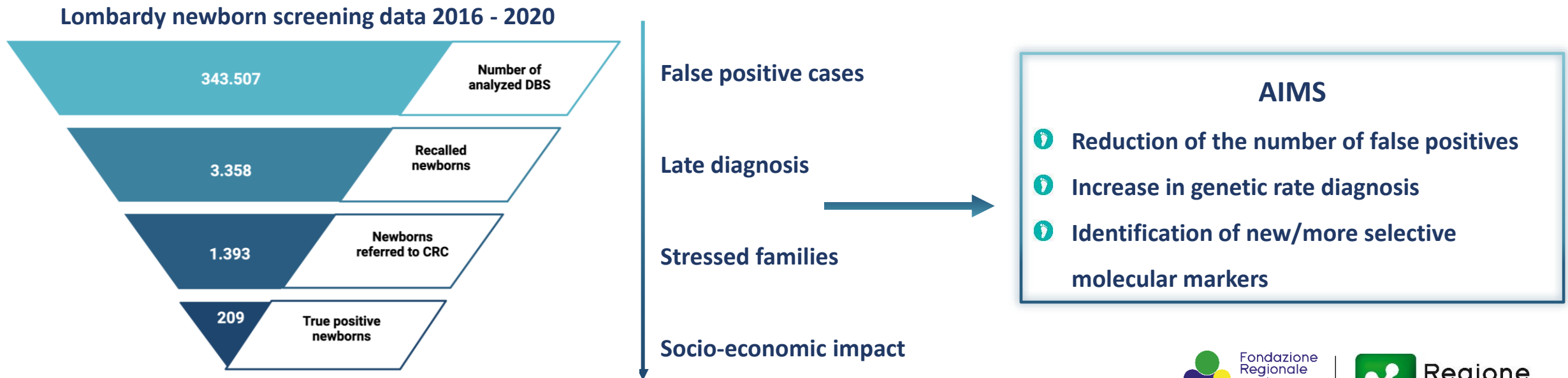
Progetto: OMNISAFE

**«OMics-based Newborn Integrated Screening for Accurate
False-positive Easing: discovery of new signatures with an
Artificial Intelligence approach »**



OBIETTIVI DEL PROGETTO E IMPATTO ATTESO

- ❑ Newborn screening (NBS) is a preventive medicine program that allows the identification of a defined group of rare inborn diseases in still asymptomatic infants.
- ❑ The **Italian NBS** program is organized by the Ministry of Health and is implemented by the regional health authorities, and it represents the most advanced program in Europe.
- ❑ The actual **NBS** panel in **Lombardy** includes 47 inborn errors of metabolism (IEMs) [amino acidemias (AA), organic acidemias (OA), urea cycle disorders (UCD), and fatty acid oxidation disorders (FAO)], endocrinopathies and cystic fibrosis, X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD) and spinal muscular atrophy (SMA).



APPROCCIO METODOLOGICO



Genomic approach as second tier test and confirmation test

NBS resulted biochemical positive/borderline at classical NBS will undergo Exome Sequencing starting from DBS specimens aiming at reducing the number of false positives and thus increasing the specificity of the diagnoses



RNA-Seq on biochemical positive and negative or undefined genetic cases

RNA-seq will be performed on biochemistry positives NBS but negatives to the NGS, cases with just one variation, VUS or novel variations to define the impact of the modulation on the transcriptome considering mRNA and proteins pathways



Setting up patient-specific experimental tools to study metabolic diseases

iPSCs will be generated from derived patient-primary fibroblasts harboring VUS or novel variants. iPSCs will be differentiated in neuronal, cardiac and hepatic cells. Morphological studies on cellular organelles will be performed



Artificial Intelligence and Machine Learning Models

Biochemical and multi-omics data will be integrated. Supervised and unsupervised ML models to identify new specific molecular marker



***Bando Giovani
EARLY CAREER AWARD-II edizione***

PI: TIZIANA LENCIONI

Host Institution: IRCCS FONDAZIONE DON CARLO GNOCCHI

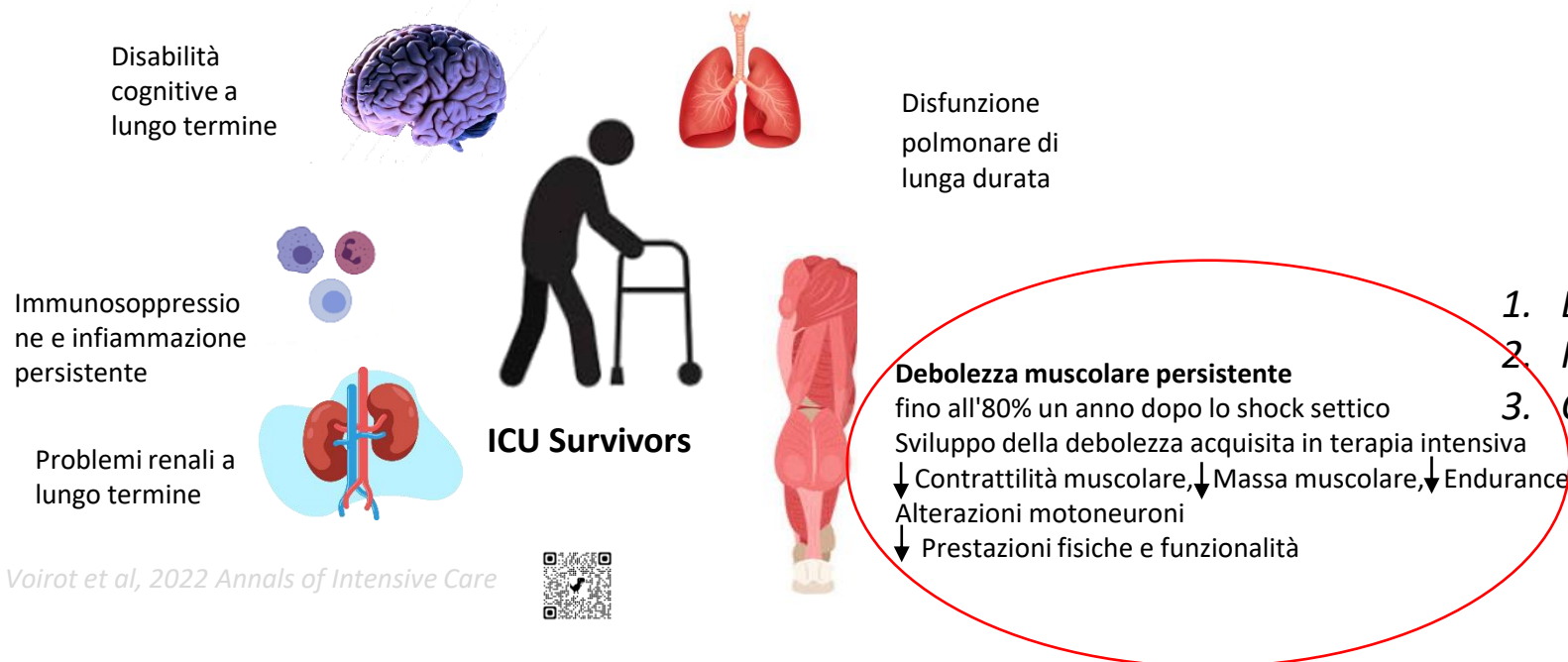


Progetto: Re-Walk-Easy
*«Regaining walking ability easier and better in
critical illness polyneuropathy and myopathy»*

OBIETTIVI DEL PROGETTO



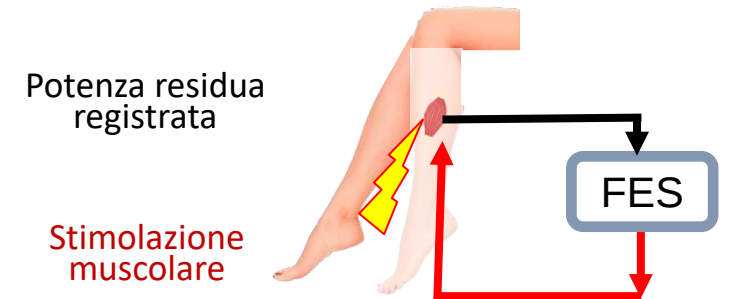
Sindrome post-terapia intensiva



Obiettivi del progetto Re-Walk-Easy

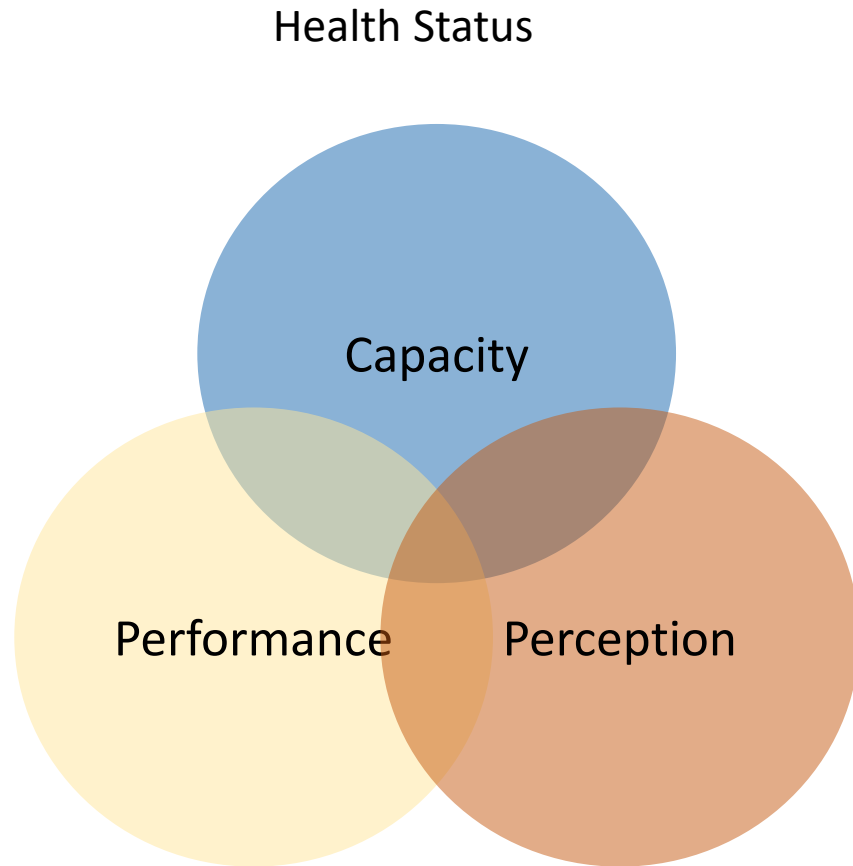
Studio Clinico Longitudinale su pazienti critici:

1. Reclutare e diagnosticare pazienti con forme CIP (Critical Illness Polyneuropathy) e CIM (Critical Illness Myopathy).
2. Eseguire un trial clinico randomizzato e controllato per valutare l'efficacia degli interventi di riabilitazione.



1. *Determinare l'effetto differenziale dei trattamenti.*
2. *Identificare biomarcatori predittivi del recupero.*
3. *Condurre analisi specifiche per sesso.*

IMPATTO ATTESO



Impatto Atteso dello Studio Re-Walk-Easy:

1. Prognosi e Riabilitazione Personalizzata:

1. Caratterizzazione della prognosi delle forme CIP (Critical Illness Polyneuropathy) e CIM (Critical Illness Myopathy).
2. Raccolta di dati per una riabilitazione più accurata e su misura secondo le esigenze del paziente.

2. Recupero Precoce e Benefici a Lungo Termine:

1. Utilizzo di un approccio basato sui bisogni dell'utente per favorire un recupero precoce.
2. Riduzione dei tempi di dimissione.
3. Maggiori benefici a lungo termine rispetto alla terapia convenzionale.

3. Partecipazione Attiva e Mobilità:

1. Abilitazione delle persone con debolezze funzionali a svolgere attività quotidiane.
2. Mantenimento della mobilità e della partecipazione attiva della popolazione, fondamentale per il benessere della società, soprattutto nel contesto dell'invecchiamento.

4. Applicazione a Condizioni Associate:

1. Possibile applicazione degli approcci diagnostici e terapeutici sviluppati ad altre condizioni rilevanti (e.g., Traumatic Brain Injury, Cerebral Palsy, Multiple Sclerosis, Aging).
2. Potenziamento dell'impatto sociale complessivo.

APPROCCIO METODOLOGICO

Diagnosis CIP-CIM

CIM

CIP

CIM-FES

CIM-CON

CIP-FES

CIP-CON

T₀ Enrollment

T₁ 1 Month

T₂ 2 Months

T₃ 3 Months from T₂

Valutazioni Cliniche

Questionari

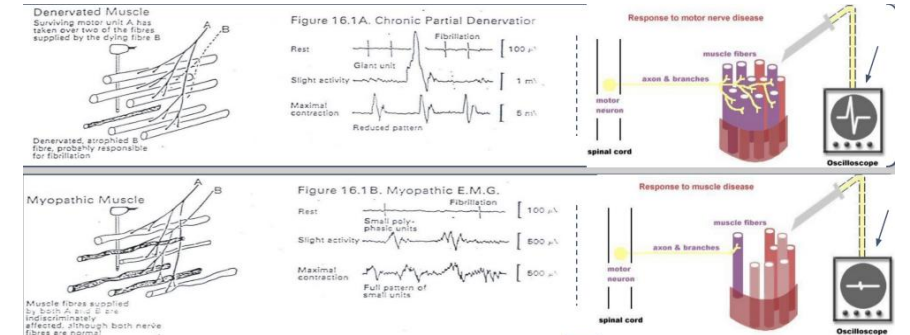
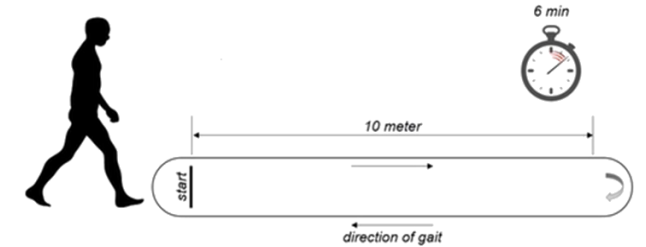
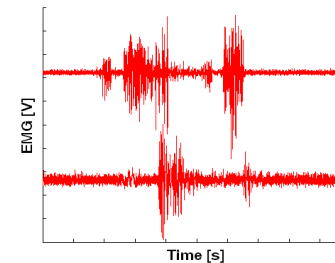
NCS/EMG

Analisi del Movimento

MRC-SS muscle strength
FIM
6MWT strumentato
TUG test



Studi di
Conduzione
del nervo



CONTATTI

UdR LAMoBiR

Laboratorio di Analisi del
Movimento e Bioingegneria
della Riabilitazione



Tiziana Lencioni
tlencioni@dongnocchi.it



UoC di Riabilitazione Neurologica



Pietro Arcuri



UdR Lunare

Laboratorio multimodale di
Neurofisiologia per la
Riabilitazione



Angela Comanducci



UdR LaRiCE

Laboratorio di Ricerca
Cammino ed Equilibrio



Johanna Jonsdottir





***Bando Giovani
EARLY CAREER AWARD-II edizione***

PI: EDOARDO CONTE

Host Institution: **OSPEDALE GALEAZZI-SANT'AMBROGIO IRCCS**



Progetto: **FAMILY Study**
«High-risk coronary atherosclerosis in subjects with family history of myocardial infarction»

OBIETTIVI DEL PROGETTO E IMPATTO ATTESO

1. Esplorare la **prevalenza di patologia ateromasica** ad alto rischio in soggetti asintomatici ma con **storia familiare di sindrome coronarica acuta**
2. Verificare come la valutazione dell'aterosclerosi tramite TC cardiaca possa **riclassificare il rischio cardiovascolare nei soggetti asintomatici con una storia familiare** di sindrome coronarica acuta rispetto ai punteggi di rischio tradizionali.
3. Esplorare la potenziale **associazione tra profilo bio-umorale, genetico e prevalenza e distribuzione dell'aterosclerosi coronarica** ad alto rischio alla TC cardiaca in una coorte selezionata di pazienti.

2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes

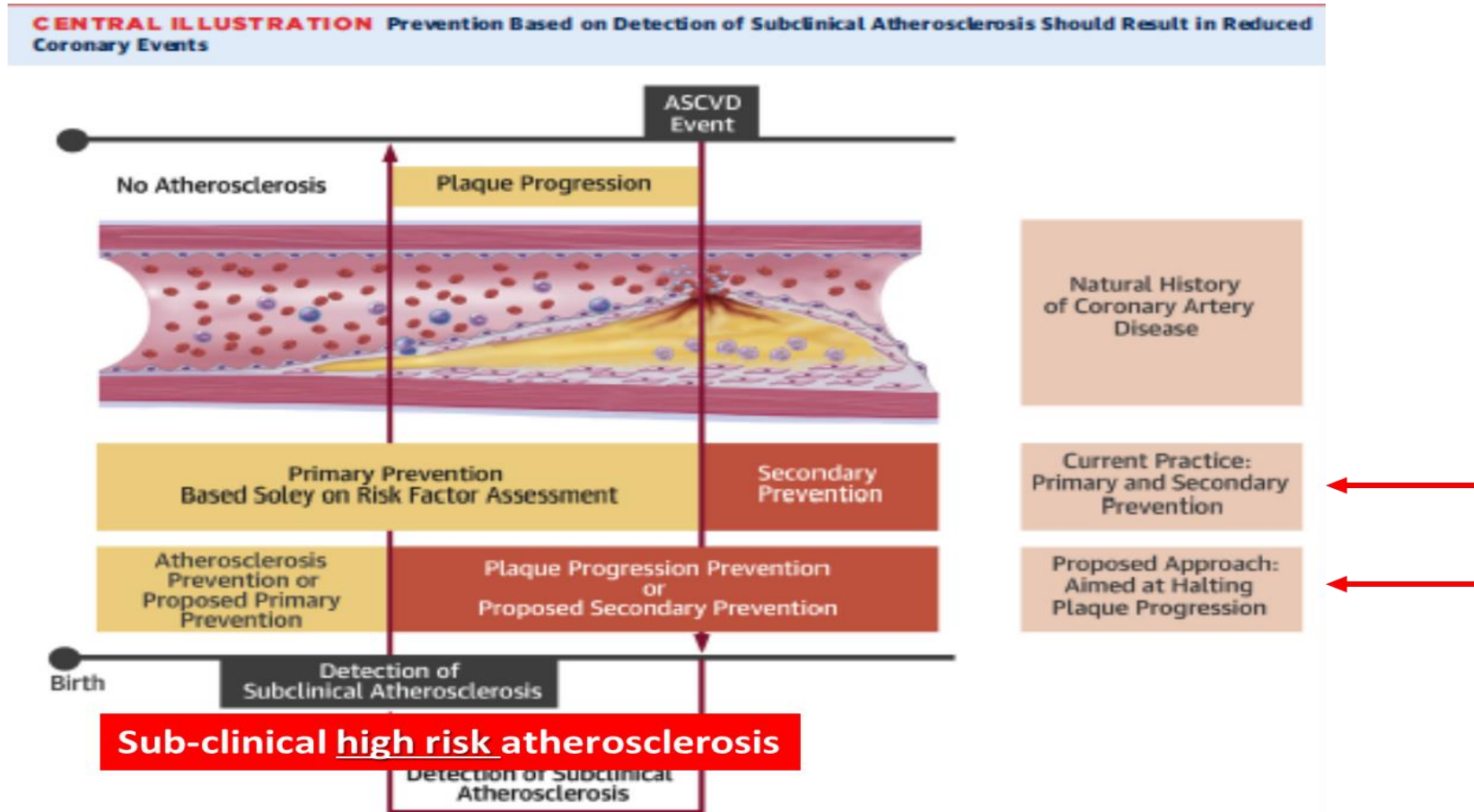
10 Gaps in the evidence

10.9 Screening in asymptomatic subjects

Further studies on biomarkers and imaging tests for screening of CAD in asymptomatic subjects are needed. Furthermore, there are

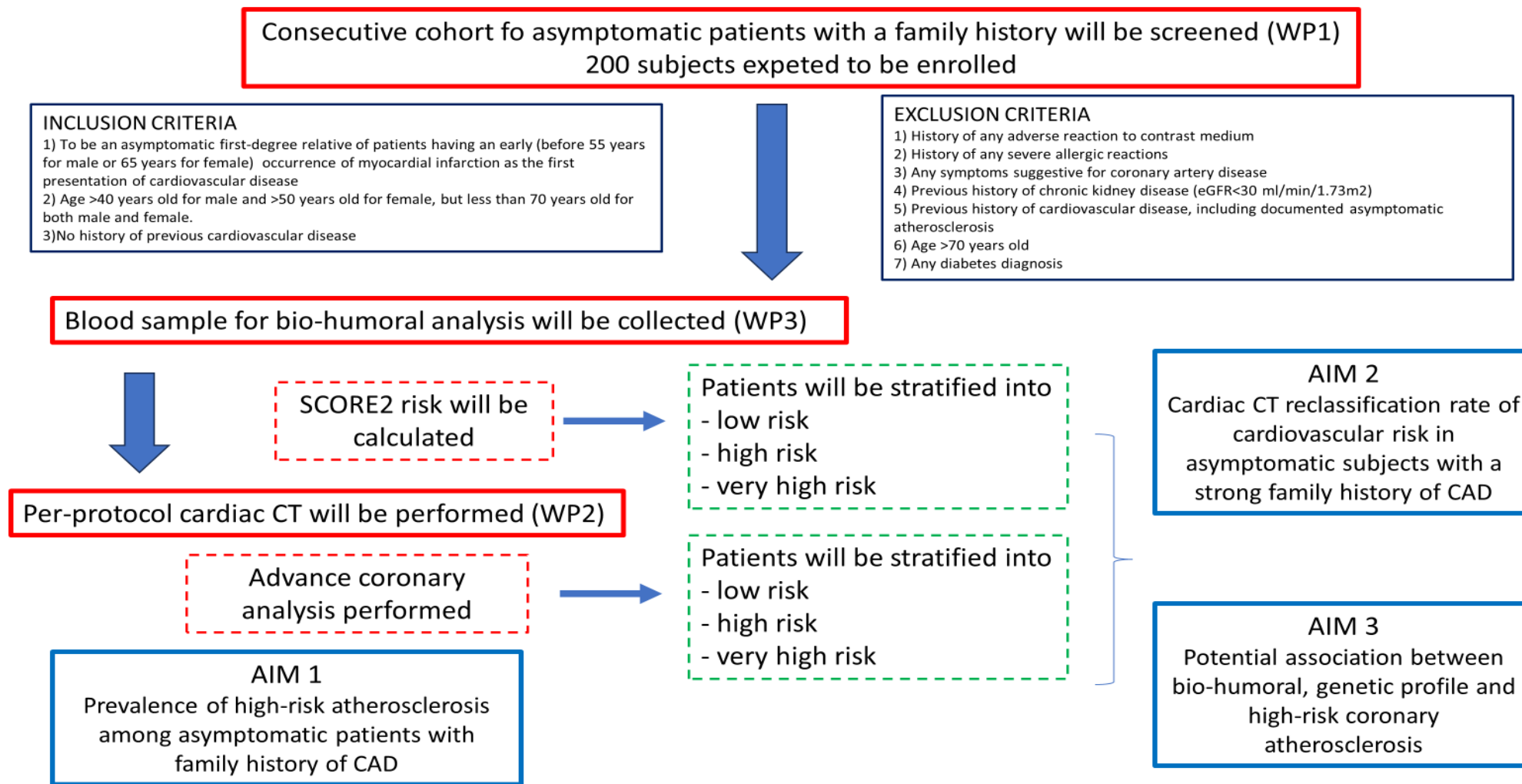
OBIETTIVI DEL PROGETTO E IMPATTO ATTESO

The era of a broad clinical estimate of the risk of an event can be supplanted by the era of atherosclerosis imaging.



Ahmadi, A. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;74(12):1608–17.

APPROCCIO METODOLOGICO





***Bando Giovani
EARLY CAREER AWARD-II edizione***

PI: ALESSANDRO CHERUBINI

Host Institution: **FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO**

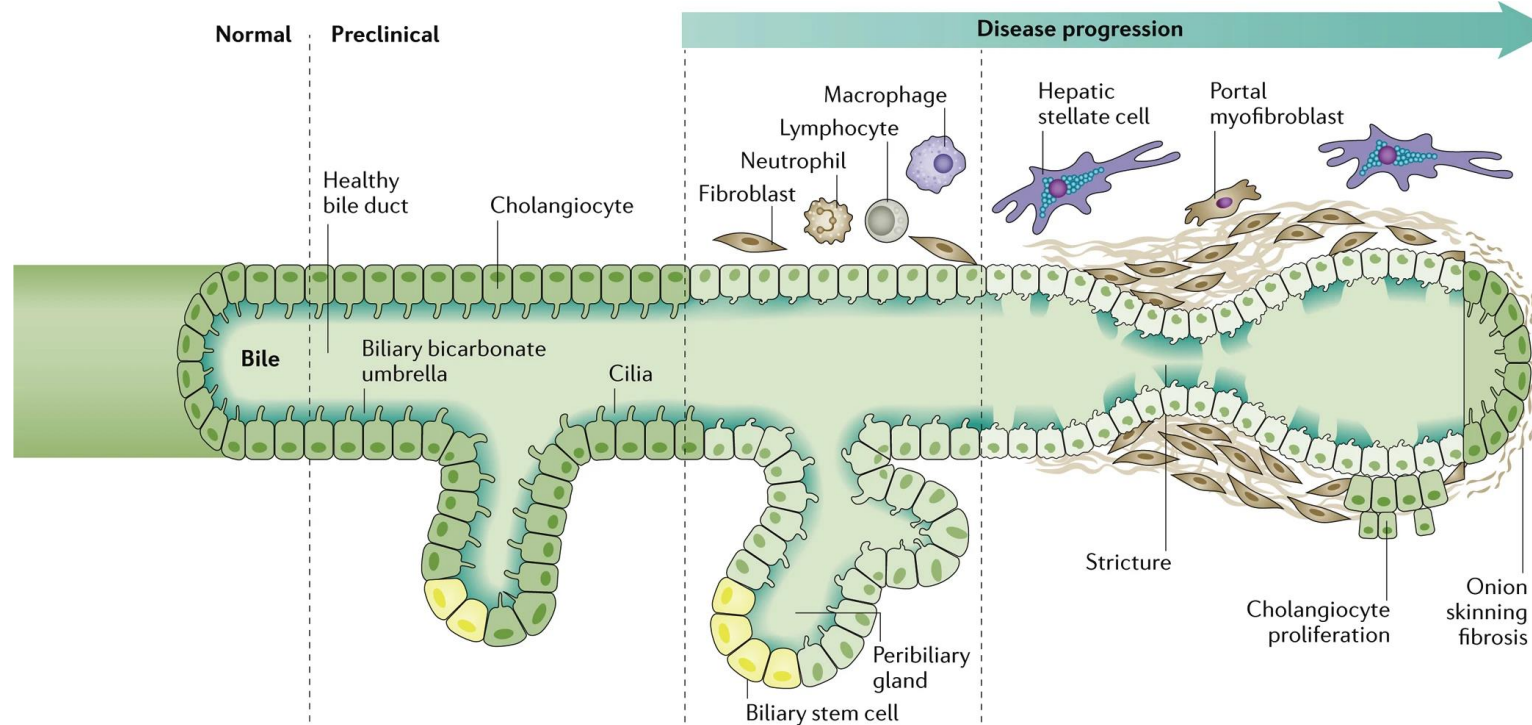
Progetto: **CILIA**

«Cholangioids to dissect the genetic drivers of
atypical Primary Sclerosing Cholangitis»



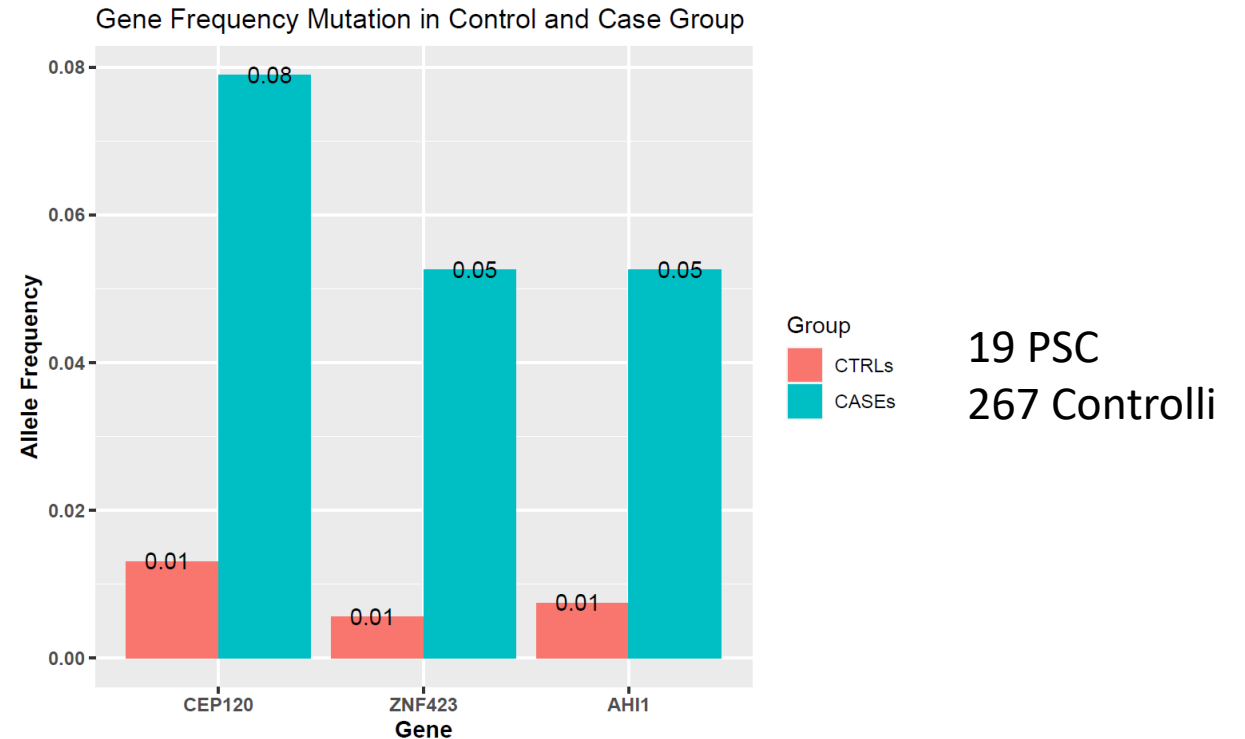
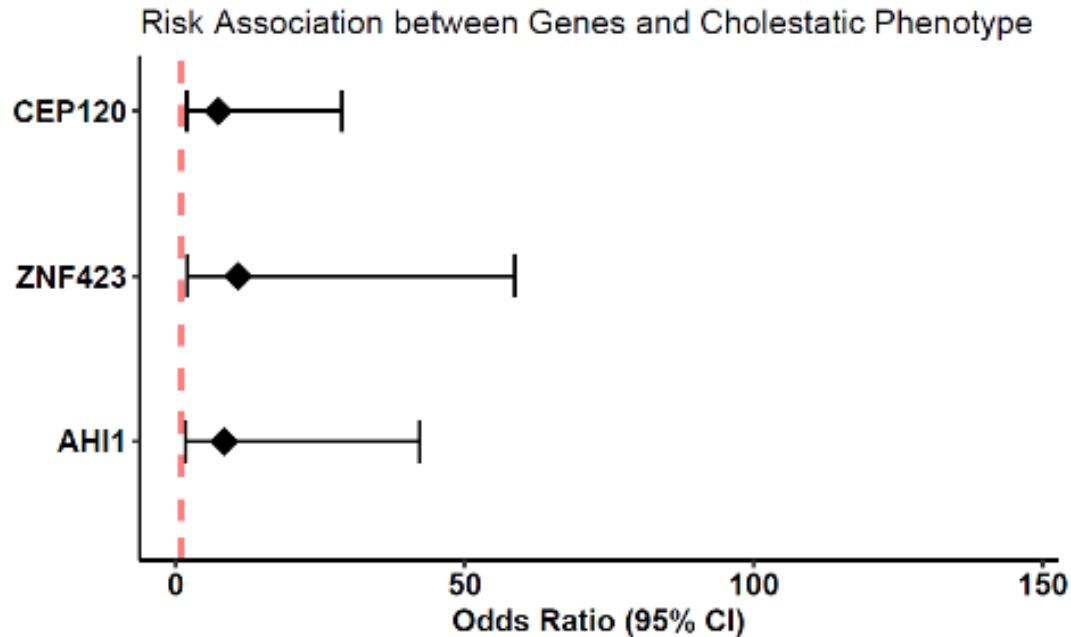
PRIMARY SCLEROSING CHOLANGITIS (PSC)

- Rare, progressive, and often fatal bile duct disease, with an estimated prevalence in Western countries of ~1 in 10,000.
- Biliary affection in PSC is chronic and represented by cholestasis, inflammation, and concentric fibrosis, which can lead to the development of cirrhosis and frequently progress to cholangiocarcinoma.



CILIA – PRELIMINARY DATA

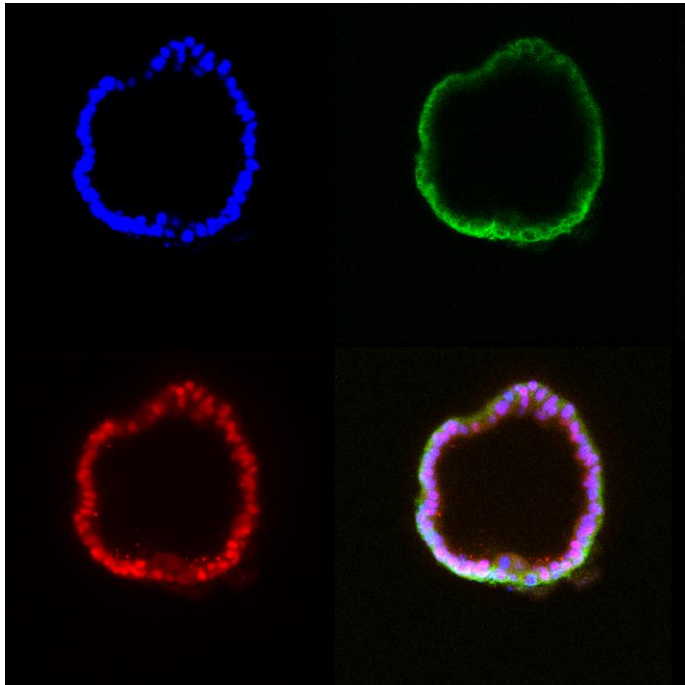
- The etiology is most likely immune mediated multifactorial, triggered by environmental factors in a genetically susceptible host.



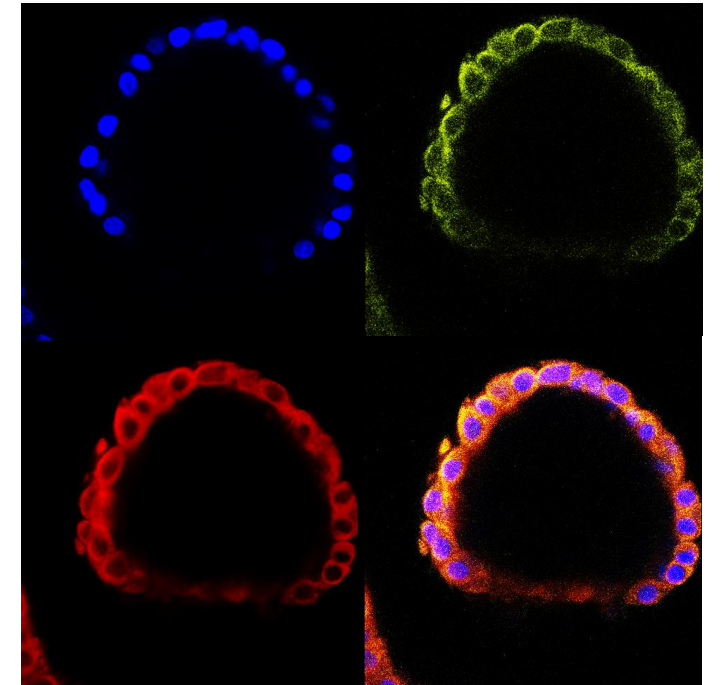
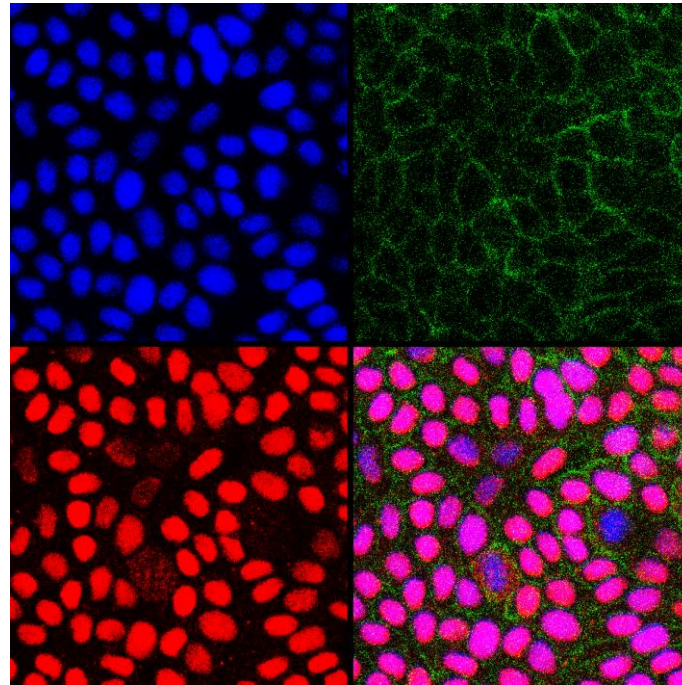
- CEP120 and AHI1 are two genes associated with ciliopathies.
- Primary cilia are organelles that play a key role in the differentiation of cholangiocytes and thus also in the development of cholangiopathies, immune cell invasion, and the fibrotic process.

PRECLINICAL MODEL OF DISEASE

- Lack of a reliable preclinical cellular models to mimic hepatic cell complexity.
- No medical therapy has been shown to affect the progression of the disease.



■ DAPI (Nucleus)
■ EpCam
■ Sox9



■ DAPI (Nucleus)
■ Phalloidin
■ Krt19

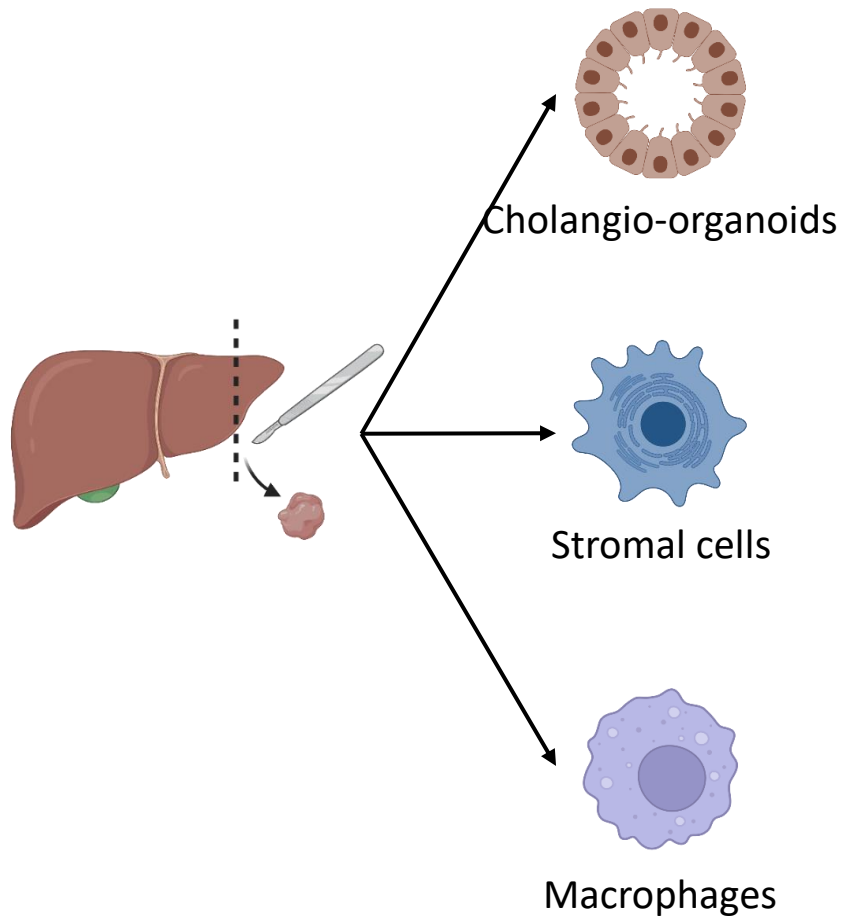
AIMS AND RESEARCH IMPACT

AIMS:

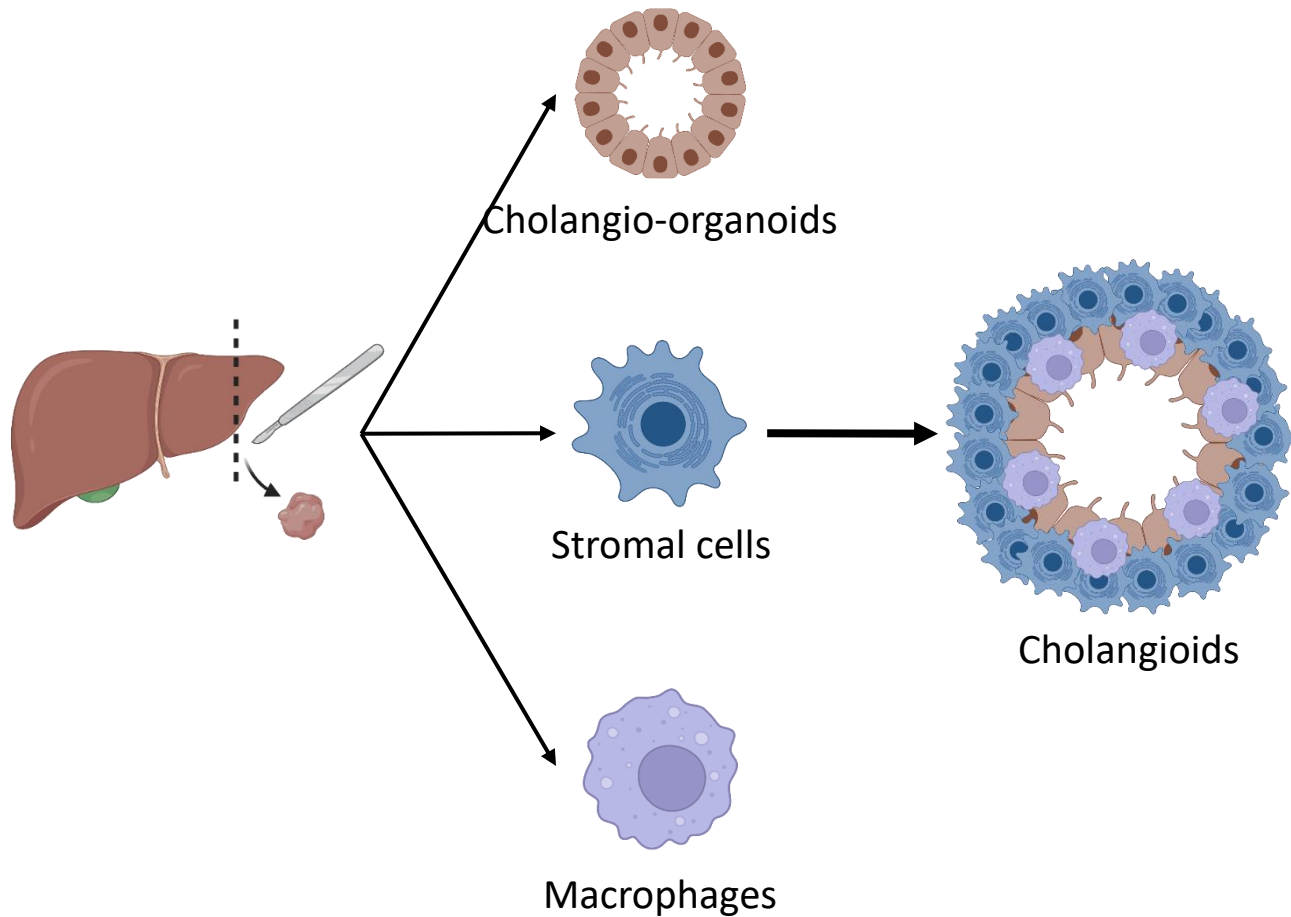
- Develop three-dimensional multicellular models of bile ducts (called cholangioids) by integrating primary stromal cells and macrophages with liver organoids.
- Develop and test a new advanced extracellular vesicle-based gene editing system, called VeCas, which carries a modified version of Cas9 fused with a reverse transcriptase and guide RNA for prime editing.

TRANSLATIONAL RESEARCH IMPACT:

- Cholangioids will be exploited to elucidate the molecular mechanisms of ciliopathy-related gene variant in the development of PSCs, including the processes of macrophage infiltration and fibrogenesis.
- The VeCas system will allow us to directly correct single nucleotide variants associated with disease predisposition by copying genetic information from the guide RNA into the target genomic locus.

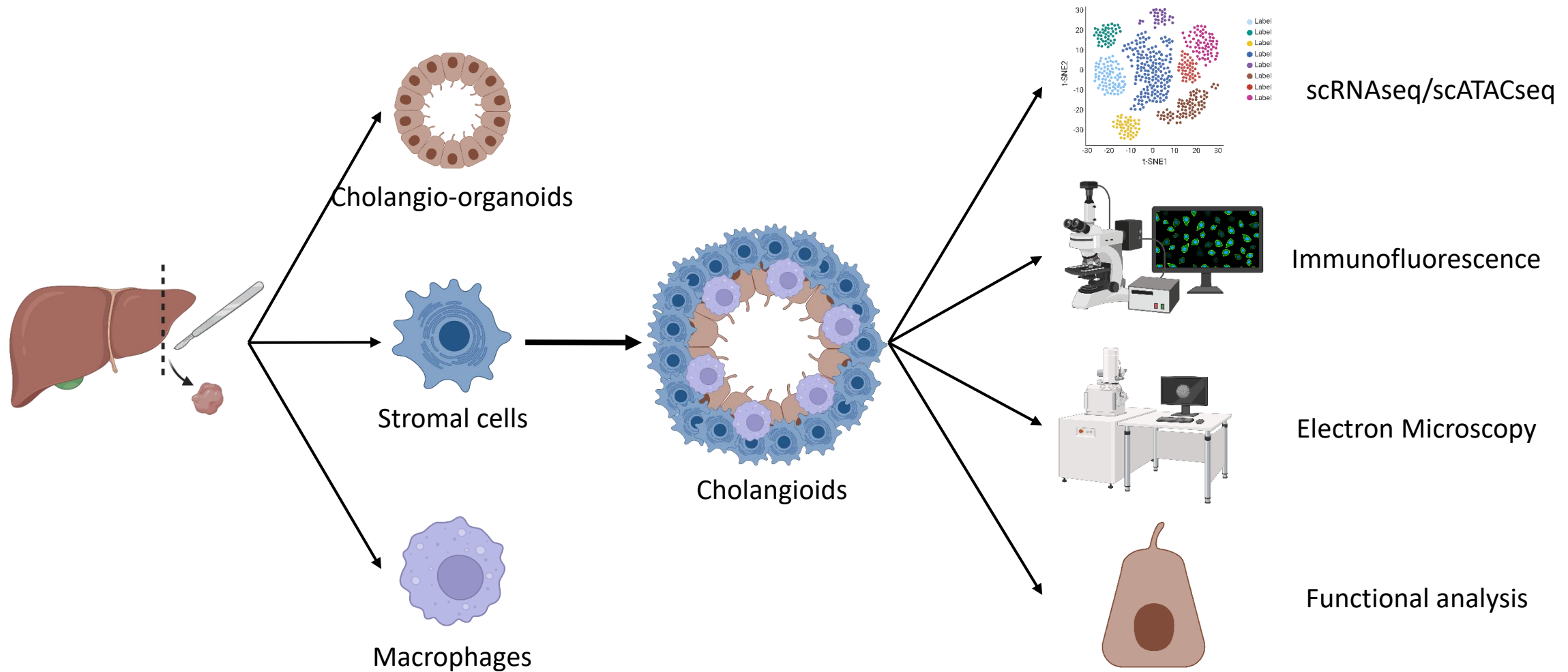


1. Isolation of different cell types involved in the pathophysiology of primary sclerosing cholangitis



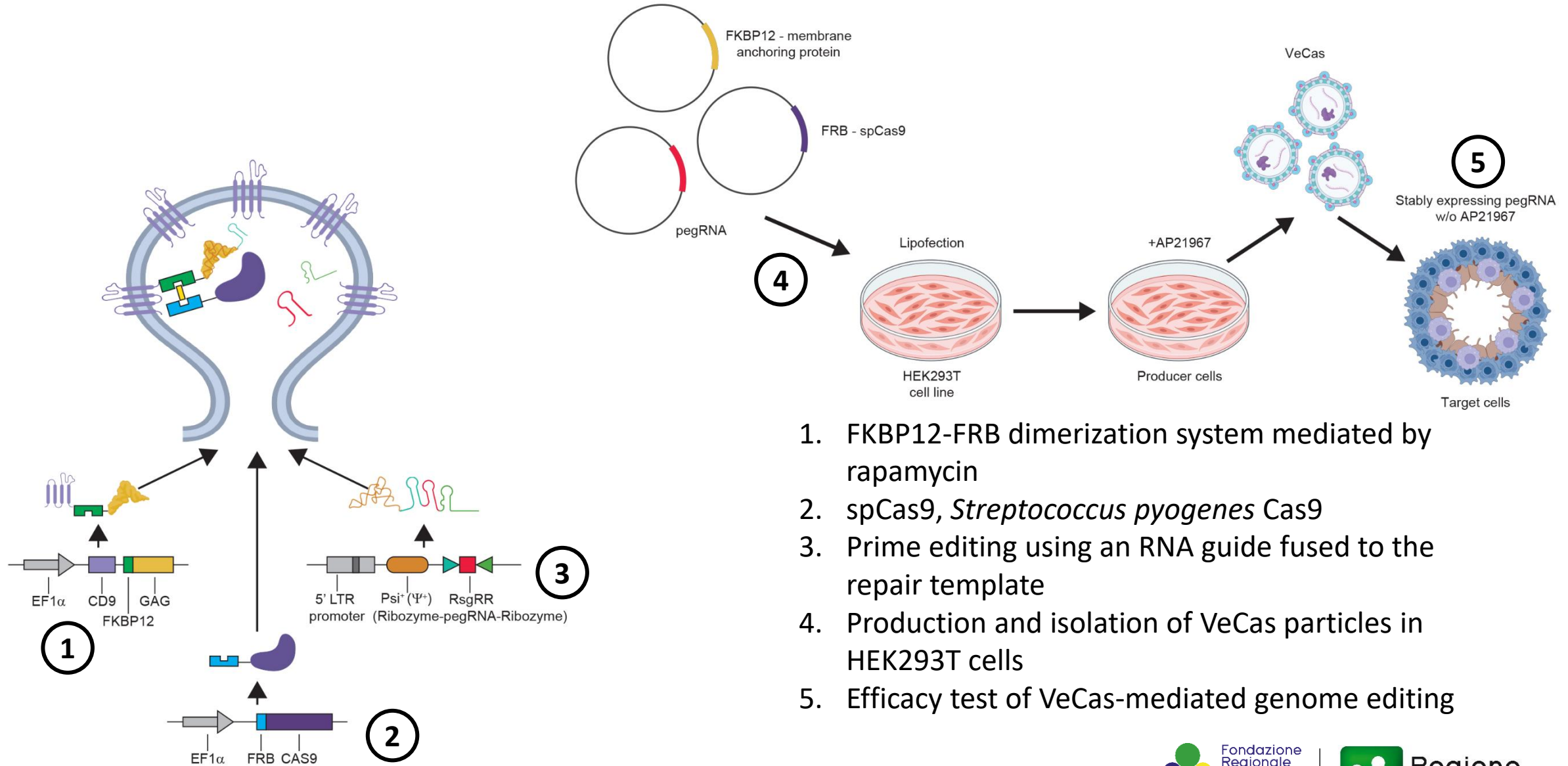
2. Co-culture of different cell types to mimic tissue architecture of hepatic ducts

METHODOLOGY - CHOLANGIOIDS



3. Molecular, morphological and functional characterization of cholangioids

METHODOLOGY - VeCas



1. FKBP12-FRB dimerization system mediated by rapamycin
2. spCas9, *Streptococcus pyogenes* Cas9
3. Prime editing using an RNA guide fused to the repair template
4. Production and isolation of VeCas particles in HEK293T cells
5. Efficacy test of VeCas-mediated genome editing

Acknowledgments



Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico

Precision Medicine Lab

Prof. Luca Valenti

Dr. Daniele Prati

CILIA's Research Team

Dr. Elia Casirati

Laura Cerami

Lorenzo Miano

Eniada Rrapaj

Elena Sinopoli



Divya Akkaldev

Dr.ssa Cristiana Bianco

Dr.ssa Alessandra Cazzaniga

Silvia Frigo

Dr.ssa Farzaneh Inanloo

Francesco Malvestiti

Daniele Marchelli

Sara Margarita

Stefania Mira

Dr.ssa Vittoria Moretti

Dr.ssa Serena Pelusi

Dr.ssa Giulia Periti

Jessica Rondena

Dr.ssa Luisa Ronzoni

Dr. Marco Saracino

Veronica Torcianti

Martina Tranchina





***Bando Giovani
EARLY CAREER AWARD-II edizione***

PI: LAURA PASETTO

**Host Institution: ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE
MARIO NEGRI IRCCS**

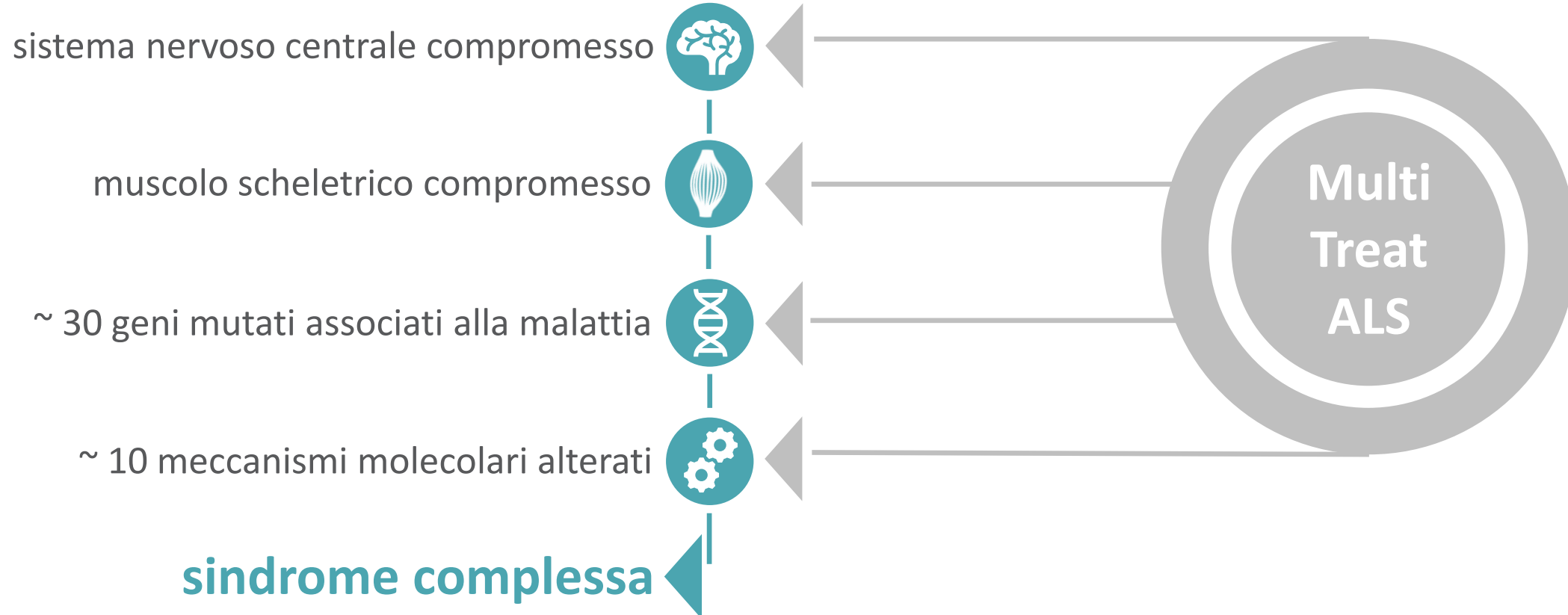
Progetto: MultiTreatALS

*«A multisystem and multitarget therapeutic
approach to hamper Amyotrophic Lateral Sclerosis»*



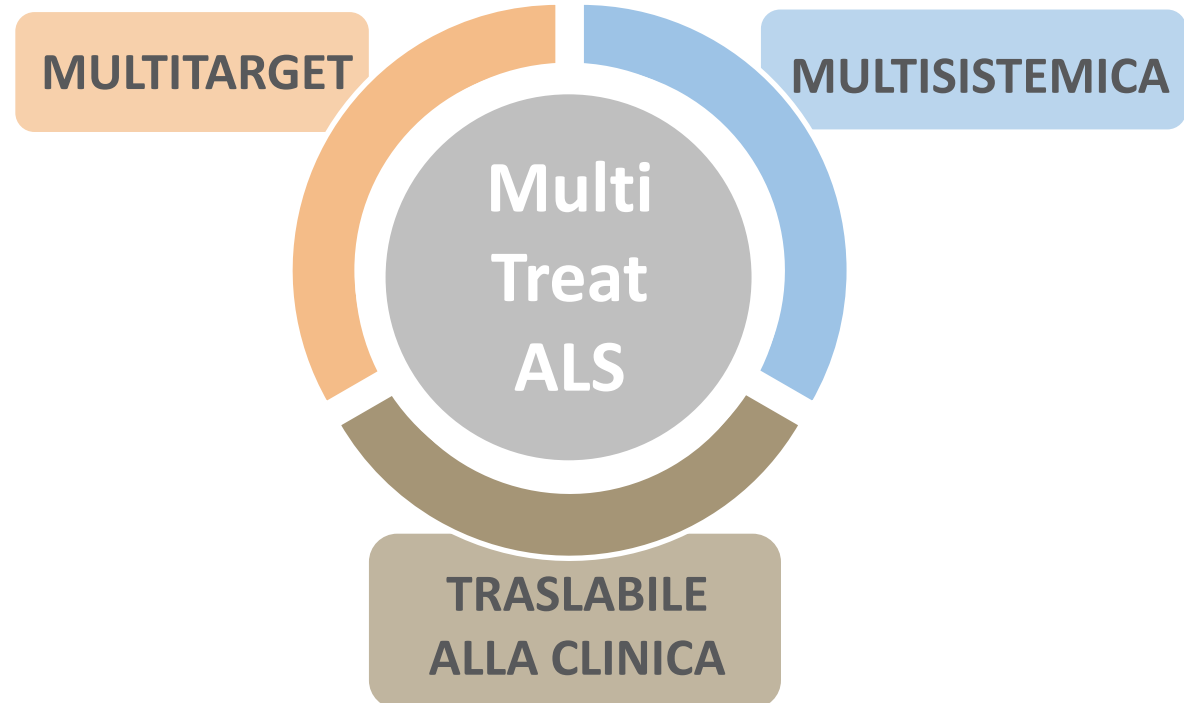
OBIETTIVI DEL PROGETTO E IMPATTO ATTESO

● Sclerosi Laterale Amiotrofica



OBIETTIVI DEL PROGETTO E IMPATTO ATTESO

● Sclerosi Laterale Amiotrofica



APPROCCIO METODOLOGICO

● Sclerosi Laterale Amiotrofica

sistema nervoso centrale compromesso



muscolo scheletrico compromesso



~ 30 geni mutati associati alla malattia



~ 10 meccanismi molecolari alterati



sindrome complessa

● MultiTreatALS



Trametinib: farmaco approvato FDA
in ambito oncologico



Trapianto di cellule muscolari



Modelli murini



Meccanismi: - autofagia e aggregazione
- neurodegenerazione
- denervazione e atrofia
- neuroinfiammazione



APPROCCIO METODOLOGICO



MultiTreatALS



Trametinib: farmaco approvato FDA in ambito oncologico



Trapianto di cellule staminali muscolari



Modelli murini: - SOD1
- TDP-43



Meccanismi: - autofagia e aggregazione
- neurodegenerazione
- denervazione e atrofia
- neuroinfiammazione



GRAZIE PER L'ATTENZIONE



***Bando Giovani
EARLY CAREER AWARD-II edizione***

PI: MATTEO GASTALDI

Host Institution: IRCCS FONDAZIONE C. MONDINO

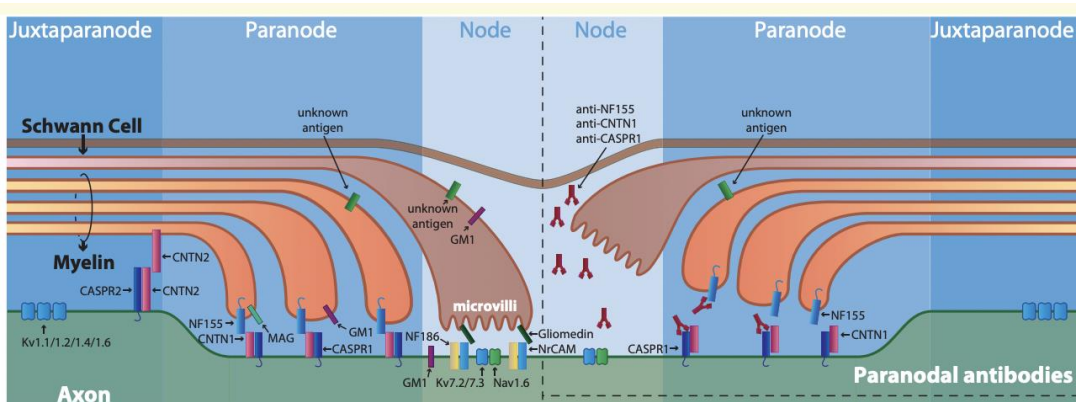
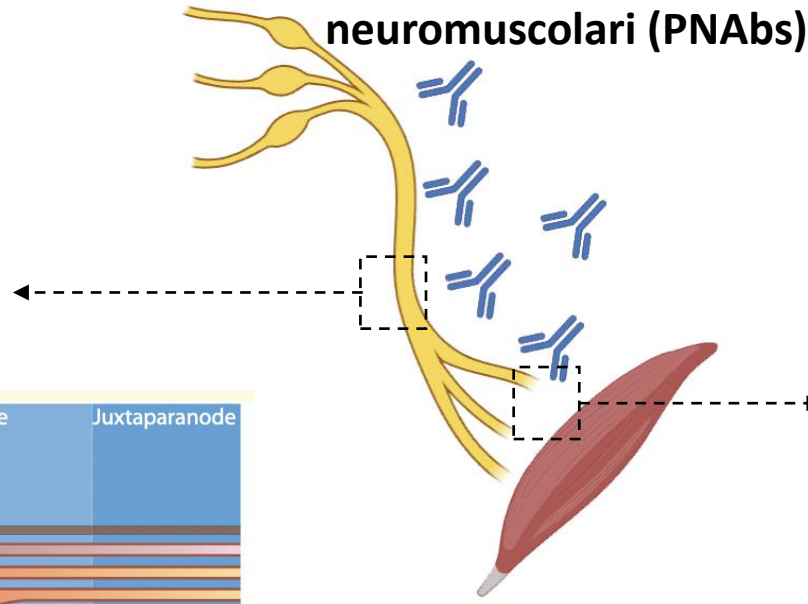
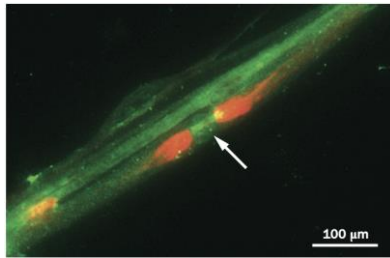
Progetto: CANLAB

«**C**onformational **A**ntibodies and **N**euromuscular disorders: **L**aboratory diagnostic and novel targets »

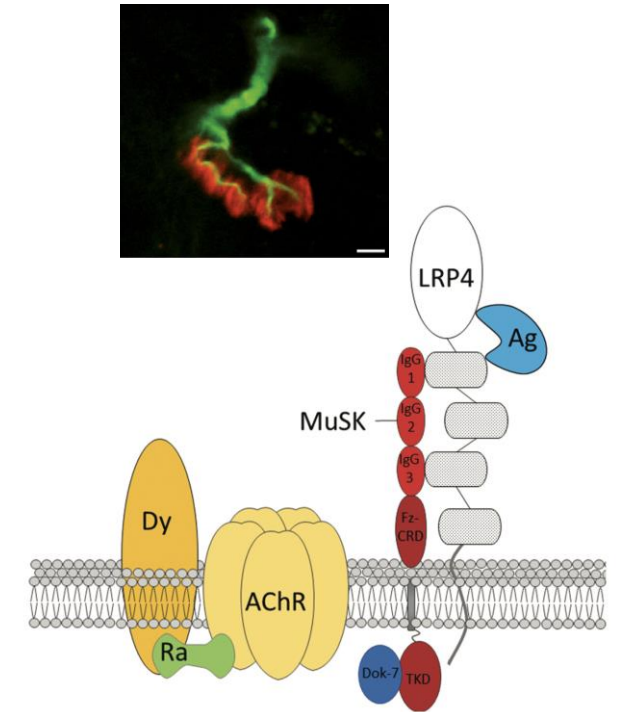


BACKGROUND

Anticorpi conformazionali associati a malattie neuromuscolari (PNAbs)



Regione nodale/paranodale
[NF155, NF186 CNTN1, CASPR1]
(neuropatie infiammatorie-CIDP, Guillain Barrè)



Giunzione neuromuscolare
[ACHR, MUSK, LRP4]
(Miastenia Gravis)

Gastaldi, 2021; A Van Doorn, 2021

17 Luglio 2024 - Evento Vincitori Bando Early Career Award-II edizione

RAZIONALE

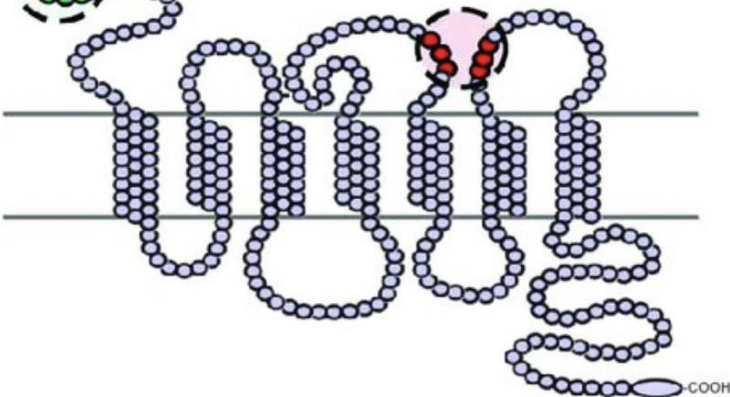
1 I PNAbs riconoscono epitopi conformazionali

Linear Epitope Conformational Epitope

Continuous residues

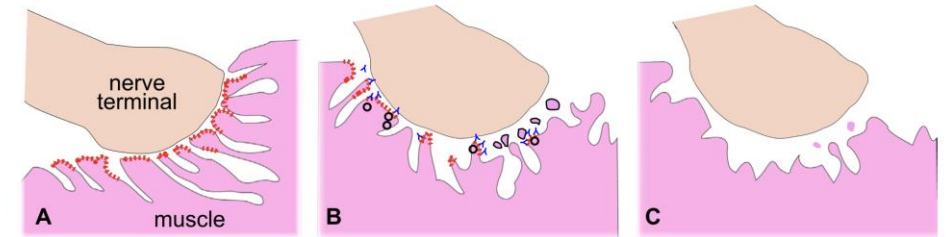
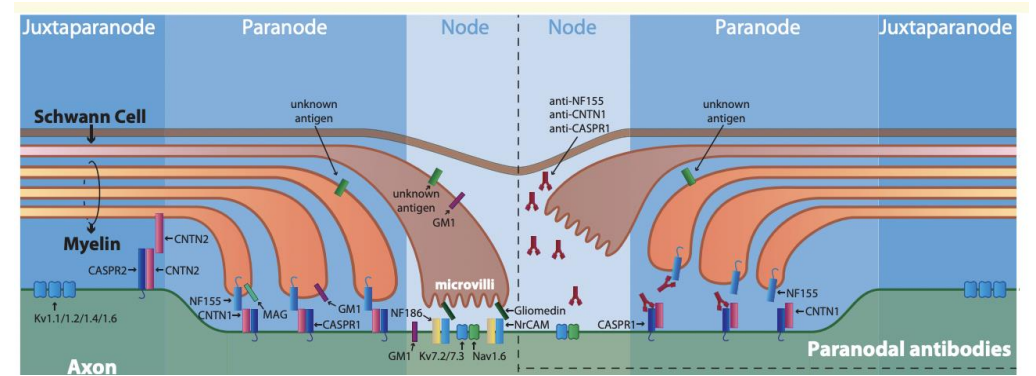


Discontinuous residues



Specifici test immunologici sono richiesti per la loro identificazione

2 I PNAbs sono patogenetici



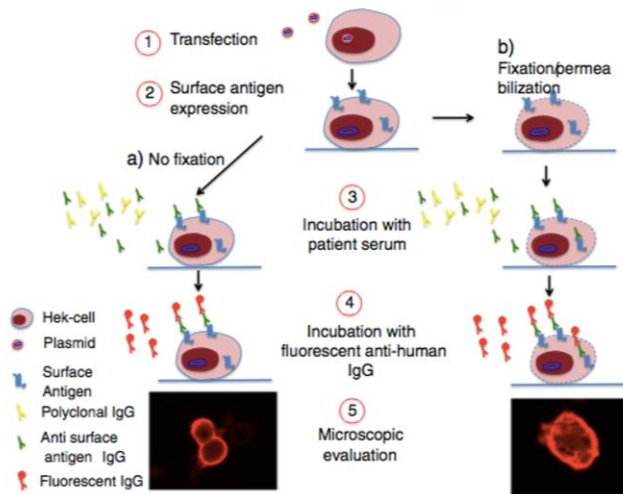
..... AChR ✎ anti-AChR IgG • MAC • complement-laden fragment



Specifici meccanismi patogenetici orientano l'approccio terapeutico

OBIETTIVI DEL PROGETTO E IMPATTO ATTESO- OBIETTIVO 1

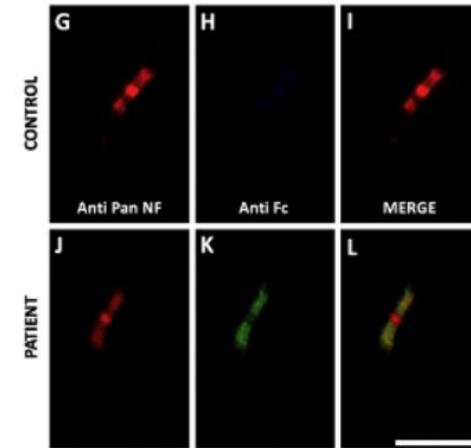
Obiettivo 1: definizione della migliore strategia di laboratorio per l'identificazione dei PNABs



Cell based Assays



ELISA

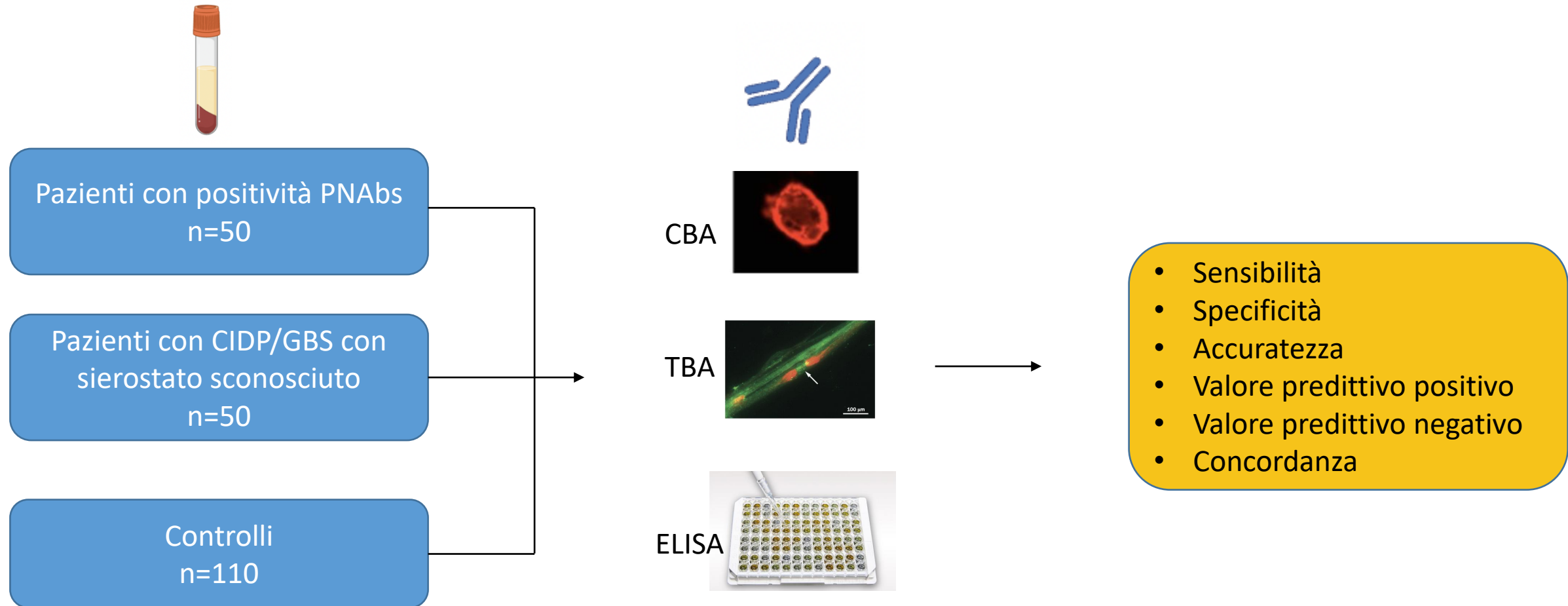


Tissue Based Assays

Impatto:

- migliorare l'accuratezza diagnostica (evitare falsi positivi e falsi negativi)
- Migliorare l'inquadramento dei pazienti con malattie neuromuscolari

APPROCCIO METODOLOGICO- OBIETTIVO 1

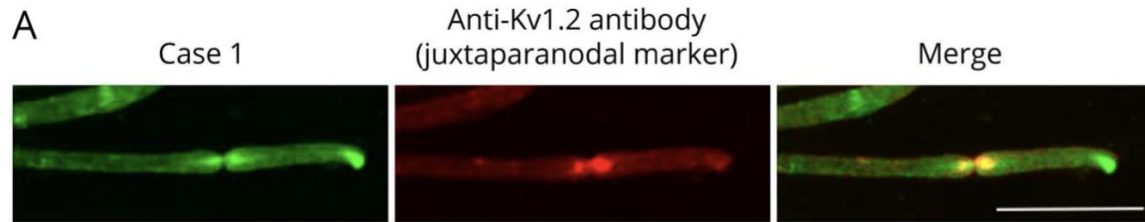


OBIETTIVI DEL PROGETTO E IMPATTO ATTESO- OBIETTIVO 2

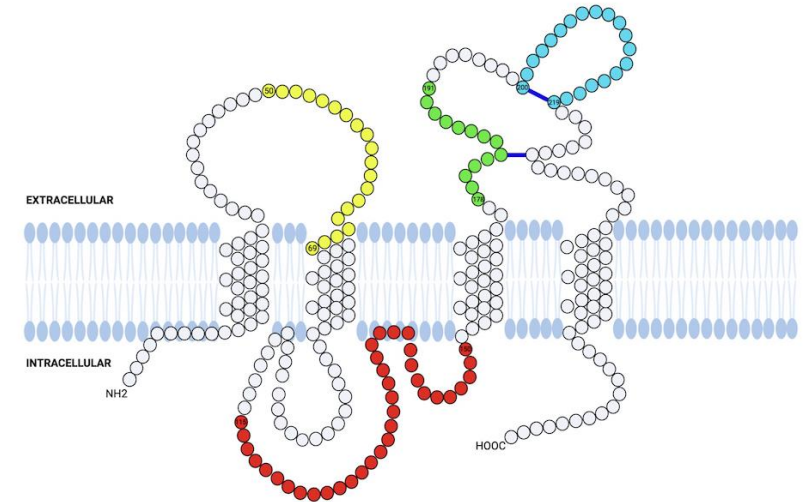
Obiettivo 2: Validazione di nuovi target anticorpali nelle malattie neuromuscolari

LGI family member 4

Anti-LGI4 Antibody Is a Novel Juxtaparanodal Autoantibody for Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy



Proteina-proteolipidica 1



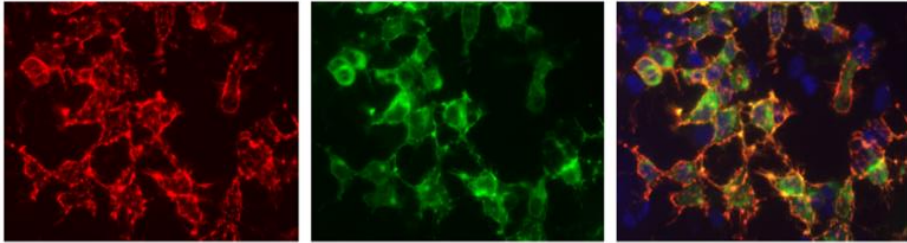
Impatto:

- Identificare rilevanti marcatori clinici e diagnostici nelle malattie neuromuscolari
- Caratterizzare sottogruppi specifici di malattia

APPROCCIO METODOLOGICO- OBIETTIVO 2



LGI family member 4
Porteina-proteolipidica 1



Implementazione di nuovi saggi
anticorpali per proteine candidate

Pazienti con positività PNABs
n=50

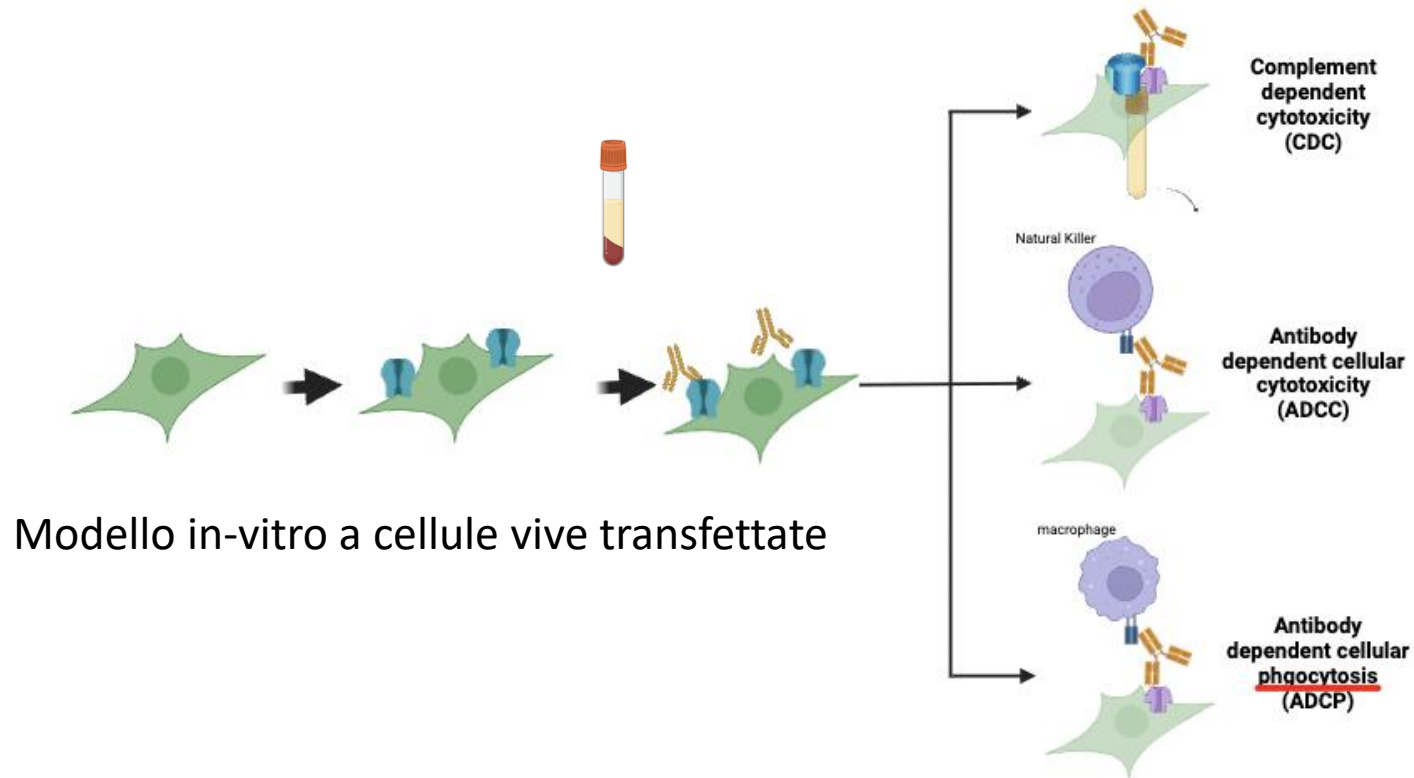
Pazienti con CIDP/GBS con
sierostato sconosciuto
n=50

Controlli
n=110

Caratterizzazione clinica e
sierologica dei soggetti positivi

OBIETTIVI DEL PROGETTO, IMPATTO ATTESO E METODOLOGIA- OBIETTIVO 3

Obiettivo 3: valutazione delle funzioni effettrici degli anticorpi nelle malattie neuromuscolari



Impatto:

- Maggiore definizione dei meccanismi patogenetici
- Definizione di approcci terapeutici disegnati sul profilo funzionale di ciascun paziente

CONCLUSIONI

Obiettivo 1: definizione della migliore strategia di laboratorio per l'identificazione dei PNABs

Obiettivo 2: Validazione di nuovi target anticorpali nelle malattie neuromuscolari

Obiettivo 3: valutazione delle funzioni effettrici degli anticorpi nelle malattie neuromuscolari

Impatto:

- Migliorare la diagnosi e la cura delle malattie neuromuscolari associate ad autoanticorpi promuovendo un approccio di medicina personalizzata



FONDAZIONE
MONDINO
Istituto Neurologico Nazionale
a Carattere Scientifico | IRCCS

matteo.gastaldi@mondino.it

