

EARLY CAREER AWARD

THE BOOKLET



LA FONDAZIONE REGIONALE PER LA RICERCA BIOMEDICA

La Fondazione Regionale per la Ricerca Biomedica (FRRB) nasce nel 2011 per volere di Regione Lombardia, come strumento per promuovere la ricerca e l'innovazione scientifica in campo biomedico sul territorio lombardo.

In linea con le priorità di Regione Lombardia, FRRB opera puntando sullo sviluppo di alcuni temi fondamentali: la Medicina 5P (Partecipativa, Personalizzata, Preventiva, Predittiva, Psico-cognitiva), che pone l'individuo ed i suoi fabbisogni al centro delle cure, la ricerca sulle malattie rare e sul cancro e la lotta alla resistenza antibiotica.

Lo strumento tramite cui FRRB implementa la propria mission è l'emanazione di bandi competitivi, individuali o collaborativi, per finanziare progetti di ricerca con risorse provenienti principalmente dal Fondo sanitario regionale, al fine di generare un impatto positivo sul sistema sanitario lombardo e sui cittadini.

FRRB partecipa inoltre attivamente a progetti europei che rientrano nei programmi quadro "Horizon 2020", lo strumento della Commissione Europea per la ricerca e innovazione fino a dicembre 2020, e "Horizon Europe", che coprirà il periodo 2021- 2027. Tramite queste attività la Fondazione non solo promuove ricerca scientifica traslazionale e transnazionale di qualità, ma valorizza la ricerca scientifica lombarda come eccellenza nel panorama europeo.

Congiuntamente ad attività di supporto alla ricerca, FRRB contribuisce anche allo sviluppo e alla promozione di politiche a favore delle pari opportunità: oltre ad introdurre politiche interne, la Fondazione favorisce una cultura scientifica che tenga conto delle differenze di sesso e di genere nella ricerca, sulla base di principi di non discriminazione ed inclusione.

Ad oggi FRRB ha finanziato più di 50 progetti di ricerca, tra individuali e collaborativi, regionali ed europei, in aree di ricerca che spaziano dall'oncologia alle neuroscienze, dalla cardiologia all'autoimmunità, per un investimento complessivo pari a circa 55 milioni di euro.

FRRB agisce dunque quale attore di rilievo all'interno dell'ecosistema "Salute e Life science", per rispondere al bisogno del cittadino di vivere una vita sana e di avere accesso ad un sistema di prevenzione e di cure personalizzate. Ciò si realizza sostenendo l'attività di ricerca ed i migliori talenti operanti sul territorio lombardo in ambito sanitario (ASST, ATS, AREU, IRCCS pubblici e privati), e promuovendone la collaborazione interdisciplinare e sinergica anche con realtà del mondo accademico (università ed organismi di ricerca), con un unico importante obiettivo: offrire sistemi di prevenzione e cura all'avanguardia.



Fondazione
Regionale
per la
Ricerca
Biomedica

IL BANDO GIOVANI EARLY CAREER AWARD

Il Bando Giovani “EARLY CAREER AWARD” rappresenta un’iniziativa di FRRB e di Regione Lombardia per promuovere l’innovazione scientifica e la crescita di giovani ricercatori talentuosi.

Tale misura ha rappresentato la risposta a necessità concrete, ovvero promuovere e/o consolidare la carriera indipendente di giovani ricercatori contrastando la fuga di cervelli, nonché garantire nuova linfa alla ricerca biomedica lombarda, assicurando al contempo continuità ed innovazione all’ecosistema sanitario lombardo.

Questa prima edizione del bando, rivolta a Giovani Ricercatori proponenti un progetto innovativo da realizzarsi in un ente ospitante scelto tra una ASST o un IRCCS lombardo (pubblico o privato), si incentrava sulle seguenti 3 (tre) aree tematiche:

- Genetica, “Omics”, bioinformatica e biologia dei sistemi;
- Fisiologia, fisiopatologia degli organi e dei sistemi;
- Tecnologie mediche applicate, diagnostica avanzata, nuove terapie.

I Giovani Ricercatori proponenti dovevano dimostrare sufficiente esperienza e capacità di gestire in autonomia un proprio progetto di ricerca, rispondendo a requisiti stringenti (possedere un dottorato di ricerca e/o specialità medica conseguiti non oltre 10 anni prima della scadenza del bando, H-Index \geq a 10, aver pubblicato almeno 3 articoli scientifici come primo o ultimo autore).

I 167 progetti pervenuti in risposta al bando sono stati valutati tramite un processo di peer-review (revisione tra pari) altamente competitivo, che ha visto il coinvolgimento di ben 90 esperti indipendenti di fama internazionale e si è articolato in due fasi (pre- e full-proposal) più un consensus meeting.

Il procedimento si è concluso con l’assegnazione di più di 9 milioni di euro provenienti dal Fondo Sanitario Regionale in favore di 16 progetti di ricerca biomedica triennali (budget massimo per progetto di 600.000 euro), realizzati da giovani ricercatori alle fasi iniziali della propria carriera indipendente, di cui 9 donne e 7 uomini.

Le aree tematiche finanziate spaziano dalla neurologia all’oncologia, alla nefrologia e alle malattie metaboliche e multisistemiche.

In questa pubblicazione i giovani ricercatori vincitori del bando presentano i loro progetti. Buona lettura!



Fondazione
Regionale
per la
Ricerca
Biomedica

BANDO GIOVANI EARLY CAREER AWARD



Martina Absinta
IRCCS
Ospedale San Raffaele



TITOLI DI STUDIO E ALTRE ESPERIENZE RILEVANTI

2007: Laurea in Medicina e Chirurgia, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano, Italia.

2012: Specializzazione in Neurologia, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano, Italia.

2016: PhD internazionale in Medicina Molecolare, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano, Italia.

2012-2019: Ricercatore, National Institutes of Health, Bethesda, Stati Uniti.

2019: Professore di Neurologia (Adjunct Assistant Professor), Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore US.

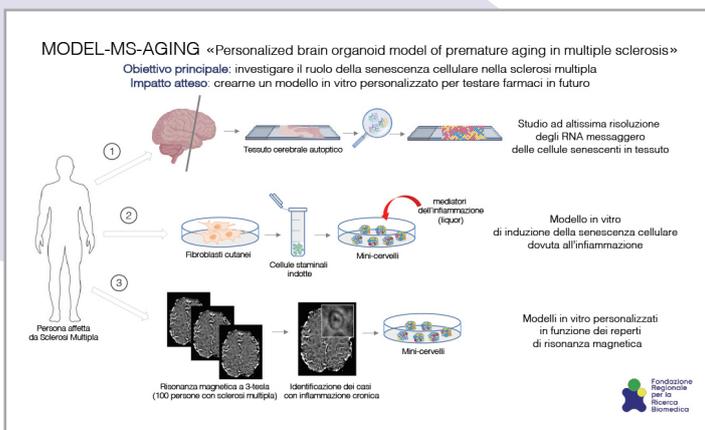
2020-presente: Neurologo ricercatore, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano, Italia.

MODEL-MS-AGING

Personalized brain organoid model of premature aging in multiple sclerosis.

La sclerosi multipla (SM) è una malattia del sistema nervoso centrale in cui infiammazione e neurodegenerazione coesistono. Nonostante abbiamo terapie molto efficaci, alcune persone con SM tendono ad accumulare progressivamente disabilità, generalmente dopo i 45 anni. Non sono ancora chiari i meccanismi che portano a questa neurodegenerazione e la loro relazione con l'invecchiamento. La mia ipotesi è che l'infiammazione cerebrale cronica induca un invecchiamento cerebrale prematuro. L'obiettivo principale di questo progetto di ricerca è quindi quello di investigare il ruolo della senescenza cellulare studiando ad altissima risoluzione il loro tessuto cerebrale con una tecnica chiamata "spatial transcriptomics", e di crearne un modello cellulare 3D in vitro personalizzato derivato da pazienti con o senza lesioni cronicamente infiammate alla risonanza magnetica a 3-tesla. Tali modelli cellulari potranno essere utilizzati in futuro per testare l'efficacia di farmaci.

Multiple sclerosis (MS) is a disease of the central nervous system in which inflammation and neurodegeneration coexist. Although there are very effective therapies, some people with MS can accumulate disability over time, generally after the age of 45. Mechanisms leading to neurodegeneration and their relationship with aging are not clear yet. My working hypothesis is that chronic brain inflammation contributes to premature brain aging. The main objective of this research project is therefore to investigate the role of cellular senescence by studying the MS brain tissue at very high resolution with a technique called "spatial transcriptomics", and to create a customized 3D cellular model derived from patients with or without chronic active lesions seen on 3-tesla MRI. These 3D cellular models could be used in the future to test treatments halting neurodegeneration.



BANDO GIOVANI EARLY CAREER AWARD



Claudia Bearzi
Consiglio Nazionale
delle Ricerche, Italia



TITOLI DI STUDIO E ALTRE ESPERIENZE RILEVANTI

2002: Laurea in Scienze Biologiche, Università di Trieste, Italia.

2002 - 2007: Ricercatore New York Medical College, Valhalla, New York, Stati Uniti.

2007 - 2008: Ricercatore, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, Stati Uniti.

2011: PhD in Scienze e Tecnologie Cliniche, Università di Udine, Italia.

Presente: Ricercatore, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Italia.

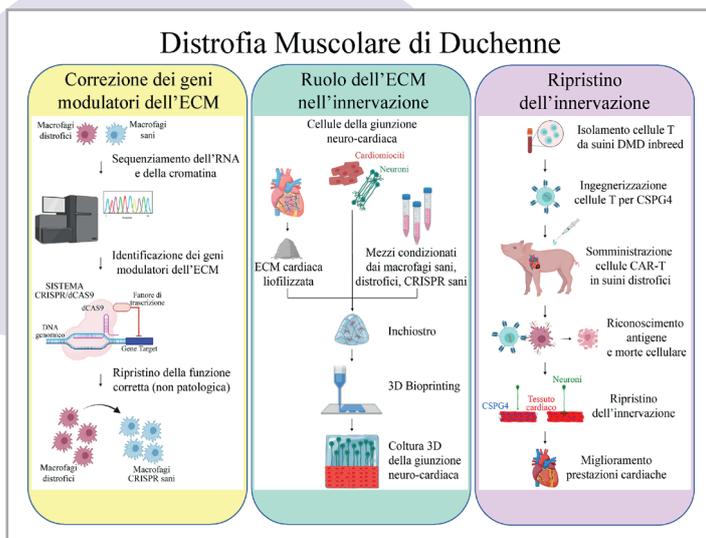
CONNECTION

Chondroitin sulfate proteoglycan-4, secreted by a binding imbalance between SP1 and NF- κ B on CHST11 gene, triggers sympathetic cardiac denervation in Duchenne Muscular Dystrophy.

La distrofia muscolare di Duchenne (DMD) è una patologia neuromuscolare caratterizzata dalla degenerazione dei muscoli scheletrici e cardiaci. I pazienti DMD presentano una progressiva dilatazione ventricolare sinistra che porta a cardiomiopatia dilatativa. Abbiamo dimostrato che l'innervazione simpatica cardiaca nel topo distrofico è molto ridotta per l'accumulo di proteine della matrice extracellulare (ECM), tra cui il proteoglicano CSPG4, inibitore della progressione delle terminazioni nervose. Il progetto mira a ripristinare l'innervazione cardiaca, e quindi le prestazioni del cuore nel modello suino distrofico, tramite: la correzione genetica dei fattori che determinano l'alterazione dell'ECM, l'utilizzo della biostampa 3D per studiare il ruolo dell'ECM distrofica, e lo sviluppo di una terapia basata su linfociti T ingegnerizzati (CAR-T) contro CSPG4. Questi approcci potrebbero indirizzare ad una nuova terapia per la DMD migliorando l'aspettativa di vita dei pazienti.

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is a neuromuscular disease characterized by the degeneration of skeletal and cardiac muscles. DMD patients exhibit progressive left ventricular dilation leading to dilated cardiomyopathy. We have shown, in a dystrophic mouse model, that sympathetic innervation of the heart is greatly reduced due to accumulation of extracellular matrix proteins (ECM), including the proteoglycan CSPG4, known to inhibit the progression of the nerve endings. The project aims to restore the innervation, and therefore the performance of the heart in dystrophic pig model, by the genetic correction of the factors that determine the ECM alteration, the use of 3D bioprinting to study the role of the dystrophic ECM, and the development of a therapy based on engineered T lymphocytes (CAR-T) against CSPG4. These approaches could pave the way for a new concept of therapy by improving patients' life expectancy.

Distrofia Muscolare di Duchenne



BANDO GIOVANI EARLY CAREER AWARD



Giulia Bertolini

Fondazione IRCCS
Istituto Nazionale dei Tumori



FONDAZIONE IRCCS
ISTITUTO NAZIONALE
DEI TUMORI

TITOLI DI STUDIO E ALTRE ESPERIENZE RILEVANTI

2000 - 2005: Laurea Magistrale in Biotecnologie Mediche-
Università degli Studi di Milano, Italia.

2007 - 2011: PhD Open University, Unità di Genomica
Tumorale - Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori
Milano, Italia.

2014: Visiting fellow, Clinical and Experimental Pharmacology,
Cancer Research UK Manchester Institute, Regno Unito.

2014 - 2017: PostDoc, Unità di Genomica Tumorale -
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori Milano, Italia.

Presente: Junior PI, Ricercatore Sanitario, Unità di Genomica
Tumorale - Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori
Milano, Italia.

CTC MINING

Interrogating circulating lung tumor cells
to guide personalized therapies and identify novel targets
to hit metastasis initiating cells.

Il tumore polmonare rappresenta la principale causa di morte legata al cancro nel modo, dovuta alla farmaco-resistenza e alla progressione metastatica.

Nel nostro studio andremo a monitorare in pazienti con tumore polmonare sottoposti a chemioterapia, le cellule tumorali circolanti (CTC), cioè le rare cellule rilasciate nel sangue dal tumore primitivo responsabile dello sviluppo delle metastasi a distanza. L'identificazione e le analisi delle CTC saranno condotte a partire da prelievi di sangue venoso, utilizzando metodologie innovative che permettono uno studio comprensivo della eterogeneità e complessità delle singole CTC.

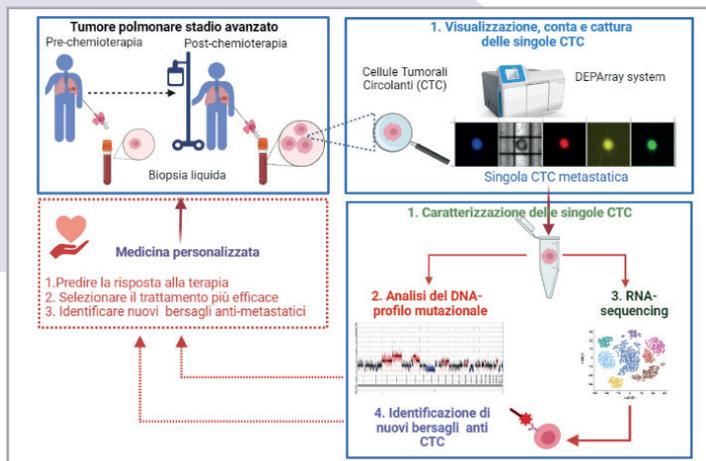
Il nostro scopo è quello di identificare attraverso il monitoraggio delle CTC i pazienti che beneficiano maggiormente dalla chemioterapia, anticipando gli end-point clinici, o indirizzarli verso più efficaci terapie di combinazioni personalizzate, anche attraverso l'identificazione di nuovi bersagli per prevenire/controllare la malattia metastatica.

Despite recent pharmacological progress, the survival rate of advanced stage lung cancer patients remains poor, mainly due to drug resistance and metastatic progression that ultimately represents the leading cause of death in cancer patients.

Circulating tumor cells (CTCs), the rare subset of cells released into the bloodstream from the primary tumor, are responsible for metastases formation.

In this project, CTCs will be identified and monitored through non-invasive venous blood sampling in lung cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy. We will use innovative technologies allowing comprehensive single-cell analyses of CTC, necessary for understanding the complexity and heterogeneity of the tumor.

Based on the CTC study, our goals are to identify patients who respond to chemotherapy treatment, anticipating clinical end-points, to guide optimal combination strategies ensuring personalized therapy for each patient and ultimately unveil new targets to impair metastatization.



BANDO GIOVANI EARLY CAREER AWARD



Simone Bido
IRCCS
Ospedale San Raffaele



TITOLI DI STUDIO E ALTRE ESPERIENZE RILEVANTI

2003 - 2009: Laurea magistrale in Chimica e Tecnologie Farmaceutiche Università degli Studi di Ferrara, Ferrara, Italia.

2010 - 2013: Dottorato in Farmacologia e Oncologia Molecolare Università di Ferrara, Ferrara, Italia.

2013 - 2016: Post doc presso l'Institut des Maladies Neurodegeneratives (IMN) Università di Bordeaux, Bordeaux, Francia.

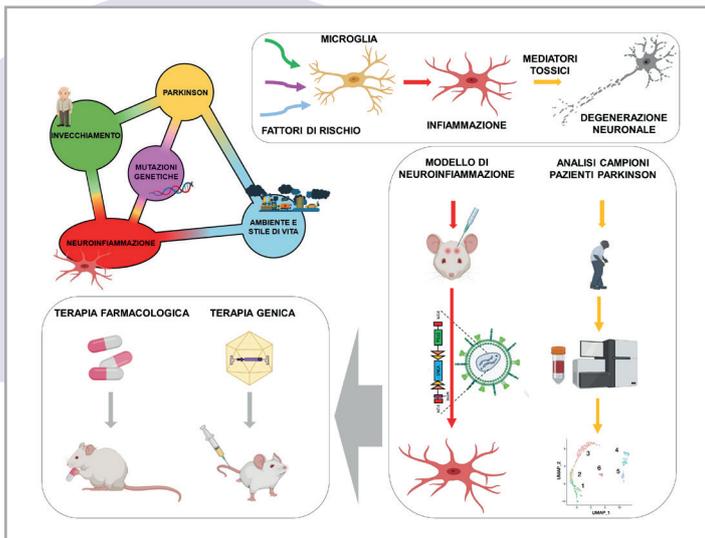
Presente: Ricercatore presso IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano, Italia.

INFLAMMAPARK

Decoding the molecular basis of the interplay between neuroinflammation and neurodegeneration in Parkinson's disease.

La malattia di Parkinson colpisce ogni anno circa l'1% della popolazione sopra i 60 anni, con casi non trascurabili anche nella fascia di età tra i 30 e i 60 anni. Come in molte altre malattie neurodegenerative, anche nella malattia di Parkinson, l'infiammazione sembra avere un ruolo determinante nel decorso della patologia. Questo progetto si pone l'obiettivo di studiare i meccanismi molecolari che permettono al processo infiammatorio di provocare e sostenere la degenerazione dei neuroni dopaminergici (i più colpiti nel Parkinson). A questo scopo ci avverremo di tecniche avanzate di indagine molecolare, con le quali analizzeremo i dati provenienti da modelli animali ad hoc e da campioni biologici di pazienti con Parkinson. I risultati così ottenuti serviranno allo sviluppo di trattamenti farmacologici e terapie geniche efficaci nell'attenuare e bloccare la progressione della malattia, oltre che a identificare possibili marker molecolari per la diagnosi precoce del Parkinson.

Parkinson's disease affects about the 1% of the population over 60 worldwide, with no negligible cases in the group of population of 30-60 years old. Like in other diseases, inflammation seems to have a crucial role in Parkinson's disease development. The objective of this project is to describe the molecular mechanisms by which the inflammatory process is able to elicit and sustain the degeneration of the dopaminergic neurons (the most affected in Parkinson's disease). To achieve this result, we will take advantage from advanced technics of molecular investigation, which enable the detailed analysis of the data collected from ad hoc animal models and human biological samples from parkinsonian patients. These findings will allow us to devise pharmacological and genetic treatments suitable to mitigate and block the disease progression together with the identification of possible molecular markers for an early-stage diagnosis.



BANDO GIOVANI EARLY CAREER AWARD



Dario Brunetti
Fondazione IRCCS
Istituto Neurologico Carlo Besta



TITOLI DI STUDIO E ALTRE ESPERIENZE RILEVANTI

2010: PhD in Biotecnologie, Università degli Studi di Milano, Italia.

2010 - 2013: Post Doc in Neurogenetica Molecolare, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano, Italia.

2013 - 2017: Ricercatore in Medicina Mitochondriale presso Mitochondrial Biology Unit, University of Cambridge (Regno Unito).

2020 - presente: Group Leader presso l'Unità di Genetica Medica e Neurogenetica della Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano, Italia.

Presente: Ricercatore in Farmacologia presso Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale dell'Università degli studi di Milano, Italia.

PANTHER

Precision Medicine Applied to Leigh Syndrome at different stages: development of a Neonatal metabolic supplementation and a fetal gene THERapy approach.

Le mutazioni di Surf1 rappresentano la principale causa di sindrome di Leigh (LS), una malattia genetica neuro metabolica rara con esordio nei primi mesi di vita che causa gravi disabilità neuro-muscolari e la morte del paziente nei primi tre anni di vita. Surf1 è coinvolto nel corretto funzionamento dei mitocondri, le centrali energetiche della cellula. Recentemente abbiamo sviluppato dei sofisticati modelli preclinici sia in vitro (organoidi cerebrali da cellule di pazienti) che in vivo (suini Surf1KO) che ci hanno permesso di capire che le mutazioni di SURF1 causano un blocco metabolico della cellula che ostacola il corretto differenziamento dei neuroni durante il neuro sviluppo.

Il progetto PANTHER si propone di utilizzare questi modelli per sviluppare:

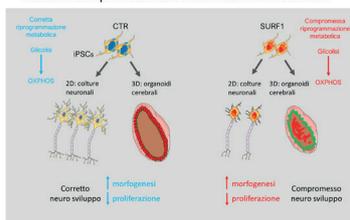
- 1) una terapia metabolica neonatale, volta a ripristinare il metabolismo cellulare durante il neuro sviluppo post-natale.
- 2) una terapia genica fetale in utero, volta a ripristinare l'espressione del gene Surf1 in fase prenatale.

Surf1 mutations represent the main cause of Leigh syndrome (LS), a rare genetic neurometabolic disease with onset in the first months of life that causes severe neuromuscular disability and patient death in the first three years of life. Surf1 is involved in the proper functioning of mitochondria, the cell's powerhouses. We have recently developed sophisticated preclinical models both in vitro (brain organoids from patient cells) and in vivo (Surf1KO pigs) which have allowed us to understand that SURF1 mutations cause a metabolic impairment of the cell which hinders the correct differentiation of neurons during neurodevelopment.

The PANTHER project aims to use these models to develop:

- 1) *a neonatal metabolic therapy, aimed at restoring cellular metabolism during postnatal neurodevelopment.*
- 2) *an in utero fetal gene therapy, aimed at restoring the expression of the surf1 gene during the prenatal phase.*

Sindrome di Leigh: le mutazioni di SURF1 impattano sul metabolismo cellulare compromettendo il differenziamento neuronale



Il progetto PANTHER svilupperà due approcci di medicina di precisione:

Terapia Metabolica Neonatale



Terapia Genica Fetale in Utero



BANDO GIOVANI EARLY CAREER AWARD



Federica Casiraghi
Istituto di Ricerche
Farmacologiche Mario Negri,
IRCCS



TITOLI DI STUDIO E ALTRE ESPERIENZE RILEVANTI

2006 - 2015: Capo Unità di Biologia Cellulare e Molecolare della Tolleranza al Trapianto, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, IRCCS, Italia.

2015: PhD in the Faculty of Health, Medicine and Life Sciences, Università di Maastricht, Paesi Bassi.

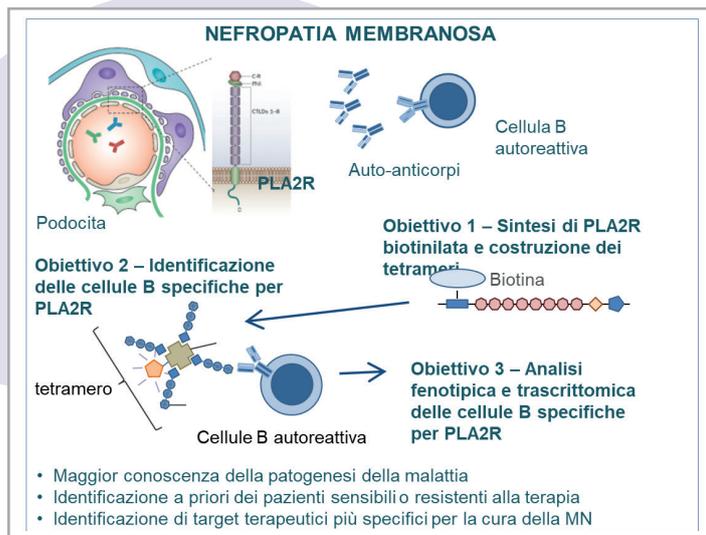
Presente: Capo Laboratorio Immunologia del trapianto, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, IRCCS, Italia.

PEPTIDE

PLA2R-autoreactive B-cell subsets in membranous nephropathy: Identification of outcome predictors and novel insights into Disease pathogenesis.

La nefropatia membranosa (MN) è una malattia renale causata, nella maggior parte dei casi, da autoanticorpi diretti contro il recettore per la fosfolipasi A2 (PLA2R), una molecola espressa dai podociti renali. Il trattamento della MN prevede una terapia farmacologica che elimina le cellule B, responsabili della produzione degli anticorpi. Tuttavia, il 40% dei pazienti con MN non risponde alla terapia, e il 30% dei pazienti che risponde ha poi una recidiva. Non è noto il motivo per cui ci sia una risposta così diversa allo stesso farmaco. Lo scopo del mio progetto è quello di caratterizzare le cellule B specifiche per PLA2R nei pazienti con MN. I risultati permetteranno di: i) identificare a priori i pazienti che non risponderanno alla terapia, evitando loro un trattamento farmacologico inutile, ii) prevedere la recidiva della malattia, iii) individuare terapie alternative per i pazienti resistenti e iv) identificare target terapeutici più specifici per la cura della MN.

Membranous Nephropathy (MN) is a renal disease caused by auto-antibodies directed against the phospholipase A2 receptor (PLA2R), a protein expressed on the surface of kidney podocytes. Treatment with a drug that depletes B cells – the cells that are ultimately responsible for antibody production – induces remission of the disease in MN patients. However, 40% of them do not respond to this therapy, and 30% of patients relapse after initially achieving remission. The reasons for this non-homogeneous efficacy are largely unknown. The aim of this project is to evaluate the frequency, characteristics and survival of the specific B cell subset that secretes anti-PLA2R autoantibodies in MN patients. Results of this project will provide insight into disease pathogenesis, allow to differentiate a priori patients who may benefit from anti B-cell or alternative treatment strategies, and lead to the discovery of novel therapeutic targets for the treatment of MN.



BANDO GIOVANI EARLY CAREER AWARD



Annamaria Cattaneo

IRCCS
Centro San Giovanni di Dio
Fatebenefratelli



TITOLI DI STUDIO E ALTRE ESPERIENZE RILEVANTI

1998 - 2004: Laurea in Biotecnologie Farmaceutiche, Università degli Studi di Milano Italia.

2004 - 2008: Dottorato di Ricerca in Genetica Molecolare applicata alle Scienze mediche, Italia.

2010 - 2012: Postdoc Period presso il King's College di Londra, Istituto di Psichiatria, Londra, Regno Unito.

Presente: Responsabile del Laboratorio di Psichiatria Biologica, IRCCS Istituto Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli, Brescia, Italia.

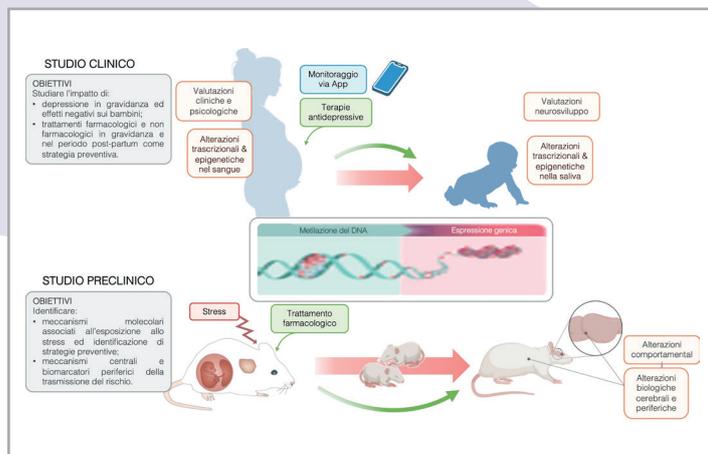
Presente: Ricercatore a tempo determinato, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università di Milano, Italia.

PRESENT

Exposures to PRe natal and postnatal adverse stressful Experiences: Multimodal omics signatures underlying Stress vulnerability and resilience and as Novel Targets for preventive strategies.

La maternità è un evento cruciale nella vita di una donna, pieno di grandi cambiamenti psicologici, fisici e ambientali. Tuttavia, è anche un momento di grande vulnerabilità per la donna che si trova ad affrontare grandi novità. Il progetto PRESeNT intende identificare i profili biologici presenti nelle donne affette da, o ad alto rischio di sviluppare, depressione durante la gravidanza. Questi profili renderebbero possibile lo sviluppo di biomarcatori per screening e diagnosi precoce, identificando le donne che potrebbero beneficiare di interventi ad-hoc. Inoltre, durante il progetto, verrà sviluppata una App per smartphone dedicata interamente a queste donne per il monitoraggio di alcune attività giornaliere e della sintomatologia. Infine, verranno studiati nei bambini, gli effetti prodotti dall'esposizione alla depressione in utero o post-partum e, mediante l'utilizzo di un modello animale, i meccanismi associati al rischio di sviluppare conseguenze negative nel corso della vita.

Motherhood is a pivotal experience in a woman's life, filled with big psychological, physical and environmental changes. However, it is also a time of great vulnerability, as the woman is faced with main shifts in her life. The PRESeNT project is aimed at identifying the biological profiles of women with, or at high risk of developing, depression during pregnancy. These profiles will allow the development of biomarkers for screening and early diagnosis, enabling the identification of women who would benefit from ad-hoc and preventive interventions. Furthermore, during the project, a smartphone App, entirely dedicated to these women, will be developed for monitoring some daily activities and symptoms. Finally, the effects produced by the exposure to depression in utero or postpartum will be studied in children and, by using an animal model, the mechanisms associated with the risk of the offspring to develop negative outcomes later in life.



BANDO GIOVANI EARLY CAREER AWARD



Andrea Cortese
Fondazione Istituto Neurologico
Casimiro Mondino IRCCS



GWAS_ATTR

Genetic modifiers of hereditary and acquired ATTR amyloidosis.

La amiloidosi da transtiretina (ATTR) è una malattia degenerativa causata dall'accumulo di transtiretina (TTR), una proteina circolante nel sangue, in differenti tessuti ed in particolare nei nervi periferici e nel cuore. Tale accumulo causa progressiva difficoltà motoria ed al respiro, con esito potenzialmente fatale. Si distinguono due forme, ereditaria da mutazione del gene TTR, ed acquisita.

Nonostante i recenti progressi nella diagnosi e trattamento della amiloidosi ATTR, i fattori che ne influenzano esordio e gravità sono ancora largamente sconosciuti.

Obiettivo di questo studio di tipo genome-wide association study o GWAS è l'identificazione di modificatori genetici, ovvero variazioni nel DNA dei soggetti affetti, che determinano un esordio più precoce ed un decorso più aggressivo della malattia. Lo scopo del progetto è approfondirne la conoscenza, identificare nuovi meccanismi potenzialmente trattabili, e in ultimo, migliorare la gestione dei pazienti affetti da amiloidosi ATTR.

TITOLI DI STUDIO E ALTRE ESPERIENZE RILEVANTI

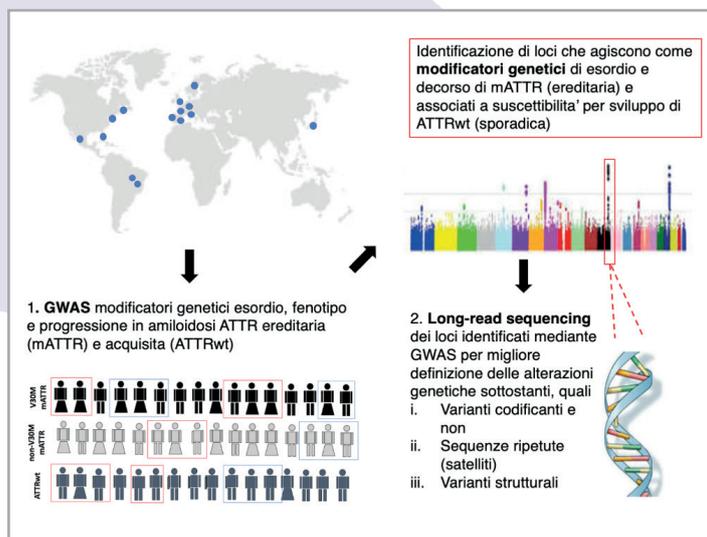
2013: Laurea in Medicina e Chirurgia e specializzazione in Neurologia, Università degli Studi di Pavia, Italia.

2016: Dottorato di ricerca in Scienze Biomediche – Curriculum Neuroscienze, Università degli Studi di Pavia, Italia.

2016: Post-Doctoral fellowship, University College London e University of Miami, Regno Unito e Stati Uniti.

2019 - presente: Ricercatore University College London, Regno Unito, Università degli Studi di Pavia e Fondazione Istituto Neurologico Casimiro Mondino IRCCS, Italia.

ATTR amyloidosis is a degenerative disease caused by accumulation of the blood-circulating protein transthyretin (TTR) in different tissues and organs, especially peripheral nerves and heart, leading to progressive motor impairment and shortness of breath. Two different forms are known: hereditary ATTR amyloidosis due to mutation in TTR gene, and acquired. Despite the recent advances in diagnosis and treatment, the underlying factors influencing disease onset and severity are still largely unknown. The objective of this genome-wide association study or GWAS is the identification of genetic modifiers, namely DNA variants in affected subjects, responsible for earlier onset and more aggressive disease course. The aim of the project is to deepen the knowledge of this condition, to identify novel druggable targets and, eventually, to improve the clinical management of patients with ATTR amyloidosis.



BANDO GIOVANI EARLY CAREER AWARD



Stefano Fumagalli

Istituto di Ricerche
Farmacologiche Mario Negri,
IRCCS



TITOLI DI STUDIO E ALTRE ESPERIENZE RILEVANTI

2007: Laurea in Biotecnologie Industriali - farmaco-genomica, Università degli Studi di Milano Bicocca, Milano, Italia.

2013: PhD in Neuroscienze, Open University of London e Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Italia.

2019 - presente: Capo dell'Unità di Fisiopatologia delle Funzioni Cerebrovascolari, Dipartimento di Neuroscienze, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Italia.

VASCO

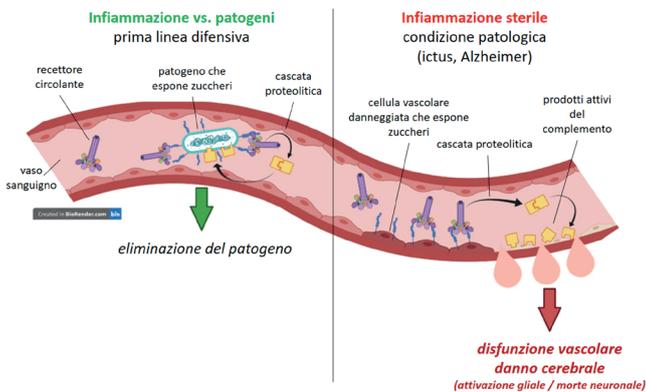
Functional and structural cerebrovascular alterations in neurological disorders: the role of complement.

Le alterazioni dei vasi cerebrali sottendono il danno cerebrale e il declino cognitivo in condizioni neurologiche acute e croniche. Il sistema del complemento (SC) è una reazione infiammatoria. Si conoscono diversi ruoli di SC nel cervello, a partire dallo sviluppo fino agli stati patologici. Si sa anche che il SC può cambiare durante la vita, infatti è influenzato da fattori fenotipici e genetici. Basandosi sull'ipotesi originale che SC contribuisca alla neurodegenerazione aumentando l'infiammazione e le disfunzioni vascolari, VASCO vuole descrivere come SC alteri la funzionalità dei vasi cerebrali nel tempo. VASCO userà colture cellulari derivate da vasi cerebrali umani e modelli sperimentali di ictus e Alzheimer per indagare condizioni neurodegenerative acute e croniche. VASCO ambisce al miglioramento della medicina di precisione identificando marcatori utili alla definizione di un profilo cerebrovascolare a rischio per malattie neurodegenerative.

Alterations of cerebral vasculature underline brain damage and cognitive decline in acute and chronic brain diseases. The complement system (CS) is an inflammatory reaction. It has many known roles in the brain, from development to diseased states. The CS may change throughout life, since it is influenced by phenotypic and genetic factors. Grounding on the original hypothesis that the CS contributes to neurodegeneration through enhanced inflammation and vascular dysfunctions, VASCO proposes to identify specific CS molecular fingerprints of pathologically altered brain vasculature and how they evolve over time. To this task, we will use human derived endothelial cell cultures and experimental models of ischemic stroke and Alzheimer's disease, thus studying acute and chronic neurodegenerative conditions. VASCO envisages to foster innovation in precision medicine, offering markers for the definition of at risk profile for cerebrovascular conditions.

Il sistema del complemento è una difesa immunitaria primaria, ma la sua attivazione nelle patologie del cervello induce disfunzioni vascolari e danno cerebrale

VASCO si propone di capire i meccanismi del danno vascolare e del declino cognitivo associati al complemento



BANDO GIOVANI EARLY CAREER AWARD



Caterina Mele

Istituto di Ricerche
Farmacologiche Mario Negri,
IRCCS



TITOLI DI STUDIO E ALTRE ESPERIENZE RILEVANTI

2006: Laurea in Scienze Biologiche presso Università Milano-Bicocca, Milano, Italia.

2006: Ricercatrice presso Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano, Italia.

2012: PhD presso Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS in collaborazione con The Open University (UK).

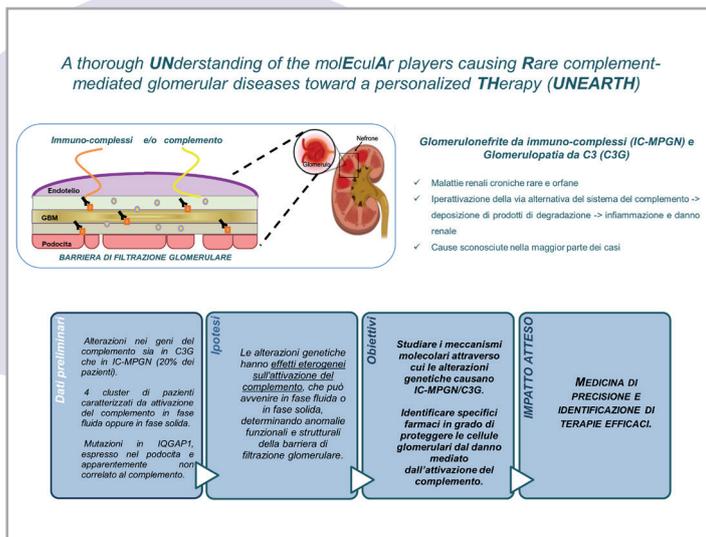
Presente: Ricercatrice presso Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano, Italia.

UNEARTH

A thorough understanding of the molecular players causing rare complement-mediated glomerular diseases toward a personalized therapy.

La glomerulonefrite membranoproliferativa associata a depositi di immunocomplessi (IC-MPGN) e la glomerulopatia a depositi di C3 (C3G) sono malattie rare del rene per cui non esiste una terapia efficace. La prognosi è sfavorevole e la maggior parte dei pazienti sviluppa malattia renale terminale prima dell'età adulta. Alterazioni che portano ad un'attivazione incontrollata del sistema del complemento sono state identificate sia nella C3G che nella IC-MPGN. Tuttavia, le cause genetiche sono ancora sconosciute in quasi l'80% dei casi e i meccanismi attraverso cui le mutazioni portano all'insorgenza della malattia sono stati chiariti solo in pochi casi. Attraverso un approccio multidisciplinare, studieremo i meccanismi molecolari, biochimici e cellulari attraverso cui le alterazioni genetiche causano IC-MPGN/C3G. Ciò ci permetterà di testare e identificare farmaci specifici per ogni paziente in grado di proteggere le cellule renali dal danno mediato dall'attivazione del complemento.

Immune-complex-mediated membranoproliferative glomerulonephritis (IC-MPGN) and C3 glomerulopathy (C3G) are rare kidney disorders, which lack an effective treatment. The prognosis is unfavourable and most patients develop end-stage renal failure during late childhood and early adolescence. Genetic defects leading to an uncontrolled activation of the complement system are found in C3G as frequently as in IC-MPGN. However, the genetic causes are still unknown in approximately 80% of patients, and the functional consequences of the genetic abnormalities have been investigated only in a few cases. Using a multidisciplinary approach, we will study the molecular, biochemical and cellular mechanisms through which the genetic alterations cause IC-MPGN/C3G. The results of these studies will be instrumental in characterising the pathogenetic mechanism underlying the disease in each patient, and will contribute to the development of personalised therapies.



BANDO GIOVANI EARLY CAREER AWARD



Alessia Pagani
IRCCS
Ospedale San Raffaele



TITOLI DI STUDIO E ALTRE ESPERIENZE

2005: Laurea in Biotecnologie Farmaceutiche, Università degli Studi di Milano, Italia.

2012: Dottorato di Ricerca in Medicina e Terapia Sperimentale, Farmacologia e Terapia Sperimentale e Clinica, Università degli Studi di Torino, Italia.

2014 - presente: Ricercatore, Unità di Regolazione del Metabolismo del Ferro, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano, Italia.

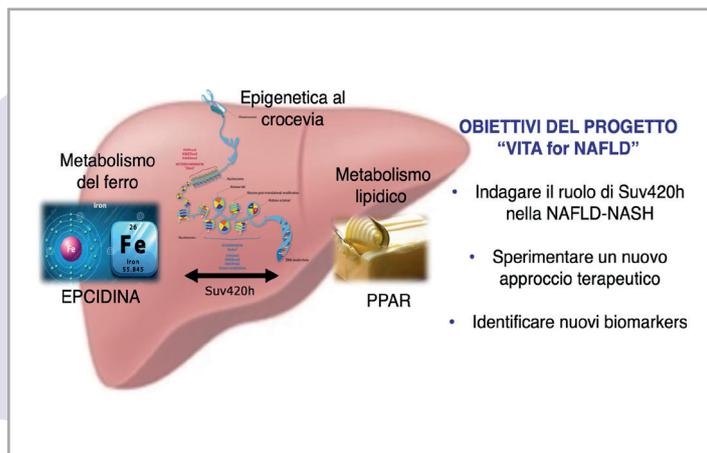


VITA FOR NAFLD

A very innovative therapeutic approach for non-alcoholic fatty liver disease and its complications.

La steatosi epatica non alcolica (NAFLD), manifestazione epatica di disordini metabolici quali obesità e diabete, è la patologia epatica più comune nei paesi occidentali ed è caratterizzata dall'accumulo di lipidi nel fegato. Può evolvere in fibrosi, cirrosi e infine in carcinoma epatico. L'attuale approccio terapeutico si basa su modificazioni della dieta e dello stile di vita, mancano però terapie farmacologiche mirate e biomarkers predittivi dello sviluppo/progressione della NAFLD. È stato recentemente dimostrato che l'inattivazione delle metittransferasi Suv420h è in grado di prevenire l'obesità in animali mantenuti in dieta iperlipidica e lo stesso fenotipo è presente in modelli con elevata epcidina (ormone regolatore dell'omeostasi del ferro). Inoltre studi recenti suggeriscono un controllo genetico (e epigenetico) del metabolismo lipidico e del ferro.

Obiettivo del progetto è indagare la correlazione tra metabolismo lipidico e del ferro per chiarire nuovi meccanismi che portano all'insorgenza della NAFLD al fine di prevenire e trattare questa patologia.



Non-alcoholic hepatic steatosis (NAFLD), defined as the manifestation of hepatic metabolic disorders such as obesity and diabetes, is the most common liver disease in western countries and is characterized by fat liver. It can progress to fibrosis, cirrhosis and even liver cancer. The current approach is based on changes in diet and lifestyle, however targeted drug therapies and biomarkers predictive of NAFLD development / progression are lacking. It has recently been shown that the inactivation of Suv420h metittransferases is able to prevent obesity in mice kept on a high fat diet and the same phenotype is present in animal models with high hepcidin (the hormone regulating iron homeostasis). Also, recent studies suggest a genetic (and epigenetic) control of both iron and lipid metabolism. The aim of the project is to investigate the correlation between lipid and iron metabolism to understand novel mechanisms that lead to the onset of NAFLD in order to prevent and treat this pathology.

BANDO GIOVANI EARLY CAREER AWARD



Elvezia Maria Paraboschi
IRCCS Humanitas Research
Hospital



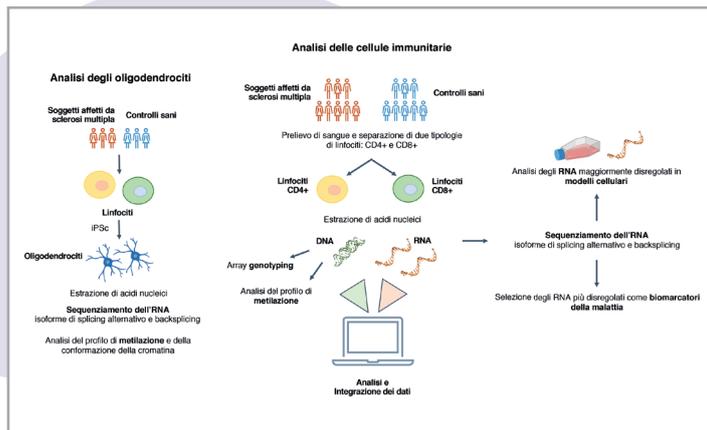
TITOLI DI STUDIO E ALTRE ESPERIENZE

2008: Laurea magistrale in Biotecnologie mediche e Medicina Molecolare, conseguita presso l'Università degli Studi di Milano, Italia.

2012: Ph.D in Biologia Cellulare e Molecolare conseguito presso l'Università degli Studi di Milano, Italia.

2014: Visiting post-doc presso Massachusetts General Hospital e Broad Institute of MIT and Harvard a Boston, USA.

Presente: Ricercatore, IRCCS Humanitas Research Hospital, Milano, Italia.



MUST-AS

Multiple sclerosis: translating alternative splicing events into therapeutic targets and biomarkers.

I meccanismi molecolari alla base della sclerosi multipla (SM) sono ancora poco chiari, ma numerosi studi hanno evidenziato il coinvolgimento dello splicing alternativo (SA) nella predisposizione alla malattia. Lo splicing è un meccanismo usato dalla cellula per produrre molecole di RNA mature, che saranno tradotte in proteine. La mia ipotesi è che la disregolazione dei processi di SA e di backsplicing, che porta alla formazione di prodotti di RNA circolari atipici (circRNA), potrebbe contribuire alla patogenesi della SM mediante un'alterazione del repertorio proteico, causando neurodegenerazione e autoimmunità. Il progetto si propone quindi di studiare i profili di espressione di SA/circRNA e di integrarli con informazioni genetiche ed epigenetiche (modificazioni esterne al DNA coinvolte nell'espressione dei geni) per comprenderne il ruolo nella SM. Inoltre, eventi di SA e circRNA disregolati potranno essere utilizzati come biomarcatori della malattia in chiave diagnostica.

The molecular mechanisms involved in multiple sclerosis (MS) development have not been fully elucidated. Increasing evidence, however, highlights the role of alternative splicing (AS) in disease predisposition. Splicing is one of the mechanisms used by the cell to process RNA molecules before being translated into proteins. My working hypothesis is that the dysregulation of splicing and backsplicing processes, the latter leading to the formation of atypical circular RNA molecules (circRNAs), may affect MS pathogenesis by altering the repertoire of translated proteins, eventually leading to neurodegeneration and immunogenicity. The project has the goal to analyze the landscape of AS and circRNAs, and to integrate regulatory genetic and epigenetics (external modifications to DNA that regulate gene expression) data, to gain insights on how these mechanisms are involved in MS. Moreover, dysregulated AS isoforms and circRNAs could be used as biomarkers specific of the disease.

BANDO GIOVANI EARLY CAREER AWARD



Sandro Pasquali

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori



FONDAZIONE IRCCS
ISTITUTO NAZIONALE
DEI TUMORI

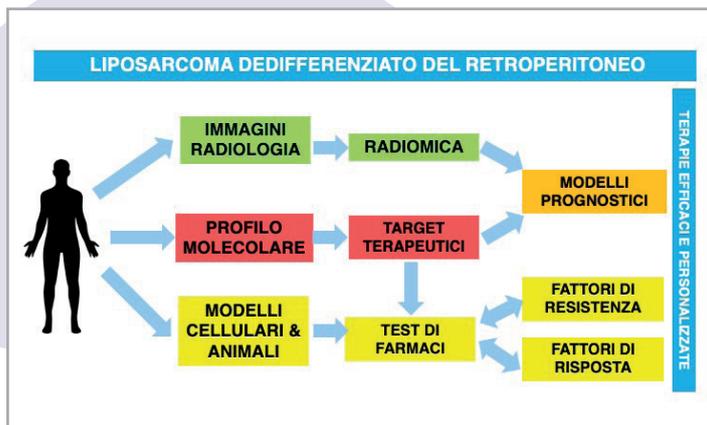
TITOLI DI STUDIO E ALTRE ESPERIENZE

2007: Laure presso l'Università degli Studi di Padova in Medicina e Chirurgia.

2014: Specializzazione presso l'Università degli Studi di Padova in Chirurgia Generale, Padova, Italia.

2019: PhD presso l'Università degli Studi di Padova in Oncologia Clinica e Sperimentale e Immunologia, Padova, Italia.

Presente: Chirurgo Oncologo, Chirurgia dei Sarcomi e Farmacologia Molecolare presso Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, Italia.



#METOOLIPO

Precision medicine tools to advance management of liposarcoma patients.

Il liposarcoma dedifferenziato è un tumore raro per il quale sono disponibili poche opzioni terapeutiche oltre all'intervento chirurgico, dopo il quale circa la metà dei pazienti sviluppa una recidiva di malattia. Il nostro progetto si propone di migliorare la conoscenza intorno a questi tumori, da un lato per comprendere meglio la prognosi dei pazienti e dall'altro per identificare caratteristiche molecolari da sfruttare come target terapeutici. Analizzeremo le caratteristiche radiologiche attraverso la radiomica e molecolari attraverso tecniche di sequenziamento di nuova generazione. I target terapeutici identificati saranno testati con farmaci esistenti ed innovativi grazie al supporto di modelli cellulari ed animali derivati dagli stessi tumori umani studiati in questo progetto. I risultati ottenuti permetteranno di identificare nuovi trattamenti basati sulle caratteristiche morfologiche e molecolari dei liposarcomi per essere poi utilizzati in futuri studi clinici.

Dedifferentiated liposarcoma is a rare cancer with limited therapeutic options. Currently, surgical resection is the standard treatment and approximately half of patients develop a recurrence after surgery. This study aimed at improving knowledge around this rare tumour type with the final goal of indentifying determinants of patient prognosis and molecular characteristics that can be exploited as therapeutic targets. We will analyse radiological characteristics of tumour images through radiomics analysis and also molecular features exploiting approaches of next generation sequencing. Molecular characteristics that work as therapeutic targets will be used to test currently available and innovative anti-cancer agents. Cellular and animal models will be extensively used to test these therapeutics. Findings from this study will allow the identification of new treatment strategies tailored on patient characteristics as well as morphological and molecular tumour features.

BANDO GIOVANI EARLY CAREER AWARD



NEOSREDY

Restoring neural oscillatory communication between dorsal and ventral visual streams in developmental dyslexia.



Luca Ronconi
IRCCS
Ospedale San Raffaele



TITOLI DI STUDIO E ALTRE ESPERIENZE

2010: Laurea magistrale in Neuroscienze e Riabilitazione Neuropsicologica, Facoltà di Psicologia, Università di Padova, Padova, Italia.

2011 - 2014: Dottorato di ricerca in Scienze Psicologiche, Dipartimento di Psicologia Generale, Università di Padova, Padova, Italia.

2014 - 2016: Assegnista di ricerca, Dipartimento di Psicologia Generale, Università di Padova, Padova, Italia.

2016 - 2019: Assegnista di ricerca, Centro Interdipartimentale Mente e Cervello (CIMEC), Università di Trento, Trento, Italia.

Presente: Ricercatore, Facoltà di Psicologia, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano e IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano, Italia.

La dislessia evolutiva (DE) è un disturbo multifattoriale che ostacola l'educazione di circa il 10% degli individui nelle diverse culture ed è associato sia a deficit uditivo-fonologici che visuo-attentivi. Questi ultimi sono stati collegati a disfunzioni della via visiva magnocellulare-dorsale (M-D), che ha un ruolo critico nel guidare estrazione della posizione di lettere e delle parole durante la lettura. Il gruppo di ricerca del P.I. ha recentemente dimostrato che l'attività cerebrale oscillatoria nella banda beta (15-30 Hz) è un meccanismo fondamentale per il corretto funzionamento della via M-D, e che l'applicazione di una stimolazione elettrica transcranica a corrente alternata (tACS) nella corteccia parietale ad una frequenza beta migliora la segmentazione delle lettere in condizioni di affollamento visivo, aprendo la strada a nuove tipologie di trattamenti per la DE. Nel presente progetto, testeremo l'efficacia della tACS parietale, combinata ad un training di lettura, in partecipanti adulti con DE, valutando i cambiamenti cerebrali indotti dal nuovo trattamento con tecniche psicofisiologiche.

Developmental dyslexia (DD) is a multifactorial disorder that hampers the education of about 10% of individuals across cultures and is associated with both phonological and visual deficits. The latter have been linked to dysfunctions of the magnocellular-dorsal (M-D) visual pathway, which plays a critical role in guiding the extraction of letters/words position during reading. The research group of the P.I. has recently shown that oscillatory brain activity in the beta band (15-30 Hz) is a fundamental mechanism for the functionality of the M-D pathway, and that the application of transcranial alternating current stimulation (tACS) in the parietal cortex within a beta frequency improves the segmentation of letters in conditions of visual crowding, paving the way for new types of treatments for DD. In the present project, we will test the efficacy of parietal tACS, combined with reading training, in adult participants with DD, evaluating brain changes induced by this new treatment with psychophysiological techniques.



BANDO GIOVANI EARLY CAREER AWARD



Isabella Russo

IRCCS
Centro San Giovanni di Dio
Fatebenefratelli



FATEBENEFRAPELLI

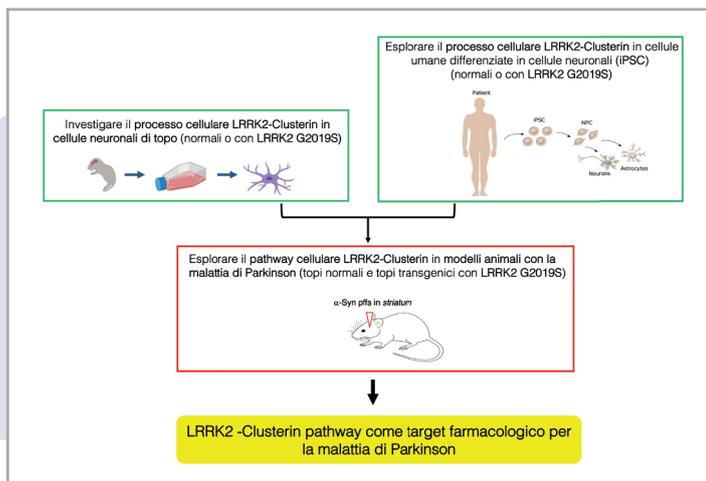
TITOLI DI STUDIO E ALTRE ESPERIENZE

2002-2007: Laurea in Biologia Università di Bari, Italia.

2007-2011: PhD in Genetica Molecolare applicata alle Scienze Mediche Università di Brescia, Italia.

2017 - presente: Ricercatore Università di Brescia, Italia.

2019 - presente: Ricercatore convenzionato IRCCS Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli, Brescia.



CLUINHFORPD

Exploring LRRK2-Clusterin pathway as a therapeutic strategy for Parkinson's disease.

La malattia di Parkinson (MP) è un disordine neurodegenerativo caratterizzato dalla morte di neuroni dopaminergici e dalla formazione di inclusioni proteiche, maggiormente composti da α -sinucleina (α -sin), nei neuroni sopravvissuti. Si pensa che la malattia sia causata dalla propagazione cellulare di aggregati di α -sin. Pertanto, la degradazione di aggregati di α -sin è un processo chiave per controllare la progressione della MP. In questo progetto esploreremo se le cellule gliali con la mutazione LRRK2 G2019S, mutazione più comune nei casi familiari e sporadici di Parkinson, riportano difetti nella degradazione di α -sin mediata dallo chaperone Clusterin, cui può essere la causa della propagazione delle forme tossiche di α -sin, della neurodegenerazione e delle alterazioni comportamentali osservati nei pazienti con MP. Di interesse, questo progetto ha lo scopo finale di investigare l'inibizione farmacologica del pathway cellulare LRRK2-Clusterin come strategia terapeutica per la MP.

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder characterized by the selective loss of dopaminergic neurons and the presence of protein inclusions, mainly composed of α -synuclein (α -syn), in surviving neurons. The progressive neuropathological damage seen in PD is thought to be related to the neuron-to-neuron propagation of α -syn aggregated species. Thus, clearance of extracellular aggregated α -syn, mediated by glial cells and chaperones, is a key process to control α -syn propagation and PD progression. In this project, we will investigate if astrocytes carrying LRRK2 G2019S, the most common mutation of familiar and sporadic PD, display defects in clearance of α -syn mediated by the chaperone Clusterin, which could be the cause of an exacerbation α -syn propagation, neurodegeneration and behavioral abnormalities observed in LRRK2 G2019S-PD patients. Interestingly, we will explore LRRK2-Clusterin pharmacological inhibition as a therapeutic strategy to attenuate PD pathology.

BANDO GIOVANI EARLY CAREER AWARD



Mario Leonardo Squadrito
IRCCS
Ospedale San Raffaele



TITOLI DI STUDIO E ALTRE ESPERIENZE

2003 - 2008: Laurea magistrale in Biotecnologie Farmaceutiche, Università degli Studi di L'Aquila, Italia.

2009 - 2012: PhD in Biologia Cellulare e Molecolare, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano, Italia.

2012 - 2018: Post dottorato, École Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL), Svizzera.

Presente: Project Leader, Ospedale San Raffaele IRCCS, Telethon Institute for Gene Therapy (SR-TIGET), Milano, Italia.

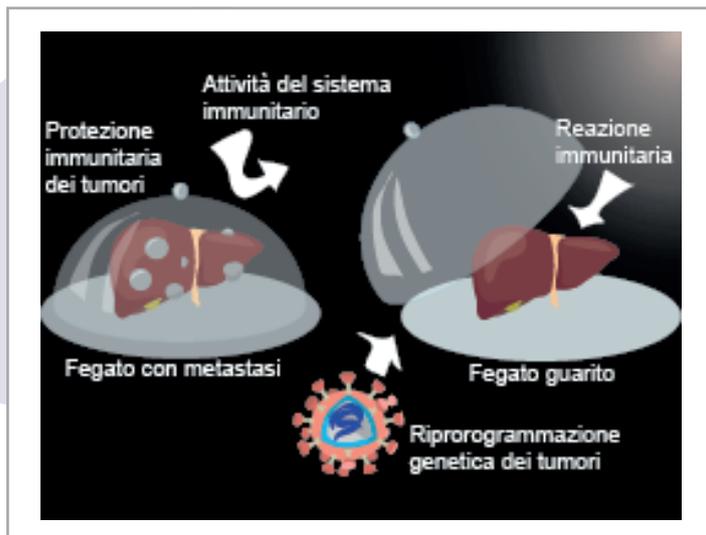


GENTOOCONTROL

Leveraging gene-based tools to control local and systemic circuits of tumor tolerance.

Le metastasi epatiche sono associate ad una prognosi sfavorevole e le terapie farmacologiche attuali sono inefficaci nella maggior parte dei casi. Le cellule tumorali che compongono le metastasi epatiche contengono antigeni, i quali hanno la potenzialità di innescare l'attivazione del sistema immunitario. Tuttavia, circuiti immunosoppressivi nel microambiente tumorale inibiscono eventuali risposte immunitarie, favorendo così la crescita e la progressione del tumore. Lo scopo di questo progetto è di usare strategie innovative di trasferimento genico per identificare nuovi meccanismi di inibizione del sistema immunitario e sviluppare un vaccino contro cellule cancerose la cui azione non venga inibita dai meccanismi tollerogenici tumorali.

Liver metastases are associated with a poor prognosis and current drug therapies are ineffective in most cases. Cancer cells within liver metastases contain antigens which have the potential to trigger the activation of the immune system. However, immunosuppressive circuits in the tumor microenvironment inhibit immune responses, thus promoting tumor growth and progression. The aim of this project is to identify new mechanisms of inhibition of the immune system in tumors and to use innovative gene transfer strategies to develop a vaccine against cancer cells whose action is not inhibited by the tolerogenic mechanisms of tumors.





Fondazione
Regionale
per la
Ricerca
Biomedica

Via Torquato Taramelli, 12
20124 Milano MI
02 6765 0166
www.frrb.it