



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell’Innovazione in Sanità

Fondi 5 per mille ANNO 2021
Rendiconto finale di spesa 1.282.004,72

Ente della Ricerca Sanitaria
Denominazione Ente: IRCCS Fondazione Casa Sollievo della Sofferenza
Codice fiscale: 00138660717
Sede legale: in San Giovanni Rotondo (FG), viale Cappuccini snc
Indirizzo di posta elettronica dell'ente: direzioneegenerale@operapadrepio.it

Titolo del progetto: Sviluppo di modelli preclinici di patologia: modelli cellulari / 5 per mille

Data di inizio progetto: 01/01/2022

Data di fine progetto: 31/12/2024

Fondi 5 per mille assegnati al progetto:
€ 384.601,42

VOCI DI SPESA	QUOTA FINANZIATA CON FONDI 5 PER MILLE
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	291.130,06
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)	4.128,12
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	67.340,64
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	22.002,60
Elaborazione dati	
Spese amministrative	
Altro (indicare quali)	
TOTALE	384.601,42

Il Responsabile del Progetto

Il Legale Rappresentante

Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell’Innovazione in Sanità

Fondi 5 per mille ANNO 2022-2024
Abstract ed elenco pubblicazioni scientifiche

Ente della Ricerca Sanitaria

Denominazione Ente: Fondazione IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza

Codice fiscale: 00138660717

Sede legale: Viale Cappuccini, 71013 San Giovanni Rotondo

Indirizzo di posta elettronica dell'ente: segreteria.scientifica@operapadrepio.it

Dati del rappresentante legale: Gino Gumirato

Titolo del progetto: Sviluppo di modelli preclinici di patologia: modelli cellulari

Abstract dei risultati ottenuti:

Il presente progetto si è proposto di sviluppare modelli cellulari di malattia, principalmente malattie neurologiche rare e neurodegenerative, mediante la produzione di cellule staminali pluripotenti indotte (iPS) a partire da fibroblasti o cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC) di pazienti. Nel triennio di riferimento (2022–2024), l’attività progettuale si è articolata nelle seguenti fasi principali: raccolta di biopsie cutanee e/o PBMC, riprogrammazione di queste cellule somatiche in iPS e successivo differenziamento in cellule staminali neurali.

Oltre agli obiettivi di *disease modeling*, il progetto mirava anche a creare una piattaforma sperimentale per la valutazione di molecole candidate in grado di revertire il fenotipo patologico a livello cellulare, costituendo la base per futuri studi di sviluppo di terapie farmacologiche mirate.

Prima del triennio 2022/2024 erano già state prodotte linee di iPSC per le seguenti malattie: Sindrome di Joubert, Sindrome di Smith-Magenis, Parkinson giovanile, Malattia di Huntington, Atrofia Dentato-Rubro-Pallido-Luisiana (DRPLA).

Nel triennio, il progetto ha conseguito importanti risultati sia nella comprensione dei meccanismi associati a malattie genetiche rare sia nella riprogrammazione di nuove linee da pazienti affetti da Charcot-Marie Tooth, da leucodistrofia ipomielinizzante di tipo 7 e da sclerosi laterale amiotrofica. In particolare, sono state riprogrammate nuove linee di iPSC a partire da fibroblasti o PBMC di questi pazienti, generando un insieme di modelli cellulari che amplia in modo sostanziale le risorse disponibili per studi funzionali.

Lo studio sui fibroblasti ottenuti dai pazienti affetti da Sindrome di Smith-Magenis ha messo in evidenza una problematica metabolica che non era conosciuta. Nel triennio, abbiamo riprogrammato altre due linee di fibroblasti di pazienti affetti da Sindrome di Smith-Magenis in cellule iPS, portando il totale a quattro linee, e prodotto tre linee di cellule staminali neurali. Questi modelli ci stanno permettendo sia di osservare il differenziamento neurale sia di approfondire le connessioni esistenti tra la problematica metabolica e la disabilità intellettiva che caratterizza i pazienti con questa sindrome. Tali

risultati contribuiscono a delineare nuovi possibili bersagli biologici per future strategie terapeutiche.

Per la Sindrome di Joubert, parallelamente allo studio di come si assembla e disassembla il cilio primario nei fibroblasti, a partire dalle iPS derivate dai fibroblasti di due pazienti, sono state prodotte le neurosfere con cui stiamo studiando il differenziamento neurale e il ruolo del cilio primario in questo processo. Questa attività ha permesso di disporre di un modello tridimensionale di sviluppo neurale strettamente pertinente alla patologia, utile per indagare in modo più aderente alla fisiopatologia umana i meccanismi legati alla funzione ciliare.

Nel progetto riguardante la Malattia di Huntington, nel triennio in oggetto abbiamo identificato un potenziale meccanismo che potrebbe spiegare l'insorgenza della malattia. Questo risultato rappresenta un avanzamento conoscitivo rilevante, che sarà oggetto di ulteriori validazioni funzionali e potrà orientare futuri studi preclinici.

Per la Malattia di Parkinson, abbiamo ottenuto nuove linee di fibroblasti da pazienti con varianti diverse del gene GBA. Queste linee serviranno per futuri studi volti a comprendere come tali varianti influenzano l'omeostasi cellulare. L'ampliamento di questo pannello di linee paziente-specifiche è funzionale alla definizione di correlazioni genotipo-fenotipo e alla possibile identificazione di marcatori cellulari utili alla stratificazione dei pazienti.

Tutti i modelli cellulari sviluppati saranno conservati e resi disponibili alla comunità scientifica internazionale per favorire la ricerca e il progresso verso nuove terapie mediante la loro messa a disposizione attraverso biobanche certificate o collaborazioni scientifiche, secondo le normative vigenti e le linee guida etico-regolatorie.

Prodotti della Ricerca (correlati al progetto):

Elenco pubblicazioni su riviste indicizzate

- 1) Investigating the Impact of the Parkinson's-Associated GBA1 E326K Mutation on β -Glucocerebrosidase Dimerization and Interactome Dynamics Through an In Silico Approach. Pietrafesa D, Casamassa A, Benassi B, Santoro M, Marano M, Consales C, Rosati J, Arcangeli C. Int J Mol Sci. 2024 Oct 24;25(21):11443. doi: 10.3390/ijms252111443. PMID: 39518995.
- 2) Generation of the CSSi020-A (14437) iPSC line from a patient carrying a copy number variation (CNV) in the 17p11.2 chromosome region. Giovenale AMG, Turco EM, Mazzoni M, Ferrone I, Torres B, Bernardini L, Vulcano E, Ferrari D, Onesimo R, D'Arrigo S, Zampino G, Pennuto M, De Luca A, Vescovi AL, Rosati J. Stem Cell Res. 2024 Dec;81:103544. doi: 10.1016/j.scr.2024.103544. Epub 2024 Sep 4. PMID: 39260069
- 3) Production of an induced pluripotent stem cell line CSSi018-A (14192) from a patient with hypomyelinating leukodystrophy 7 (HLD7) carrying biallelic variants of POLR3A (c.1802 T > A; c.4072G > A). Casamassa A, Rotundo G, Ceresoni C, Turco EM, Torrente I, Candido O, Nicita F, Tonduti D, Bertini E, Marano M, Ferrari D, Cereda C, Pennuto M, Vescovi AL, Carelli S, Rosati J. Stem Cell Res. 2024 Aug;78:103468. doi: 10.1016/j.scr.2024.103468. PMID: 38852424
- 4) Circadian profile, daytime activity, and the Parkinson's phenotype: A motion sensor pilot study with neurobiological underpinnings. Marano M, Rosati J, Magliozzi A, Casamassa A, Rappa A, Sergi G, Iannizzotto M, Yekutieli Z, Vescovi AL, Di Lazzaro V. Neurobiol Sleep Circadian Rhythms. 2023 Mar 26;14:100094. doi: 10.1016/j.nbscr.2023.100094. eCollection 2023 May. PMID: 37025301
- 5) Deepening the understanding of CNVs on chromosome 15q11-13 by using hiPSCs: An overview. Giovenale AMG, Ruotolo G, Soriano AA, Turco EM, Rotundo G, Casamassa A, D'Anzi A, Vescovi AL, Rosati J. Front Cell Dev Biol. 2023 Jan 6;10:1107881. doi: 10.3389/fcell.2022.1107881. eCollection 2022. PMID: 36684422

- 6) Generation of an induced pluripotent stem cell line CSSi015-A (9553), carrying a point mutation c.2915C > T in the human calcium sensing receptor (CasR) gene. Rotundo G, Turco EM, Ruotolo G, Torrente I, Candido O, Lopez G, Ferrari D, Caputi C, Mastrangelo M, Pisani F, Gelati M, Guarnieri V, Vescovi AL, Rosati J. Stem Cell Res. 2023 Mar;67:103023. doi: 10.1016/j.scr.2023.103023. Epub 2023 Jan 7. PMID: 36638628
- 7) Retinoic acid-induced 1 gene haploinsufficiency alters lipid metabolism and causes autophagy defects in Smith-Magenis syndrome. Turco EM, Giovenale AMG, Sireno L, Mazzoni M, Cammareri A, Marchioretto C, Goracci L, Di Veroli A, Marchesan E, D'Andrea D, Falconieri A, Torres B, Bernardini L, Magnifico MC, Paone A, Rinaldo S, Della Monica M, D'Arrigo S, Postorivo D, Nardone AM, Zampino G, Onesimo R, Leoni C, Caicci F, Raimondo D, Binda E, Trobiani L, De Jaco A, Tata AM, Ferrari D, Cutruzzolà F, Mazzoccoli G, Ziviani E, Pennuto M, Vescovi AL, Rosati J. Cell Death Dis. 2022 Nov 21;13(11):981. doi: 10.1038/s41419-022-05410-7. PMID: 36411275
- 8) Generation and characterization of CSSi016-A (9938) human pluripotent stem cell line carrying two biallelic variants in MTMR5/SBF1 gene resulting in a case of severe CMT4B3. Maria Turco E, Maria Giada Giovenale A, Rotundo G, Mazzoni M, Zanfardino P, Frezza K, Torrente I, Mary Carletti R, Damiani D, Santorelli FM, Luigi Vescovi A, Petruzzella V, Rosati J. Stem Cell Res. 2022 Dec;65:102946. doi: 10.1016/j.scr.2022.102946. Epub 2022 Oct 17. PMID: 36272304
- 9) Generation of an induced pluripotent stem cells line, CSSi014-A 9407, carrying the variant c.479C>T in the human iduronate 2-sulfatase (hIDS) gene. Casamassa A, Zanetti A, Ferrari D, Lombardi I, Galluzzi G, D'Avanzo F, Cipressa G, Bertozzi A, Torrente I, Vescovi AL, Tomanin R, Rosati J. Stem Cell Res. 2022 Aug;63:102846. doi: 10.1016/j.scr.2022.102846. Epub 2022 Jun 21. PMID: 35759972 Free article.
- 10) Production of CSSi013-A (9360) iPSC line from an asymptomatic subject carrying an heterozygous mutation in TDP-43 protein. D'Anzi A, Perciballi E, Ruotolo G, Ferrari D, Notaro A, Lombardi I, Gelati M, Frezza K, Bernardini L, Torrente I, De Luca A, La Bella V, Luigi Vescovi A, Rosati J. Stem Cell Res. 2022 Aug;63:102835. doi: 10.1016/j.scr.2022.102835. Epub 2022 Jun 6. PMID: 35714448
- 11) Characterization of the p.L145F and p.S135N Mutations in SOD1: Impact on the Metabolism of Fibroblasts Derived from Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients. Perciballi E, Bovio F, Rosati J, Arrigoni F, D'Anzi A, Lattante S, Gelati M, De Marchi F, Lombardi I, Ruotolo G, Forcella M, Mazzini L, D'Alfonso S, Corrado L, Sabatelli M, Conte A, De Gioia L, Martino S, Vescovi AL, Fusi P, Ferrari D. Antioxidants (Basel). 2022 Apr 22;11(5):815. doi: 10.3390/antiox11050815. PMID: 35624679
- 12) Generation and characterization of the CSSi021-A (15665) human induced pluripotent stem cell line from a Smith-Magenis syndrome patient with a heterozygous RAI1 mutation. Giovenale AMG, Turco EM, Ferrone I, Giacometti C, Tomaselli S, Vulcano E, Ferrari D, Candido O, Bernardini L, De Luca A, Trivieri N, Binda E, Onesimo R, D'Arrigo S, Zampino G, Pennuto M, Vescovi AL, Rosati JD. Stem Cell Res. 2025 Aug;86:103726. doi: 10.1016/j.scr.2025.103726. Epub 2025 Apr 26. PMID: 40311325

Data

Il Responsabile del Progetto

Il Legale Rappresentante

Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante

Firmato digitalmente da: Gino Gumirato

Data: 04/12/2025 14:12:06