



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

Fondi 5 per mille ANNO 2023 Rendiconto finale di spesa €
1.189.281,70 percepito in data 31.10.2024

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: direzionegenerale@operapadrepio.it
Dati del rappresentante legale: Gino Gumirato, nato a Camposampiero (PD) il 14/02/1965, codice fiscale GMRGNI65B14B563W

Titolo del progetto: Indice di danno genico e integrazione HPO-AI per la prioritizzazione delle varianti nel genoma umano / 5 per mille

Data di inizio progetto: 01/01/2025	Data di fine progetto: 31/12/2025
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 237.856,34	Costo complessivo del progetto (se co-finanziato): € 237.856,34

VOCI DI SPESA	COSTO COMPLESSIVO	QUOTA FINANZIATA CON FONDI 5X1000
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	121.610,45	121.610,45
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)	52.917,82	52.917,82
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	37.831,75	37.831,75
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	25.496,32	25.496,33
Elaborazione dati		
Spese amministrative		
Altro (indicare quali)		
TOTALE	237.856,34	237.856,35

Il Vice Direttore Scientifico **Firmato digitalmente da: Massimo Carella** Legale Rappresentante
Firmato digitalmente da: Massimo Carella
Data: 10/07/2026 13:00:25

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

Il Legale Rappresentante **Firmato digitalmente da: Gino Gumirato**
Firmato digitalmente da: Gino Gumirato
Data: 13/07/2026 09:49:43



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

Fondi 5 per mille ANNO 2025
Abstract ed elenco pubblicazioni scientifiche

Ente della Ricerca Sanitaria

Denominazione Ente: Fondazione IRCCS Casa Solievo della Sofferenza

Codice fiscale: 00138660717

Sede legale: Viale Cappuccini, 71013 San Giovanni Rotondo

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

Titolo del progetto: Indice di danno genico e integrazione HPO-AI per la prioritizzazione delle varianti nel genoma umano

Abstract dei risultati ottenuti:

Il progetto ha avuto come obiettivo la caratterizzazione di strumenti quantitativi per misurare la resilienza del genoma umano alle mutazioni, identificando le regioni, geniche e intergeniche, maggiormente suscettibili a perturbazioni funzionali causate da varie patologie, quantificandone allo stesso tempo la suscettibilità al danno.

La fragilità genomica viene studiata integrando molteplici fattori, tra cui la complessità delle sequenze e la presenza di regioni ripetitive; la pressione selettiva evolutiva e quindi il grado di conservazione e i tassi di mutazione delle regioni stesse; le caratteristiche strutturali e funzionali delle proteine codificate per comprendere la loro criticità all’interno di reti metaboliche; la presenza di paraloghi.

A tal proposito abbiamo sviluppato un indice di danno genico capace di integrare questi aspetti eterogenei in una singola metrica, che è poi stata successivamente inclusa in un framework scalabile. Successivamente, l’impiego di Large Language Model (LLM) addestrato su dati biomedici ha permesso di classificare dati fenotipici e patologici secondo l’ontologia HPO (Human Phenotype Ontology), a partire da qualsiasi forma di dato clinico non strutturato come note cliniche e referti, e integrare quindi tali istanze con i nostri indici di danno genico, per potenziare e rendere più accurata la prioritizzazione delle varianti.

Tale framework ha permesso di testare l’indice di danno genico su casi clinici provenienti dalla nostra pratica diagnostica, mostrando ottime prestazioni nella prioritizzazione delle varianti in più contesti patologici e consentendo di individuare con maggiore precisione, rispetto ad altri strumenti di analisi che abbiamo usato per una comparativa sistematica, le mutazioni potenzialmente responsabili delle patologie analizzate.

Abbiamo anche dimostrato, attraverso l’analisi delle varianti sinonime, che esse possono influenzare in modo sostanziale la stabilità delle proteine o la regolazione post-trascrizionale, contribuendo talvolta al fenotipo patologico e che quindi il loro impatto non va sottovalutato.

Inoltre, l’indice di danno applicato in maniera specifica ai 37 geni del DNA mitocondriale ha permesso di quantificare la stabilità e la vulnerabilità di alcune regioni di tale genoma,

contribuendo ad aprire nuove prospettive per la comprensione di patologie complesse, in cui le disfunzioni mitocondriali giocano un ruolo importante.

Prodotti della Ricerca (correlati al progetto):

Elenco pubblicazioni su riviste indicizzate

Pathogenic missense variants in SLC2A1 (GLUT1) misroute to lysosomes in endothelial cells: insights into molecular pathology of GLUT1 deficiency
doi: 10.21203/rs.3.rs-9246829/v1

Bi-allelic variants in FSD1L cause a neurodevelopmental disorder overlapping with L1 syndrome
doi: 10.1016/j.ajhg.2026.01.014

Transcriptional Control of Hepatocellular Carcinoma Cells Aggressiveness by AAV2/8-Mediated Delivery of Human Centenarian-Associated SIRT6 N308K/A313S
doi: 10.3390/cancers18050812

Inflammatory bowel disease (IBD) is associated with increased intestinal extrachromosomal circular DNA: an emerging biomarker for IBD type and activity
doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaf237

GDF-11, GDF-15, Jag-1, and leptin in neuronal-derived extracellular vesicles as aging-related biomarkers to identify individuals at risk of Alzheimer's dementia: A pilot study
doi: 10.1016/j.nbd.2026.107291

Global Prevalence of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia-Associated Variants Estimated by Analysis of Large-Scale Genomic Databases
doi: 10.1016/j.jtha.2025.12.025

Data

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 2023 Rendiconto finale di spesa
€ 1.189.281,70 percepito in data 31.10.2024

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: direzionegenerale@operapadrepio.it
Dati del rappresentante legale: Gino Gumirato, nato a Camposampiero (PD) il 14/02/1965, codice fiscale GMRGNI65B14B563W

Titolo del progetto: Tecnologie digitali innovative e modelli avanzati per l'analisi dei dati a supporto dei processi di cura / 5 per mille

Data di inizio progetto: 01/01/2025	Data di fine progetto: 31/12/2025
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 237.856,34	Costo complessivo del progetto (se co-finanziato): € 237.856,34

VOCI DI SPESA	COSTO COMPLESSIVO	QUOTA FINANZIATA CON FONDI 5X1000
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	140.881,82	140.881,82
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)	36.316,80	36.316,80
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	37.418,75	37.418.75
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	23.238,97	23.238,97
Elaborazione dati		
Spese amministrative		
Altro (indicare quali)		
TOTALE	237.856,34	237.856,34

Il Vice Direttore Scientifico

Il Legale Rappresentante

Firmato digitalmente da: Massimo Carella
Data: 10/07/2026 13:01:08

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

Firmato digitalmente da: Gino
Il Legale Rappresentante
Gumirato
Data: 13/07/2026 09:49:44



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

Fondi 5 per mille ANNO 2025

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: Tecnologie digitali innovative e modelli avanzati per l'analisi dei dati a supporto dei processi di cura

Abstract dei risultati ottenuti:

Nell'ambito del progetto sono stati progettati e sviluppati una serie di casi di studio volti a valutare il potenziale di tecnologie di realtà virtuale e di robotica sociale nel promuovere l'invecchiamento attivo. Le linee di intervento hanno riguardato tre ambiti: potenziamento cognitivo, gestione della sofferenza psicologica e supporto alle attività quotidiane. L'analisi dei dati raccolti nelle sperimentazioni effettuate hanno evidenziato una generale buona accettabilità delle soluzioni proposte con risultati preliminari di beneficio per il paziente. Nello studio sul potenziamento cognitivo sono emerse una sostanziale stabilità delle funzioni cognitive e una tendenza alla riduzione della sintomatologia depressiva, con valutazioni positive di usabilità di un sistema basato su tablet e robot sociale. Lo studio sulla sofferenza psicologica, che ha integrato un protocollo ACT (Acceptance and Commitment Therapy) supportato da realtà virtuale, ha mostrato buona accettazione da parte degli utenti e indicazioni preliminari di possibile efficacia, pur evidenziando criticità legate alla facilità d'uso dei dispositivi di realtà immersiva. Infine, nello studio dedicato alle attività quotidiane sono stati osservati segnali di miglioramento in alcune dimensioni cognitive, nella sintomatologia depressiva e nelle attività strumentali della vita quotidiana, con una preferenza degli utenti per le applicazioni su PC rispetto a quelle con visore, percepito come più innovativo e stimolante ma anche più complesso da utilizzare. In generale, i risultati supportano la fattibilità e l'accettabilità dell'impiego di tecnologie immersive e robotiche nella popolazione anziana, pur richiedendo ulteriori evidenze su campioni di più elevata numerosità per confermarne l'efficacia dal punto di vista clinico. Relativamente alle tecnologie robotiche, è stato inoltre sviluppato un protocollo sperimentale che prevede l'uso di un prototipo di esoscheletro robotico indossabile per il recupero funzionale dell'arto superiore in pazienti con esiti di ictus ischemico. Lo studio si articola in due fasi: una prima fase dedicata alla verifica di sicurezza, usabilità e accettabilità e una seconda fase costituita da uno studio clinico randomizzato volto a confrontare l'efficacia della riabilitazione assistita dall'esoscheletro robotico nel migliorare

il recupero motorio dell'arto superiore rispetto al trattamento convenzionale. L'iniziativa si inserisce nel contesto della crescente ricerca su tecnologie robotiche indossabili più leggere, adattive ed utilizzabili in contesti clinici reali per favorire percorsi riabilitativi maggiormente personalizzati.

Un altro settore di attività ha invece riguardato l'esplorazione dei fattori che influenzano l'adozione e il mantenimento di tecnologie digitali nella popolazione anziana, considerando sia gli aspetti funzionali sia quelli emotivi dell'interazione tra gli esseri umani e le tecnologie digitali. È stato analizzato il ruolo della formazione nell'utilizzo di ecosistemi di monitoraggio domiciliare, evidenziando come età, livello di istruzione, competenze digitali e percezione di solitudine influenzino significativamente l'efficacia del training e, indirettamente, la percezione di usabilità delle tecnologie. Nel complesso, i risultati evidenziano come l'affermazione di tecnologie digitali per l'invecchiamento attivo non dipenda esclusivamente dalle caratteristiche tecniche delle soluzioni adottate, ma richieda approcci che integrino formazione personalizzata, supporto continuo e attenzione ai bisogni emotivi e relazionali degli utenti, al fine di favorire adozione sostenibile ed utilizzo efficace nel lungo termine.

In un altro studio è stato inoltre esplorato il potenziale dei Large Language Models (LLM) come tool di supporto alla comunicazione medico-paziente. L'obiettivo dell'attività è stata quella di verificare l'applicabilità di un approccio di prompt engineering strutturato basato sulla metodologia COSTAR per migliorare la capacità degli LLM di assistere il neurologo nella comunicazione con pazienti affetti da sclerosi multipla. Prompt strutturati, arricchiti con informazioni sul profilo psicologico del paziente e integrati con linee guida cliniche opportunamente riformattate, hanno prodotto risposte percepite dai professionisti neurologi come più complete, contestualizzate ed empatiche.

È stata infine effettuata una attività di raccolta/standardizzazione di dati demografici e clinici di pazienti ospedalizzati con il fine di sviluppare un algoritmo di Intelligenza Artificiale in grado di quantificare il livello di rischio di sviluppo di episodi di crisi renale acuta durante il ricovero. Si segnala infine lo svolgimento di attività propedeutiche allo sviluppo di un sistema di intelligenza artificiale per la generazione automatica di bozze di lettere di dimissione ospedaliera a partire dai dati strutturati presenti sul sistema informativo sanitario aziendale.

Prodotti della Ricerca (correlati al progetto):

Elenco pubblicazioni su riviste indicizzate

- Fiorini L, Pani J, Rovini E, Delgado MVB, Pérez-Martos S, Russo S, Lorusso L, Iannaccone G, D'Onofrio G, Giuliani F. Investigating the impact of sociodemographic factors on training efficacy and its correlation with technology usability in older adults: Lessons learned in Italian and Murcian pilots. *Int J Med Inform.* 2025;202:105973.
- Maccaro A, Giuliani F, Ricciardi F, Lorusso L, Fico G, Pecchia L. La vulnerabilità dell'anziano. Note sull'accettabilità delle tecnologie biomediche a partire dal progetto Gatekeeper. In: *Vulnerabili. Questioni giuridiche, dilemmi bioetici.* 2025:145–156.
- Fiorini L, Pani J, Rovini E, Calamida N, Toccafondi L, Giuliani F, Russo S, Iannaccone G, Lorusso L, D'Onofrio G. Evaluating the interplay between emotional impact and usability of a technology-based socialization service in aged care: An Italian and Portuguese user study. *Int J Med Inform.* 2025;200:105913.
- Giuliani F, Cappucci O, De Gennaro C, Ricciardi F, Russo S, Copetti M, Crociani P, Pugliatti M, Leone M. Ricerca di strategie ottimali di prompting di un LLM per fornire un supporto efficace al dialogo medico-paziente. *Recenti Prog Med.* 2025;116(10):569.
- Montomoli J, Iannaccone S, Russo S, Coletta A, Cappucci O, Folla M, Placidi V,

Frontoni E, Giuliani F. MedWriter: progettazione di un sistema di intelligenza artificiale per la generazione automatizzata di lettera di dimissione ospedaliera o trasferimento. *Recenti Prog Med.* 2025;116(10):581.

- Cappucci O, De Gennaro C, Pugliatti M, Crociani P, Giuliani F. Improving Physician Communication Effectiveness Using Tailored LLM Prompts. In: *Global Healthcare Transformation in the Era of Artificial Intelligence and Informatics.* 2025:9–10.
- Pani J, Fiorini L, Rovini E, Giuliani F, Lorusso L, Russo S, Fernandes ACN, De Oliveira AG, Pitarma E, Rodrigues Â. Identifying and evaluating factors influencing technology adoption: A multi-pilot study within the Pharaon project. *Int J Med Inform.* 2025:106179.

Data

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 2023 Rendiconto finale di spesa
€ 1.189.281,70 percepito in data 31.10.2024

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: direzionegenerale@operapadrepio.it
Dati del rappresentante legale: Gino Gumirato, nato a Camposampiero (PD) il 14/02/1965, codice fiscale GMRGNI65B14B563W

Titolo del progetto: Modelli animali preclinici singenici e PDX per lo studio delle neoplasie e la medicina di precisione / 5 per mille

Data di inizio progetto: 01/01/2025	Data di fine progetto: 31/12/2025
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 356.784,51	Costo complessivo del progetto (se co-finanziato): € 356.784,51

VOCI DI SPESA	COSTO COMPLESSIVO	QUOTA FINANZIATA CON FONDI 5X1000
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	222.319,60	222.319,60
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)	27.358,03	27.358,03
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	66.316,45	66.316,45
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	40.790,43	40.790,43
Elaborazione dati		
Spese amministrative		
Altro (indicare quali)		
TOTALE	356.784,51	356.784,51

Il Vice Direttore Scientifico

Il Legale Rappresentante

Firmato digitalmente da:

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

Massimo Carella

Data: 10/07/2026 13:02:55

Il Legale Rappresentante

Firmato digitalmente da: Gino
Gumirato

Data: 13/07/2026 09:49:45



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

Fondi 5 per mille ANNO 2025

Abstract ed elenco pubblicazioni scientifiche

Ente della Ricerca Sanitaria

Denominazione Ente: 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 animali

Abstract dei risultati ottenuti:

L’obiettivo principale di questo progetto è lo sviluppo e la caratterizzazione di modelli animali preclinici di patologie prevalentemente oncologiche al fine di: i) caratterizzare in vivo le dinamiche tumorali; ii) indagare l’influenza del microbiota intestinale nella progressione della neoplasia, nella risposta ai farmaci e di conseguenza nella sopravvivenza dell’animale stesso; iii) determinare l’effetto di trattamenti farmacologici in popolazioni tumorali con specifiche mutazioni genetiche; iv) valutare l’effetto di terapie mirate (medicina di precisione).

Nell’ambito delle ricerche oncologiche, quali il glioblastoma IDH1 wild-type, il tumore del colon-retto, del pancreas e della mammella, nonché una rara forma di leucemia (T-ALL) sono stati sviluppati modelli di studio in vivo. In particolare, sono stati creati modelli xenogenici mediante patient-derived xenografts (PDX) in animali immunocompromessi, attraverso l’inoculo di cellule per via sottocutanea, endovenosa e ortotopica in piena coerenza con le finalità del progetto.

In tale prospettiva, e nell’ambito della formazione continua del personale qualificato, l’allevamento di animali della specie *Mus musculus* ha fornito ai ricercatori parte degli animali necessari agli studi. È inoltre in fase avanzata la procedura di autorizzazione allo svolgimento di corsi pratici e il conseguente accreditamento ministeriale dell’Ente quale soggetto formatore.

In raccordo con le attività di sviluppo dei modelli in vivo, nel contesto delle ricerche dedicate ai tumori solidi, con particolare attenzione al glioblastoma multiforme (GBM), è in corso uno studio focalizzato sull’analisi del ruolo della disbiosi intestinale nei pazienti affetti da tumori cerebrali e da gliomi di alto grado. In questo contesto saranno analizzati campioni fecali di topi inoculati ortotopicamente con cellule staminali derivate da pazienti affetti da GBM appartenenti a differenti sottotipi, per verificare l’eventuale associazione tra profili microbici e comportamento tumorale, con l’obiettivo di definire una firma microbica peculiare del GBM da integrare con i dati trascrittomici. È in corso la sottomissione di un manoscritto scientifico nonché la richiesta di approvazione per lo svolgimento dello studio in vivo all’Istituto Superiore di Sanità.

In continuità con l’analisi del rapporto tra microbiota e progressione tumorale, nell’ambito del tumore del pancreas, dopo aver analizzato le differenze di composizione del microbiota intestinale in due sottogruppi di pazienti caratterizzati da una breve o lunga sopravvivenza, sono stati

effettuati degli innovativi esperimenti di trapianto di microbiota fecale da pazienti affetti da cancro del pancreas, caratterizzati da maggiore o minore sopravvivenza, in un modello animale di cancro del pancreas, con lo scopo di indagare l'influenza del microbiota intestinale sull'andamento della malattia, sulla risposta alla chemioterapia e sulla sopravvivenza dell'animale stesso. Sono stati individuati due nuovi batteri associati a un aumento del rischio di mortalità nei pazienti con cancro del pancreas; inoltre, è stato dimostrato che il microbiota intestinale influenza la sopravvivenza anche nel modello sperimentale animale.

Accanto agli studi sui tumori solidi, il progetto ha incluso la leucemia linfoblastica acuta a cellule T (T-ALL), neoplasia ematologica aggressiva che origina dalla trasformazione maligna di progenitori linfocitari T bloccati in fasi precoci della differenziazione, una delle principali cause dell'insorgenza della malattia minima residua e della ricaduta clinica è la presenza di cellule staminali leucemiche (LSC), una sottopopolazione eterogenea e altamente plastica dotata di capacità autorinnovativa, quiescenza e resistenza ai farmaci. L'attività in vivo ha rappresentato un elemento centrale per validare i risultati ottenuti mediante approcci trascrittomici, funzionali e immunofenotipici in vitro. In particolare, modelli xenotrapiantati in topi immunocompromessi (principalmente del ceppo NSG) sono stati utilizzati per valutare il ruolo di specifiche vie oncogeniche, recettori di superficie e microRNA nella progressione di popolazioni leucemiche umane arricchite in LSC. Per la generazione di modelli xenograft (PDX), le cellule leucemiche derivate da pazienti affetti da T-ALL sono state purificate direttamente da sangue periferico o midollo osseo e successivamente inoculate senza alcuna espansione preliminare, consentendo di riprodurre fedelmente l'eterogeneità e l'aggressività della malattia umana. L'analisi dei modelli murini ha confermato il ruolo di segnali intracellulari, incluse le vie mediate da NOTCH1 e β -catenina, nel sostenere la crescita leucemica, promuovere la chemioresistenza e mantenere compartimenti staminali leucemici. I risultati ottenuti in vivo supportano l'identificazione di nuovi target terapeutici e forniscono una base solida per lo sviluppo di strategie immunoterapiche avanzate, incluse piattaforme CAR-T dirette contro marcatori cellulari selettivi, la cui efficacia sarà ulteriormente valutata in combinazione con trattamenti antitumorali convenzionali.

Un ulteriore filone ha riguardato il carcinoma della mammella, con l'obiettivo di valutare il ruolo funzionale dei miR-3613-5p e miR-3916 nella crescita del tumore primario e nella disseminazione metastatica. Dopo un esperimento pilota su 9 topi immunodeficienti B-NDG inoculati con cellule MDA-MB-231, sono stati condotti studi su 20 animali utilizzando cloni stabili over-esprimenti miR-3613-5p o miR-3916 e controlli a vettore vuoto. I campioni tumorali e gli organi target sono stati raccolti e processati per analisi istologiche; i risultati preliminari hanno evidenziato differenze nella sopravvivenza mediana, nel volume tumorale e nel carico metastatico polmonare ed epatico tra i gruppi sperimentali, suggerendo un possibile contributo differenziale dei due miRNA alla progressione e alla disseminazione della malattia. Le attività successive prevedono il confronto sistematico tra evidenze macroscopiche e microscopiche e analisi immunoistochimiche per confermare l'origine umana del tessuto tumorale e caratterizzare marcatori specifici del carcinoma mammario.

Prodotti della Ricerca (correlati al progetto):

Elenco pubblicazioni su riviste indicizzate

1: Fontana A, Barbano R, Pasculli B, Mazza T, Palumbo O, **Binda E**, Trivieri N, Mencarelli G, Laurenzana I, Lamorte D, De Luca L, Caivano A, Biagini T, Rendina M, Lo Mele A, Prencipe G, Bravaccini S, Murgio R, Ciuffreda L, Morriti M, Valori VM, Di Lisa FS, Vici P, Castelveter M, Carella M, Graziano P, Maiello E, Copetti M, Esteller M, **Parrella P**. Development of a microRNA-based prognostic model for accurate prediction of distant metastasis in breast cancer patients. *Breast Cancer Res.* 2025 Sep 29;27(1):170. doi: 10.1186/s13058-025-02124-4. PMID: 41024243; PMCID: PMC12482499.

2: Tamiro, F., Padovano, C., De Santis, E., Di Iasio, S., Sansico, D. F., Canistro, V., Colucci, M.,

Di Nunzio, C., Bruno, G., Doshi, K., Totaro, A., Gu, E., Santodirocco, M., Weng, A. P., & **Giambra, V.** (2025). NOTCH1 dimeric signaling is essential for T-cell leukemogenesis and leukemia maintenance. *Blood*, 145(24), 2887–2902. <https://doi.org/10.1182/blood.2024027020>

3: Tozzi M, Fiore A, Travaglione S, Marcon F, Rainaldi G, Germinario EAP, Laterza I, Donati S, Macchia D, Spada M, Leoni O, Quattrini MC, Pietraforte D, Tomasoni S, Torrigiani F, Verin R, Matarrese P, Gambardella L, Spadaro F, Carollo M, Pietrantonì A, Carlini F, Panebianco C, **Pazienza V**, Colella F, Lucchetti D, Sgambato A, Sistigu A, Moschella F, Guidotti M, Vincentini O, Maroccia Z, Biffoni M, De Angelis R, Bracci L, Fabbri A. E. Coli cytotoxic necrotizing factor-1 promotes colorectal carcinogenesis by causing oxidative stress, DNA damage and intestinal permeability alteration. *J Exp Clin Cancer Res.* 2025 Jan 29;44(1):29. doi: 10.1186/s13046-024-03271-w.

Data

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 2023 Rendiconto finale di spesa
€ 1.189.281,70 percepito in data 31.10.2024

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: direzione generale@operapadrepio.it
Dati del rappresentante legale: Gino Gumirato, nato a Camposampiero (PD) il 14/02/1965, codice fiscale GMRGNI65B14B563W

Titolo del progetto: Modelli cellulari iPS-derivati per lo studio funzionale e farmacologico di malattie neurologiche rare e neurodegenerative / 5 per mille

Data di inizio progetto: 01/01/2025	Data di fine progetto: 31/12/2025
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 356.784,51	Costo complessivo del progetto (se co-finanziato): € 356.784,51

VOCI DI SPESA	COSTO COMPLESSIVO	QUOTA FINANZIATA CON FONDI 5X1000
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	270.073,61	270.073,61
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)	3.829,55	3.829,55
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	62.470,12	62.470,12
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	20.411,23	20.411,23
Elaborazione dati		
Spese amministrative		
Altro (indicare quali)		
TOTALE	356.784,51	356.784,51

Il Vice Direttore Scientifico

Il Legale Rappresentante

Firmato digitalmente da: Massimo
Carella
Data: 10/07/2026 13:03:40

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

Il Legale Rappresentante

Firmato digitalmente da: Gino
Gumirato
Data: 13/07/2026 09:49:47



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

Fondi 5 per mille ANNO 2025

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: Modelli cellulari iPS-derivati per lo studio funzionale e farmacologico di malattie neurologiche rare e neurodegenerative

Abstract dei risultati ottenuti:

Il progetto è finalizzato allo sviluppo di modelli cellulari di malattia per lo studio di patologie neurologiche rare e neurodegenerative, mediante la generazione di cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC) a partire da fibroblasti o PBMC di pazienti. Le iPSC ottenute vengono successivamente differenziate in cellule staminali neurali, motoneuroni e/o organoidi cerebrali, al fine di riprodurre in vitro i meccanismi patogenetici delle diverse condizioni cliniche.

Il progetto ha prodotto risultati significativi per la comprensione dei meccanismi associati a malattie genetiche rare.

In particolare, sono state riprogrammate due linee di fibroblasti: la prima caratterizzata da mutazioni nel gene MLC1 — c.250C>T e c.894+1G>T — associate alla leucoencefalopatia megalencefalica; la seconda caratterizzata dalla mutazione R116P nel gene HSPB3, responsabile della neuropatia motoria ereditaria distale di tipo 2C. Su quest'ultima linea è stato avviato un approccio di genome editing finalizzato alla correzione della mutazione e all'ottenimento di una linea isogenica di controllo. Il passo successivo consisterà nella produzione di motoneuroni.

L'attività si è inoltre focalizzata sulla riprogrammazione di fibroblasti ottenuti da pazienti affetti da sclerosi laterale amiotrofica. Sono state generate linee di cellule staminali pluripotenti indotte recanti le seguenti alterazioni: mutazione p.G294V nella proteina TDP43, mutazione p.P525L nella proteina FUS e una linea derivata da un caso sporadico. Tali linee sono state indirizzate verso due differenti percorsi di differenziamento: motoneuroni, per lo studio della giunzione neuromuscolare, e cellule staminali neurali, funzionali allo studio dello sviluppo del sistema nervoso. Il confronto tra linee derivate da pazienti affetti dalla stessa patologia, ma con differenti background genetici, permetterà di distinguere i meccanismi comuni da quelli specificamente correlati alla singola mutazione genetica.

Nell'ambito del progetto sulla malattia di Huntington, il manoscritto prodotto è stato

sottoposto a revisione e, a seguito delle osservazioni ricevute, sono stati condotti ulteriori esperimenti di validazione mediante Chromatin Immunoprecipitation, che hanno rafforzato i risultati già ottenuti. Il lavoro è stato quindi accettato per la pubblicazione.

Parallelamente, è stato completato lo studio sui fibroblasti derivati da pazienti affetti da sindrome di Joubert. Il relativo manoscritto è stato sottomesso ed è attualmente in fase di revisione.

Infine, nell'ambito dello studio sulla leucodistrofia 4H, a partire da due linee di iPSC sono state generate neurosfere, la cui caratterizzazione fenotipica e molecolare è attualmente in corso.

Prodotti della Ricerca (correlati al progetto):

Elenco pubblicazioni su riviste indicizzate

- 1) Generation and characterization of a patient-derived iPSC line, CSSi022-A (15666), with a pathogenic MFN2 mutation causing Charcot-Marie-Tooth disease type 2A. Giovenale AMG, Ferrone I, Tomaselli S, Mazzoni M, Ruotolo G, Turco EM, Torres B, De Luca A, Zanfardino P, Vulcano E, Ferrari D, Damiani D, Santorelli FM, Pennuto M, Vescovi AL, Petruzzella V, Rosati J. Stem Cell Res. 2025 Oct;88:103817. doi: 10.1016/j.scr.2025.103817. PMID: 40886547
- 2) Safety and efficacy evaluation of intracerebroventricular human neural stem cell transplantation in SOD1 mice as a novel approach for ALS. Lombardi I, Ferrero C, Vulcano E, Rasà DM, Gelati M, Pastor D, Carletti RM, de la Morena S, Profico DC, Longobardi S, Lazzarino E, Perciballi E, Rosati JD, Martinez S, Vercelli A, Vescovi AL, Boido M, Ferrari D. J Transl Med. 2025 May 9;23(1):529. doi: 10.1186/s12967-025-06529-9. PMID: 40346540
- 3) 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. PMID: 40311325
- 4) Mitochondrial and energy metabolism dysfunctions are hallmarks of TDP-43G376D fibroblasts from members of an Amyotrophic Lateral Sclerosis family. Perciballi E, Bovio F, Ferro S, Forcella M, Rosati J, Carletti RM, D'Anzi A, Gelati M, La Bella V, Innocenti M, Spataro R, Pecoraro M, Lombardi I, Vulcano E, Ruotolo G, Mercurio S, Sabatelli M, Lattante S, Malm T, Ohtonen S, Vescovi AL, Fusi P, Ferrari D. Cell Death Dis. 2025 Apr 10;16(1):272. doi: 10.1038/s41419-025-07584-2. PMID: 40210682

Data 24/06/2026

Il Responsabile del Progetto

Il Legale Rappresentante

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

Il Legale Rappresentante