



FONDAZIONE TELETHON: I TRE PROGETTI FINANZIATI DA ERC, EUROPEAN RESEARCH COUNCIL

Titolo progetto: *“Resolve-XAS: Addressing Unknowns and Unmet Needs of VEXAS Syndrome by Multiomics Clonal Tracking and Targeted Gene Editing”*

Ricercatore: Samuele Ferrari, Sr-Tiget

Abstract progetto: Le cellule staminali ematopoietiche si trovano nel midollo osseo e, per tutto il corso della vita dell'individuo, danno origine ai diversi tipi di cellule del sangue necessarie al funzionamento dell'organismo. Con l'avanzare dell'età, queste cellule vanno incontro spontaneamente a modifiche, o mutazioni, nel loro DNA che, spesso, possono conferire la capacità di moltiplicarsi a discapito delle altre. Questo squilibrio, che in gergo è definito “ematopoiesi clonale”, può contribuire allo sviluppo di diverse malattie, tra cui il cancro e l'infiammazione cronica, condizioni che spesso si associano all'invecchiamento. L'ematopoiesi clonale rappresenta quindi un processo importante su cui agire per migliorare la salute nella popolazione anziana. Tra queste condizioni, la sindrome VEXAS è stata descritta solo di recente: si manifesta in età avanzata con infiammazione a carico di diversi organi e molti altri sintomi gravi. Ad oggi, non si sa molto di come questa sindrome si sviluppi e quali meccanismi ne siano alla base. Purtroppo, i trattamenti attualmente disponibili non sono molto efficaci e la prognosi di questi pazienti non è buona.

L'obiettivo del progetto di Samuele Ferrari è quello di migliorare la conoscenza sulla sindrome VEXAS. A partire da campioni di sangue prelevati dai pazienti, studierà sia l'assetto genetico che il comportamento delle cellule, per capire come le cellule mutate crescono e si riproducono nel tempo. Inoltre, metterà a punto dei modelli sperimentali della sindrome grazie all'ultima versione delle “forbici molecolari” che consentono di ingegnerizzare il DNA umano, e di introdurre le stesse mutazioni riscontrate nei pazienti all'interno di cellule staminali ematopoietiche umane. Osservando queste cellule, sarà possibile capire meglio come crescono e provocano infiammazione. Inoltre, Samuele Ferrari proverà a valutare se si possa prevenire o alleviare i sintomi della sindrome grazie alla correzione delle mutazioni nel DNA. Infine, una delle ambizioni di questo progetto è rivoluzionare la comprensione e il trattamento delle malattie del sangue legate all'invecchiamento, attraverso approcci innovativi mirati a correggerne la causa.

Titolo progetto: *“NextGeneTx: Next generation versatile and effective AAV-mediated large gene delivery”*

Ricercatore: Ivana Trapani, Tigem

Abstract progetto: Nonostante sei prodotti sul mercato e decine in fase avanzata di sperimentazione clinica, la terapia genica in vivo con vettori derivati da virus adeno-associati (AAV), virus che sono resi innocui da opportune modifiche e che sono in grado di trasportare materiale genetico, presenta ancora alcune limitazioni. La principale riguarda le grandi dimensioni di alcuni geni coinvolti in diverse patologie umane, dimensioni incompatibili con questa tecnologia di trasporto. Per ovviare a questo problema, è stata sviluppata una strategia che consente di “spezzare” i geni in più frammenti, di dimensioni compatibili con la capacità di trasporto dei vettori e che sono tradotti in frammenti della proteina terapeutica desiderata. Sfruttando poi le proprietà di alcuni piccoli frammenti proteici chiamati inteine, inseriti in maniera funzionale nel “disegno” della proteina terapeutica e che fungono da “istruzioni” per il ricongiungimento dei diversi frammenti, viene resa possibile la ricostituzione della proteina all'interno della cellula bersaglio del vettore, garantendo così la sua efficacia terapeutica. Tuttavia, nonostante siano molto utilizzate in ambito sperimentale, le inteine presentano ancora diversi limiti per l'applicazione nell'uomo: scarsa efficienza nel

ricostituire la proteina completa in alcune applicazioni, complessità nel disegno e la possibile produzione di prodotti di scarto indesiderati e potenzialmente pericolosi. L'obiettivo del progetto di Ivana Trapani è quello di provare a superare questi limiti, così da ampliare il campo di applicazione delle inteine. Per farlo, saranno utilizzate tecnologie all'avanguardia quali inteine ingegnerizzate per migliorarne l'efficienza e la flessibilità nel disegno, modulazione del traffico intracellulare dei frammenti di proteine contenenti inteine per aumentare l'efficienza e l'accuratezza della ricostituzione della proteina completa. Saranno sviluppate strategie per ridurre la produzione di prodotti di scarto indesiderati, sarà valutata la rilevanza terapeutica delle nuove inteine sia nella terapia genica che nell'editing genetico in organoidi di retina umana e modelli animali di retinopatie. I risultati permetteranno di ottenere una nuova generazione di vettori AAV più sicuri, efficaci e flessibili per trasferire geni di grosse dimensioni, aumentando così il numero di malattie e di pazienti che potranno beneficiare della terapia genica in vivo.

Titolo progetto: *“eHSCT: Harnessing Hematopoietic Stem Cell Breakthroughs to Pioneer Advances in Transplantation Therapies”*

Ricercatore: Attya Omer, Sr-Tiget

Abstract progetto: Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche è un intervento terapeutico che ha rivoluzionato la cura di gravi malattie del sangue e del sistema immunitario. Consiste nell'infusione nel paziente di cellule staminali sane, che lo rende così in grado di produrre nuove cellule del sangue e di guarire dalla malattia. Per quanto efficace, l'applicazione del trapianto di cellule staminali del sangue è ancora limitata ai casi più gravi, a causa degli importanti rischi associati.

Tra i principali fattori che limitano la fattibilità del trapianto ci sono:

- **Mobilizzazione inefficiente:** per raccogliere abbastanza cellule staminali funzionanti, i pazienti o i donatori vengono sottoposti a un trattamento che favorisce il trasferimento delle cellule staminali ematopoietiche dal midollo osseo al circolo sanguigno. Questo processo, chiamato mobilizzazione, può risultare inefficiente, rendendo così difficile ottenere la quantità di cellule necessaria.
- **Scarso attecchimento:** una volta infuse nel circolo sanguigno, le cellule staminali ematopoietiche sane hanno bisogno di raggiungere il midollo osseo per attecchire e crescere. Tuttavia, soltanto una piccola percentuale di cellule ci riesce: questo risulta in una produzione insufficiente di cellule del sangue.
- **Tossicità della chemioterapia:** prima che le cellule staminali ematopoietiche sane possano trovare posto nel midollo osseo, le cellule pre-esistenti vanno eliminate. Per fare questo, vengono somministrati sempre farmaci chemioterapici aspecifici che possono danneggiare diversi organi, compromettendo così la salute futura del paziente.

L'obiettivo del progetto di Attya Omer è trovare delle soluzioni a queste limitazioni, rendendo così il trapianto di cellule staminali ematopoietiche un trattamento più sicuro ed efficace, applicabile a un numero maggiore di malattie. Per farlo seguiremo due strade:

- **Comprendere meglio il comportamento delle cellule staminali,** studiando i fattori chiave che aiutano le cellule sane ad attecchire nel midollo osseo del paziente, attraverso l'utilizzo di tecniche avanzate di analisi, per scoprire nuove strategie per favorire la loro mobilizzazione e attecchimento.
- **Sviluppare trattamenti più sicuri per far posto nel midollo osseo alle nuove cellule:** disegnare un nuovo approccio per preparare il midollo a ricevere le nuove cellule senza ricorrere a farmaci



chemioterapici tossici. Grazie a una migliore conoscenza dei meccanismi con cui le cellule staminali lasciano la loro sede midollare, si potrà rendere il processo più sicuro ed efficiente.