



CENTRO CLINICO
Nemo
NEUROMUSCULAR OMNICENTRE

Rendicontazione attività Centro Clinico NEMO sviluppata grazie al sostegno dell'associazione non-profit SLANCIAMOCI periodo 2010-2016

L'interazione tra il Centro Clinico NEMO e l'Associazione non-profit SLANCIAMOCI nel corso di questi anni ha consentito la conduzione di progettualità mirate a comprendere uno degli aspetti più dibattuti sulla SLA quali la comprensione del ruolo dei fattori genetici nello scatenare o modificare la patologia. Tale attività è stata coordinata dal dott. Christian Lunetta, neurologo del Centro Clinico Nemo.

Nel **2010** in occasione della SERATA CAFE' ATLANTIQUE è stata effettuata a favore del Centro Clinico NEMO una donazione pari a €14.000,00.

Tale somma è stata utilizzata per un contratto a progetto di €7.000 a beneficio di una biotecnologa (Dr.ssa Francesca Avemaria) dedicata agli studi genetici sulla SLA.

Residuo della donazione per il 2010 pari a €7.000.

Nel **2011** in occasione della SERATA ROCK ALCATRAZ è stata effettuata a favore del Centro Clinico NEMO una donazione pari a €25.000,00 che sommati al residuo 2010 consentiva al Centro di disporre di una somma di €32.000,00.

Tali fondi sono stati destinati per:

- Contratto a progetto per una biotecnologa dedicata (Dr.ssa Francesca Avemaria) di €12.800,00
- Acquisto materiali di consumo per indagini genetiche di €16.265,31

Residuo dei fondi 2011 pari a €2.934,69

Nel **2012** in occasione della SERATA ROCK ALCATRAZ è stata effettuata a favore del Centro Clinico NEMO una donazione pari a €50.000,00 che sommati al residuo 2011 consentiva al Centro di disporre di una somma di €52.934,69.

Tali fondi sono stati destinati per:

- Contratto a progetto per una biotecnologa dedicata (Dr.ssa Lorena Mosca) di €19.900,00
- Acquisto materiali di consumo per indagini genetiche di €35.771,00
- Acquisto materiali di consumo per indagini genetiche (progetto genetica "C9ORF") di €1.060,30

Residuo dei fondi 2012 pari a €0 (disavanzo di €3.796,61, coperto da Centro Clinico NEMO-Fondazione Serena Onlus)



Nel **2013** in occasione della SERATA ROCK ALCATRAZ è stata effettuata a favore del Centro Clinico NEMO una donazione pari a €50.000,00.

Tali fondi sono stati destinati per:

- Contratto a progetto per una biotecnologa dedicata di €25.000,00 (Dott.ssa Lorena Mosca)
- Acquisto materiali di consumo per indagini genetiche di €4.969,44.

Dal novembre 2013 è iniziata una nuova collaborazione tra NEMO e SLANCIAMOCI per l'individuazione di fondi destinati per un protocollo di terapia sperimentale. A tal proposito questa attività ha determinato tra il Dicembre 2013 e il Gennaio 2014 l'erogazione di donazioni a favore del Centro Clinico NEMO pari a €5.650,00.

Residuo dei fondi 2013 pari a €25.680,56.

Nel **2014** in occasione della SERATA ROCK ALCATRAZ è stata effettuata a favore del Centro Clinico NEMO una donazione pari a €44.350,00, che sommati al residuo 2013 fanno un totale di 70.030,56 euro

Tali fondi sono stati destinati per:

- Contratto a progetto per una genetista (dott.ssa Tarlarini Claudia) di €22.938,64
- Acquisto materiali di consumo per indagini genetiche di €14.691,25
- Trial clinico Cy+HSCT-ALS002 di €7.244,04

Residuo dei fondi 2014 pari a €25.156,63

Nel **2015** in occasione della SERATA ROCK ALCATRAZ è stata effettuata a favore del Centro Clinico NEMO una donazione pari a €. 60.000, che sommati al residuo 2014 fanno un totale di 85.156,63 euro

Tali fondi sono stati ad oggi destinati per:

- Acquisto materiali di consumo per indagini genetiche di €2.004,03
- Trial clinico Cy+HSCT-ALS002 di €14.616,89
- n. 2 contratti a progetto genetiste (dott.sse Mosca e Tarlarini) di €. 40.142,00
- quota parte del costo del contratto di un biostatistico (dott. Andrea Lizio) di €. 14.000

Residuo dei fondi 2015 pari a €14.393,71

Nel **2016** in occasione della SERATA ROCK ALCATRAZ è stata effettuata a favore del Centro Clinico NEMO una donazione pari a €55.000,00, che sommati al residuo 2015 fanno un totale di 69.393,71 euro

Tali fondi sono stati ad oggi destinati per:

- Acquisto materiali di consumo per indagini genetiche di €3.016,36
- Trial clinico Cy+HSCT-ALS002 di €12.228,85
- n. 2 borse di studio genetiste (dott.sse Mosca e Tarlarini) di €.45.000,00
- quota parte del costo del contratto di un biostatistico (dott. Andrea Lizio) di €. 14.000

Residuo dei fondi 2016 pari a €-4.851,50



Di seguito un riepilogo:

ENTRATE		USCITE		RESIDUO
Donazione 2010 serata Café Atlantique	€14.000	Risorse Umane biotecnologa	€7.000,00	€7.000,00
Donazione 2011 serata Alcatraz	€25.000	Risorse umane e materiali	€29.065,31	€2.934,69
Donazione 2012 serata Alcatraz	€50.000	Risorse umane e Materiali	€56.731,30 (disavanzo di €3.796,61 è stato coperto da FS)	-
Donazione 2013 serata Alcatraz	€50.000	Risorse umane e Materiali	€29.969,44	€20.030,56
Donazioni 2013/2014 per progetto di terapia sperimentale (al 13/01/2014)	€5.650	Risorse umane e Materiali + trial clinico	€44.873,93	€25.156,63
Donazione 2014 serata Alcatraz	€44.350			
Donazione 2015 serata Alcatraz	€60.000	Risorse umane e materiali + trial clinico	€70.762,92	€14.393,71
Donazione 2016 serata Alcatraz	€55.000	Risorse umane materiali + trial clinico	€74.245,21 il disavanzo di €- 4.851,50 è stato coperto da Fondazione Serena	-
Totale Entrate	€304.000	Totale Uscite	€308.851,50	

Risorse umane e attività finanziata:

1) Biotecnologa:

- a. **Francesca Avemaria:** l'attività svolta dalla Dott.ssa Avemaria è stata incentrata sulla messa a punto del **Database NEMO-SLA** e nella raccolta dei campioni di DNA per le successive analisi svolte presso la S.S. di Genetica Clinica dell'Ospedale Niguarda. Questo ha permesso di iniziare uno **screening genetico dei pazienti SLA** che ha consentito la realizzazione di lavori pubblicati su diverse riviste scientifiche peer-reviewed. Inoltre la Dott.ssa Avemaria in collaborazione con la Dott.ssa Silvana Penco (SS. Genetica Clinica), la Dott.ssa Clara Ajmone (psicologa Ospedale Niguarda) e Dott.ssa Gabriella Rossi (Centro Clinico NEMO) ha permesso la realizzazione di uno dei primi percorsi a livello nazionale di **counselling genetico multidisciplinare dedicato alla Sclerosi Laterale Amiotrofica**.
- b. **Claudia Tarlarini:** l'attività della Dott.ssa Tarlarini ha permesso l'ulteriore sviluppo e crescita del **Database NEMO-SLA** che ad oggi include dati clinici e genetici di 1.520 pazienti affetti da Sclerosi Laterale Amiotrofica. Il lavoro svolto ha permesso di **sviluppare interazioni** con consorzi nazionali quali ITALSGEN (coordinato dal Prof. Adriano Chiò) e MiNRG-ALS (coordinato dalla Dott.ssa Jessica Mandrioli) e internazionali quali PROACE e NEUROBANK (Coordinato dal Dott. Alexander Sherman, Harvard Medical School Boston, USA). Inoltre la Dott.ssa Tarlarini in collaborazione con la Dott.ssa Francesca Gerardi (datamanager) e Dott.ssa Anna Marconi (psicologa) ha proseguito il **progetto di counselling genetico**.



2) Genetista:

- a. Lorena Mosca: l'attività svolta dalla Dott.ssa Mosca ha consentito l'esecuzione delle indagini genetiche di 1.520 pazienti affetti da Sclerosi Laterale Amiotrofica. La Dott.ssa Mosca ha coordinato le **attività di counselling** con la Dott.ssa Tarlarini e si è occupata della restituzione dei referti genetici ai pazienti e loro familiari. La Dott.ssa Mosca ha partecipato alla **stesura degli articoli scientifici** ad oggi prodotti grazie alla collaborazione NEMO-Genetica Niguarda

3) Biostatistico:

- a. Andrea Lizio: l'attività svolta dal Dott Lizio ha permesso l'analisi dei dati clinici e genetici del **Database NEMO-SLA** che sono stati utilizzati nei progetti NEMO-Genetica Niguarda e nelle collaborazioni (**ITALSGEN** e **MINRG-ALS**)

Attività sostenute da SLANCIAMOCI per il Centro Clinico NeMO:

- 1) **SCREENING GENETICO.** La scoperta negli ultimi anni di una componente genetica all'origine della malattia sia nei casi familiari (10% dei casi) sia dei casi sporadici (90% dei casi) ha sempre più enfatizzato la necessità sia di effettuare screening su pazienti per i geni che progressivamente sono stati scoperti sia nella conduzione di studi per la scoperta di geni ancora non noti. L'estensione dell'attività del Centro Clinico NeMO in altre regioni ha consentito di estendere tale screening anche in pazienti seguiti in Sicilia consentendo l'identificazione di aree geografiche con una particolare incidenza di specifiche mutazioni che sarà oggetto di una prossima pubblicazione.
- 2) **COUNSELLING GENETICO.** La progressiva identificazione di pazienti SLA associati a mutazioni genetiche potenzialmente trasmissibili ha indotto il NeMO alla definizione di un percorso di counselling multidisciplinare specifico per la SLA. Infatti ad oggi l'unico percorso definito per una malattia neurologica utilizzato dai vari centri era rappresentato dal percorso per pazienti per Malattia di Huntington che però presenta caratteristiche cliniche, genetiche e prognostiche diverse rispetto alla SLA. Il percorso messo a punto al NeMO con il sostegno di SLANCIAMOCI ha permesso di condurre uno studio, attualmente sottomesso per una pubblicazione, che valutasse l'applicazione di un percorso specifico per i pazienti SLA. I risultati dello studio hanno dimostrato la fattibilità del percorso.
- 3) **CREAZIONE DEL DATABASE NEMO-SLA,** che raccoglie l'insieme di dati clinici, prognostici, psicologici e genetici di paziente affetti da SLA seguiti dal 2008 in avanti presso il NeMO
- 4) **TRIAL CY+HSCTALS002.** Il riconoscimento di una componente infiammatoria del sistema nervoso centrale in pazienti SLA capace di modificare il decorso e l'aggressività della malattia ha indotto la messa a punto di uno studio caratterizzato dall'utilizzo di un immunosoppressore, ciclofosfamide, ad alte dosi seguito dall'infusione di cellule staminali ematopoietiche precedentemente raccolte. Tale trattamento già in uso in ematologia nel trattamento di patologie tumorali sia in immunologia nel trattamento di malattia autoimmunitarie. Sono stati reclutati 10 pazienti che sono stati trattati in questi mesi. I dati preliminari dimostrano una buona tollerabilità del trattamento. Nei prossimi mesi saranno analizzati anche i risultati di efficacia.



Pubblicazioni

L'attività svolta dal Centro Clinico NEMO grazie al sostegno dell'associazione SLANCIAMOCI ha permesso la produzione dei seguenti lavori scientifici su riviste internazionali:

1. Chiò A, Mora G, Sabatelli M, Caponnetto C, Lunetta C, Traynor BJ, Johnson JO, Nalls MA, Calvo A, Moglia C, Borghero G, Trojsi F, La Bella V, Volanti P, Simone I, Salvi F, Logullo FO, Riva N, Carrera P, Giannini F, Mandrioli J, Tanel R, Capasso M, Tremolizzo L, Battistini S, Murru MR, Origone P, Zollino M, Penco S; ITALSGEN consortium.; SARDINIANS consortium., Mazzini L, D'Alfonso S, Restagno G, Brunetti M, Barberis M, Conforti FL. *ATNX2 is not a regulatory gene in Italian amyotrophic lateral sclerosis patients with C9ORF72 GGGGCC expansion. Neurobiol Aging. 2016 Mar;39:218.e5-8. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.11.027. PubMed PMID: 26733254; PubMed Central PMCID: PMC4775342.*
2. Tarlarini C, Lunetta C, Mosca L, Avemaria F, Riva N, Mantero V, Maestri E, Quattrini A, Corbo M, Melazzini MG, Penco S. *Novel FUS mutations identified through molecular screening in a large cohort of familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Eur J Neurol. 2015 Nov;22(11):1474-81. doi: 10.1111/ene.12772. PubMed PMID: 26176978.*
3. Chiò A, Mora G, Sabatelli M, Caponnetto C, Lunetta C, Traynor BJ, Johnson JO, Nalls MA, Calvo A, Moglia C, Borghero G, Monsurrò MR, La Bella V, Volanti P, Simone I, Salvi F, Logullo FO, Nilo R, Giannini F, Mandrioli J, Tanel R, Murru MR, Mandich P, Zollino M, Conforti FL, Penco S; ITALSGEN consortium.; SARDINIANS consortium., Brunetti M, Barberis M, Restagno G. *HFE p.H63D polymorphism does not influence ALS phenotype and survival. Neurobiol Aging. 2015 Oct;36(10):2906.e7-11. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.06.016. PubMed PMID:26174855; PubMed Central PMCID: PMC5183653.*
4. Ricci C, Battistini S, Avemaria F, Benigni M, Tarlarini C, Giannini F, Corbo M, Lunetta C, Penco S. *Lack of relationship between the P413L chromogranin B variant and a SALS Italian cohort. Gene. 2015 Sep 1;568(2):186-9. doi: 10.1016/j.gene.2015.05.040. Erratum in: Gene. 2016 Apr 25;581(1):94. Claudia, Ricci [corrected to Ricci, Claudia]; Stefania, Battistini [corrected to Battistini, Stefania]; Francesca, Avemaria [corrected to Avemaria, Francesca]; Michele, Benigini [corrected to Benigni, Michele]; Claudia, Tarlarini [corrected to Tarlarini, Claudia]; Fabio, Giannini [corrected to Giannini, Fabio]; Massimo, Corbo [corrected to Corbo, Massimo]; Christian, Lunetta [corrected to Lunetta, Christian]; Silvana, Penco [corrected to Penco, Silvana]. PubMed PMID: 26003296.*
5. Tremolizzo L, Sala G, Conti E, Rodriguez-Menendez V, Fogli A, Michelucci A, Simi P, Penco S, Lunetta C, Corbo M, Ferrarese C. *Valproate Treatment in an ALS Patient Carrying a c.194G>A Spastin Mutation and SMN2 Homozygous Deletion. Case Rep Neurol Med. 2014;2014:216094. doi: 10.1155/2014/216094. Epub 2014 Jul 17.*
6. Johnson JO, Pioro EP, Boehringer A, Chia R, Feit H, Renton AE, Pliner HA, Abramzon Y, Marangi G, Winborn BJ, Gibbs JR, Nalls MA, Morgan S, Shoai M, Hardy J, Pittman A, Orrell RW, Malaspina A, Sidle KC, Fratta P, Harms MB, Baloh RH, Pestronk A, Weihl CC, Rogava E, Zinman L, Drory VE, Borghero G, Mora G, Calvo A, Rothstein JD; ITALSGEN Consortium, Drepper C, Sendtner M, Singleton AB, Taylor JP, Cookson MR, Restagno G, Sabatelli M, Bowser R, Chiò A, Traynor BJ. *Mutations in the Matrin 3 gene cause familial amyotrophic lateral sclerosis. Nat Neurosci. 2014 May;17(5):664-6. doi: 10.1038/nn.3688. Epub 2014 Mar 30.*
7. Lunetta C, Sansone VA, Penco S, Mosca L, Tarlarini C, Avemaria F, Maestri E, Melazzini MG, Meola G, Corbo M. *Amyotrophic lateral sclerosis in pregnancy is associated with a vascular endothelial growth factor promoter genotype. Eur J Neurol. 2014 Jan 28.*



8. Mosca L, Lunetta C, Tarlarini C, Avemaria F, Maestri E, Melazzini M, Corbo M, Penco S. Wide phenotypic spectrum of the TARDBP gene: homozygosity of A382T mutation in a patient presenting with amyotrophic lateral sclerosis, Parkinson's disease, and frontotemporal lobar degeneration, and in neurologically healthy subject. *Neurobiol Aging*. 2012 Aug;33(8):1846.e1-4.
9. Ricci C, Penco S, Benigni M, Mosca L, Tarlarini C, Lunetta C, Giannini F, Corbo M, Battistini S. No association of MTHFR c.677C>T variant with sporadic ALS in an Italian population. *Neurobiol Aging*. 2012 Jan;33(1):208.e7-8.
10. Avemaria F, Lunetta C, Tarlarini C, Mosca L, Maestri E, Marocchi A, Melazzini M, Penco S, Corbo M. Mutation in the senataxin gene found in a patient affected by familial ALS with juvenile onset and slow progression. *Amyotroph Lateral Scler*. 2011 May;12(3):228-30.
11. Penco S, Lunetta C, Mosca L, Maestri E, Avemaria F, Tarlarini C, Patrosso MC, Marocchi A, Corbo M. Phenotypic heterogeneity in a SOD1 G93D Italian ALS family: an example of human model to study a complex disease. *J Mol Neurosci*. 2011 May;44(1):25-30.
12. Ricci C, Battistini S, Cozzi L, Benigni M, Origone P, Verriello L, Lunetta C, Cereda C, Milani P, Greco G, Patrosso MC, Causarano R, Caponnetto C, Giannini F, Corbo M, Penco S. Lack of association of PON polymorphisms with sporadic ALS in an Italian population. *Neurobiol Aging*. 2011 Mar;32(3):552.e7-13.

Milano, 27 gennaio 2017

