

## CALL FOR PROJECT 2014

**GRANULOPATHY - VCP and autophagolysosomal pathway: guardians of proteostasis and stress granule dynamics. unraveling their implications in als.**

<b>PRINCIPAL INVESTIGATOR</b>	<b>Serena Carra</b> Università degli Studi di Modena-Reggio Emilia
<b>PARTNER</b>	1) <b>Angelo Poletti, Università degli Studi di Milano (DiSFEB) (CEND)</b> 2) <b>Cristina Cereda, IRCCS Istituto Neurologico Nazionale Mondino, Pavia</b> 3) <b>Jessica Mandrioli, UO Neurologia, Nuovo Ospedale Civile Sant'Agostino Estense di Modena</b>
<b>VALORE DEL PROGETTO</b>	<b>299.585 euro</b>
<b>AMBITO DI RICERCA</b>	Ricerca di Base - Full Grant
<b>DURATA</b>	36 mesi
<b>OBIETTIVI DEL PROGETTO</b>	<p>Nei motoneuroni dei pazienti affetti da Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) sono presenti aggregati proteici che contengono anche alcune proteine leganti l'RNA, le quali giocano un ruolo nella formazione dei granuli da stress (GS). I GS sono strutture dinamiche che si formano in seguito a stress e svolgono funzioni citoprotettive. Sia gli aggregati proteici che i GS sono degradati dagli autolisosomi, vescicole che sequestrano materiale di varia origine e aiutano la cellula a mantenere l'omeostasi proteica e dell'RNA. La scoperta che componenti dei GS e degli aggregati proteici co-localizzano e si accumulano nelle cellule di pazienti affetti da SLA suggerisce che i processi che governano il loro disassemblaggio e/o rimozione siano interconnessi ed alterati nella patologia. A sostegno di questa ipotesi troviamo le mutazioni associate alla SLA di VCP (Valosin Containing Protein), una proteina coinvolta nella rimozione di GS, che causano alterazioni nel processo autofagico ed accumulo di GS.</p> <p>Lo scopo del progetto è studiare i meccanismi molecolari che portano all'accumulo di aggregati proteici e GS, contribuendo a causare tossicità e morte cellulare. In particolare recenti dati ottenuti dal PI dimostrano che l'inibizione di autofagia, lisosomi e VCP altera la formazione dei GS, nonché la loro morfologia e composizione, sostenendo l'ipotesi che i processi che governano il controllo di qualità delle proteine ed i GS siano intimamente connessi. Pertanto alterazioni a livello del controllo di qualità delle proteine potrebbero ripercuotersi sulla formazione, composizione e disassemblaggio dei GS, contribuendo alla progressione della SLA. Questo progetto cercherà di identificare i fattori che svolgono un ruolo chiave nel modulare questi processi. Inoltre, utilizzando cellule provenienti da pazienti SLA (fibroblasti, linfoblasti, Cellule staminali pluripotenti indotte - iPSCs) associate a mutazioni in diversi geni, verrà verificato se alterazioni di morfologia e composizione di GS si verificano e rappresentano un meccanismo patogenetico basilare e comune a diverse forme di SLA familiari e sporadiche. Infine, verranno modulati i differenti componenti identificati, al fine di testare nuovi approcci farmacologici che possano permettere il mantenimento dell'omeostasi delle proteine e dei GS.</p>
<b>IMPATTO SULLA MALATTIA</b>	Il progetto potrà chiarire se la formazione dei Granuli da Stress rappresenti un evento patogenetico chiave nella SLA. Attraverso la modulazione dei componenti che concorrono alla loro formazione e/o alla loro alterazione nella patologia saranno ipotizzati nuovi approcci terapeutici.