



SCHEDA

IDENTIKIT DEI PROGETTI DI RICERCA VINCITORI DELLA 'CALL FOR PROJECTS 2018'

I quattro progetti che godranno del finanziamento di Fondazione AriSLA hanno **una durata che varia da 24 a 36 mesi** e un valore economico che va da **160.000 a 240.000 euro**. Si tratta di **quattro 'Full grant'**, ovvero progetti che sviluppano ambiti di studio promettenti e fondati su un solido razionale scientifico e dati preliminari.

I progetti coinvolgono **9 gruppi di ricerca**, che vanno ad aggiungersi ai 125 gruppi sostenuti dal 2009 dalla Fondazione.

Di seguito una sintesi dei 4 progetti vincitori:

1. **Studio dei meccanismi implicati nel ripristino della funzionalità dei processi di risposta allo stress e nell'aggregazione di organelli cellulari nella SLA (MLOpathy)**

Il gruppo di ricerca con un precedente Full Grant finanziato da AriSLA (Granulopathy - 2014) ha dimostrato come proteine alterate, incluse quelle mutate nella SLA, si accumulino in complessi ribonucleoproteici, detti granuli da stress (GS), convertendoli in uno stato aggregato disfunzionale. Inoltre hanno verificato come sia possibile evitarne l'accumulo, ripristinando dinamismo e funzionalità dei GS, tramite l'azione sul sistema cellulare di controllo di qualità proteico (PQC). Su queste premesse, è stato ipotizzato che proteine chaperoni (la cui funzione predominante è la prevenzione dell'aggregazione di proteine mal ripiegate, sia in condizioni fisiologiche che in condizioni di stress) e farmaci anti-depressivi che agiscono stimolando l'autofagia potrebbero promuovere la rimozione di queste proteine alterate o mutate ed avere effetti sinergistici contro la SLA.

Il progetto si basa su alcuni dati preliminari che mostrano come anche altri organelli nucleari senza membrana (MLO), il cui dinamico assemblaggio/disassemblaggio sono essenziali per garantire risposte cellulari ed adattamento allo stress, siano vulnerabili alle alterazioni proteiche, come avviene per i GS. Inoltre, le stesse proteine chaperoni che mantengono il buon funzionamento dei GS hanno dimostrato avere un'azione anche su questi MLO nucleari. MLOpathy ha l'obiettivo di **studiare come proteine alterate o mutate associate alla SLA siano in grado di convertire MLO nucleari in aggregati, come questo evento induca tossicità cellulare, e come esso possa essere legato a disturbi del trasporto nucleare, tipici della malattia. Sarà inoltre investigato se la combinazione di farmaci che ripristinano la funzionalità dei GS possa proteggere anche gli MLO nucleari, promuovendo la vitalità cellulare, utilizzando cellule staminali pluripotenti indotte (iPSCs) e cellule di pazienti SLA.**

La caratterizzazione di nuovi meccanismi patogenetici in modelli SLA e la dimostrazione che la combinazione di antidepressivi che stimolano l'autofagia con induttori di proteine chaperoni è efficace contro la SLA, aprirà ad interessanti nuove strategie terapeutiche.

(MLOpathy - Membrane-less organelle pathology in ALS: identification of causes and rescuing factors. Coordinatore Scientifico: Serena Carra, Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia. Partner: Angelo Poletti, Dipartimento



di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari (DiSFeB), Università degli Studi di Milano, e Orietta Pansarasa, Centro di Genomica e post-Genomica della Fondazione Mondino Istituto Neurologico Nazionale IRCCS, Pavia. Durata del progetto 36 mesi, valore 240.000 euro).

2. Identificazione di piccole molecole in grado di modulare il processo anomalo di traduzione delle sequenze ripetute dovuto a mutazioni del gene C9ORF72 (*Target-RAN*)

Molte malattie neurologiche e neuromuscolari, come le forme di SLA legate a mutazione del gene C9ORF72 e la Demenza Frontotemporale (C9-ALS/FTD), sono causate da diversi tipi di espansioni di sequenze ripetute del DNA. Queste espansioni ripetute possono essere tradotte in modo anomalo nelle cellule mediante un processo non canonico chiamato traduzione di tipo RAN, che da un lato altera il processamento dell'RNA in proteine e dall'altro porta alla produzione di polipeptidi tossici (DPR-RAN produced polydipeptides). Si ritiene che l'inibizione di questo meccanismo aberrante sia efficace per ritardare l'insorgenza e la progressione della SLA. **L'obiettivo del progetto è quello di identificare piccole molecole che siano in grado di bloccare la traduzione di tipo RAN e caratterizzare il loro meccanismo di azione. Risultati preliminari del gruppo di ricerca hanno portato all'identificazione di un numero di molecole in grado di modulare sia positivamente che negativamente la traduzione di tipo RAN in cellule.** In cellule modello sarà valutata l'efficacia di migliaia di piccole molecole con un'analisi miniaturizzata per identificare dei candidati capaci di ridurre la tossicità indotta dalla traduzione di tipo RAN. Successivamente, le molecole più efficaci saranno valutate in cellule staminali pluripotenti indotte (iPSCs) differenziate in motoneuroni o cellule muscolari. Allo stesso tempo, si cercherà di evidenziare gli aspetti molecolari che guidano la traduzione RAN suggerendo nuove strategie terapeutiche. L'identificazione di modulatori della traduzione di tipo RAN farà luce sui meccanismi alla base di questo processo aberrante coinvolto nell'insorgenza della SLA e potrebbero portare all'identificazione di nuove promettenti molecole da testare in futuro nelle fasi precliniche su modelli animali. Le molecole più promettenti potranno essere soggette a protezione della proprietà intellettuale.

(Target-RAN - Targeting RAN translation in ALS. Coordinatore Scientifico: Alessandro Provenzani, CIBIO – Università degli Studi di Trento. Partner: Angelo Poletti, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari (DiSFeB), Università degli Studi di Milano. Durata del progetto 36 mesi, valore 240.000 euro).

3. Studio del ruolo delle proteine che regolano la composizione dell'RNA sulla tossicità cellulare legata alla proteina TDP-43 (*PathensTDP*)

Le molecole di RNA (insieme di molecole alla base della traduzione da DNA a proteina) servono alle cellule per "tradurre" l'informazione contenuta nei nostri geni in proteine. Nel corso degli ultimi anni è stato dimostrato che le cellule sono in grado di modulare la composizione delle molecole di RNA per modificare l'informazione contenuta nei geni a seconda del tipo di cellula o dello stadio di differenziamento di un organismo. In particolare, è stato osservato che all'interno dei neuroni queste molecole di RNA posseggono un altissimo grado di rimodulazione della loro sequenza, e questo



permette al neurone di esercitare correttamente le sue funzioni altamente complesse all'interno del cervello. Recentemente è stato scoperto che le alterazioni a livello delle proteine che regolano la composizione dell'RNA, chiamate hnRNPs, sono alla base di molte malattie neurodegenerative, fra cui la SLA e la Demenza Frontotemporale.

Il gruppo di ricerca ha precedentemente identificato un alto numero di proteine che legano l'RNA e che sono capaci di influenzare la tossicità della proteina TDP-43. **Lo scopo del progetto è quello di identificare una serie di fattori che siano in grado di agire sulla tossicità dovuta alla TDP-43. In particolare, mediante l'uso di sistemi cellulari sofisticati, l'obiettivo sarà quello di identificare un numero ridotto di trascritti di RNA che possono essere modificati sia da TDP-43 che dalle hnRNPs così da poterne spiegare l'effetto.** Lo scopo ultimo è quindi verificare la possibilità di indurre artificialmente variazioni nei livelli di questi trascritti in cellule neuronali di pazienti con SLA per comprendere se sia possibile in tal modo ridurre l'avanzamento della malattia e prolungare la sopravvivenza del paziente.

Il progetto permetterà sia di ampliare le nostre conoscenze in merito ai meccanismi di regolazione della trascrizione di TDP-43, sia di identificare nuovi trascritti che potrebbero diventare bersaglio di nuove strategie terapeutiche.

(PathensTDP - Defining the role of hnRNP proteins in enhancing TDP-43 pathology. Coordinatore Scientifico: Emanuele Buratti, Centro Internazionale di Ingegneria Genetica e Biotecnologia - ICGEB di Trieste. Partner: Patrizia Longone, Fondazione Santa Lucia IRCCS, Roma. Durata del progetto 36 mesi, valore 208.980 euro).

4. Indagine sull'interazione tra la proteina FUS e una proteina coinvolta nella regolazione della maturazione dell'RNA nella SLA (SPLICEALS)

Un gran numero di osservazioni sperimentali indicano che la perdita dei motoneuroni nella SLA è causata da alterazioni nella regolazione del metabolismo dell'RNA, un processo fisiologico fondamentale. In particolare, nella SLA sembra esserci un difetto importante nella regolazione dello splicing alternativo dell'RNA, cioè il processo attraverso il quale, mediante un diverso arrangiamento degli esoni (regioni di DNA codificanti), da uno stesso gene possono derivare diverse proteine, dette isoforme. Questo risulta essere un processo chiave nel funzionamento dei motoneuroni, in maniera molto simile a quanto accade in altre malattie che colpiscono i motoneuroni stessi, come l'Atrofia Muscolare Spinale (SMA). Numerose evidenze hanno suggerito che FUS, una proteina mutata in alcune forme di SLA familiare, sia coinvolta nello splicing alternativo dell'RNA. Il gruppo di ricerca in un precedente Pilot Grant finanziato da AriSLA (FUSMALS - 2014) ha mostrato come FUS interagisca con SMN, fattore causativo della SMA, e che i meccanismi di alterazione dello splicing alternativo di SMN potrebbero essere simili a quanto accade nella SLA.

L'obiettivo del progetto è quello di valutare l'impatto di FUS sullo splicing alternativo di una proteina della famiglia delle hnRNPs. Attraverso l'uso di modelli cellulari, animali e di Drosophila, verrà studiata la relazione funzionale tra FUS e una proteina hnRNP, e si cercherà di comprendere in quale modo alterazioni di questo meccanismo siano implicate nell'insorgenza e nella progressione della SLA.

L'identificazione delle molecole e dei meccanismi chiave nel processo di splicing alternativo dell'RNA, rappresenta un punto importante per lo sviluppo di strategie terapeutiche che possano correggere



in maniera specifica questo difetto nella SLA, e che si stanno dimostrando efficaci in altre malattie, come la SMA, dove alterazioni nello splicing alternativo hanno un ruolo centrale.

*(**SPLICEALS** - Dissecting the functional interaction between FUS and hnRNP A2/B1 in the pathogenesis of ALS. Coordinatore Scientifico: Mauro Cozzolino, Istituto di Farmacologia Traslazionale, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Roma. Partner: Nadia D'Ambrosi, Dipartimento di Biologia, Università di Roma Tor Vergata e Gianluca Cestra, Istituto di Biologia e Patologia Molecolare, CNR, Roma. Il progetto è svolto in collaborazione anche con il Laboratorio di Neurobiochimica della Fondazione Santa Lucia IRCCS. Durata del progetto 24 mesi, valore 160.000 euro).*

Per maggiori dettagli sui progetti finanziati e sulle attività di AriSLA: www.arisla.org

Fondazione AriSLA

AriSLA, Fondazione Italiana di ricerca per la Sclerosi Laterale Amiotrofica nasce nel dicembre 2008 per promuovere, finanziare e coordinare la ricerca scientifica d'eccellenza sulla SLA. Principale organismo a livello italiano e nel panorama europeo a occuparsi in maniera dedicata ed esclusiva di ricerca sulla SLA, AriSLA sorge per volontà di soggetti di eccellenza in campo scientifico e filantropico quali A.I.S.L.A. Onlus - Associazione Italiana Sclerosi Laterale Amiotrofica, Fondazione Cariplo, Fondazione Telethon e Fondazione Vialli e Mauro per la Ricerca e lo Sport Onlus.

Contatti ufficio stampa AriSLA Tiziana Zaffino - 02.20.24.23.90 - cell. 347 2895206 – tiziana.zaffino@arisla.org