

SINTESI PROGETTI VINCITORI BANDO ARISLA 2020

FULL GRANT

Il progetto di ricerca '**DDR&ALS**', **coordinato da Fabrizio d'Adda di Fagnana dell'IFOM - Istituto Fondazione FIRC di Oncologia Molecolare di Milano**, parte dall'osservazione che nei motoneuroni dei pazienti affetti da SLA i meccanismi di "risposta al danno del DNA" (DNA Damage Response, DDR) sono alterati e le cellule non riescono a riparare efficacemente i danni al DNA che si accumulano progressivamente portando alla neurodegenerazione. Obiettivo del progetto è testare nuovi approcci farmacologici in grado di modulare l'attivazione della DDR, utilizzando inibitori chimici già in fase di sperimentazione in studi clinici per il trattamento del cancro. Saranno prima utilizzati motoneuroni differenziati da cellule staminali pluripotenti indotte (iPSCs) per studiare i meccanismi legati alla disregolazione della DDR e le molecole più promettenti saranno poi testate su modelli animali (Drosophila e modello murino TDP-43).

(Partner: Sofia Francia, Istituto di Genetica Molecolare Luigi Luca Cavalli Sforza - Consiglio Nazionale delle Ricerche di Pavia. Ambito di ricerca: pre-Clinica. Valore del progetto 239.908,88 euro. Durata 36 mesi)

Lo studio '**AZYGOS 2.0**', **coordinato da Nicola Ticozzi dell'Istituto Auxologico Italiano, IRCCS, di Milano e Università degli Studi di Milano**, mira a identificare nuove mutazioni genetiche autosomiche recessive, selezionando un gruppo di pazienti con SLA i cui genitori siano cugini di primo o di secondo grado. Tramite una metodica chiamata "mappatura di autozigosi" saranno identificati in questi pazienti le regioni del genoma ereditate in modo identico da entrambi i genitori (chiamate ROH); successivamente sarà sequenziato l'intero genoma di questi pazienti per individuare nuove mutazioni all'interno delle regioni ROH. In ultimo si cercherà di riprodurre i risultati ottenuti in un altro gruppo indipendente di pazienti con SLA e saranno eseguiti degli esperimenti funzionali per capire in che modo le mutazioni identificate dal progetto contribuiscono a causare la morte dei motoneuroni, le cellule nervose principalmente colpite dalla malattia.

(Partner: Andrea Calvo, Università degli Studi di Torino e AOU Città della Salute e della Scienza di Torino. Ambito di ricerca: clinica osservazionale. Valore progetto 236.800 euro. Durata 36 mesi).

PILOT GRANT

Lo studio '**EPICON**', **coordinato da Marco Baralle del Centro Internazionale di Ingegneria Genetica e Biotecnologie (ICGEB) di Trieste**, si pone l'obiettivo di comprendere come la regolazione epigenetica (che porta a modificazioni dell'espressione genica senza però alterare la sequenza del DNA) influenzi i livelli di TDP-43, proteina riscontrata in aggregati patologici nella maggior parte dei pazienti che soffrono di SLA, e verificare se anche nell'uomo TDP-43 sia regolata in maniera tessuto-specifica ed età-dipendente, come riportato dal gruppo in modelli animali. Infine, saranno valutati gli effetti sulla sua espressione e aggregazione in seguito a trattamenti diretti a modulare le modificazioni epigenetiche sia in modelli cellulari che animali.

(Ambito di ricerca: base. Valore del progetto 55.500 euro. Durata 12 mesi)

Il progetto '**ALSoDJ-1**', **coordinato da Marco Bisaglia del Dipartimento di Biologia, Università degli Studi di Padova**, ha l'obiettivo di capire in che modo la proteina DJ-1 sia implicata nella SLA. Più specificamente, sarà valutata l'interazione tra DJ-1 e altre proteine associate a forme familiari di SLA come SOD1, TDP-43 e FUS e il suo ruolo nel promuovere l'insorgenza della malattia, utilizzando *Drosophila melanogaster* come modello sperimentale. Inoltre, si cercherà di comprendere come DJ-1 agisca in risposta alla stress ossidativo mitocondriale.

(Ambito di ricerca: base. Valore del progetto 50.000 euro. Durata 12 mesi)

Il progetto **'MacrophALS'** coordinato da **Giovanni Nardo dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS di Milano** intende studiare se sia possibile modulare gli effetti del sistema immunitario sulle fibre muscolari in modelli SLA murini che presentano una diversa velocità di progressione della malattia. Utilizzando sia modelli cellulari che murini, lo studio vuole definire l'utilità dei macrofagi nella stimolazione delle cellule satellite durante la degenerazione muscolare associata alla malattia.

(Ambito di ricerca: base. Valore del progetto 60.000 euro. Durata 12 mesi)

Il progetto **'zebraSLA'**, coordinato da **Andrea Vettori del Dipartimento di Biotecnologie dell'Università degli Studi di Verona**, ha come obiettivo quello di studiare la mutazione nel gene ALS2 (alsina2) che svolge un ruolo importante nello smistamento delle proteine all'interno dei neuroni e il suo coinvolgimento nella SLA giovanile (JALS). A tal fine sarà generato un nuovo modello di zebrafish in grado di riprodurre le principali caratteristiche della JALS che verrà utilizzato per analizzare in vivo come le alterazioni del gene ALS2 possano incidere sul differenziamento, la sopravvivenza e lo sviluppo dei motoneuroni.

(Ambito di ricerca: base. Valore del progetto 59.500 euro. Durata 12 mesi)

Il progetto **'MOVER'**, coordinato da **Emanuela Zuccaro dell'Istituto Veneto di Medicina Molecolare (VIMM) di Padova**, partendo dall'osservazione che non tutti i neuroni sono suscettibili alla degenerazione allo stesso modo, ha l'obiettivo di studiare la diversa vulnerabilità dei motoneuroni nella SLA attraverso l'identificazione del profilo trascrizionale di specifici gruppi neuronali. Per far ciò saranno utilizzate tecniche all'avanguardia che permettono di studiare il nucleo di singoli motoneuroni. Inoltre, per comprendere quali siano i fattori molecolari che portano ad un diverso decorso della patologia, verranno isolati e analizzati i motoneuroni derivati da un modello murino di SLA in due differenti stadi della patologia.

(Ambito di ricerca: base. Valore del progetto 60.000 euro. Durata 12 mesi)

Fondazione AriSLA

AriSLA, Fondazione Italiana di ricerca per la Sclerosi Laterale Amiotrofica nasce 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@arisl.org