

SINTESI PROGETTI VINCITORI BANDO ARISLA 2021

FULL GRANT

Il progetto di ricerca **'EVTestInALS'**, coordinato da **Manuela Basso del Dipartimento di Biologia Cellulare, Computazionale e Integrata (CIBIO), Università degli Studi di Trento**, intende analizzare le vescicole extracellulari (piccole particelle implicate nella comunicazione tra cellule) derivate da sangue periferico e liquido cerebrospinale di pazienti con SLA, raccolte in quattro momenti successivi durante la progressione della malattia, e testare la loro validità come biomarcatori di prognosi e progressione. I dati ottenuti saranno correlati con i dati clinici raccolti per ogni paziente per definire se i cambiamenti rilevati nel sangue riflettano ciò che accade nel cervello. Inoltre, sarà ulteriormente sviluppato un modello di intelligenza artificiale per poter definire la progressione di malattia di ogni paziente e valutare un eventuale miglioramento nel corso di studi clinici.

*(Partner: **Andrea Calvo**, Dipartimento di Neuroscienze 'Rita Levi Montalcini', Università degli Studi di Torino e AOU Città della Salute e della Scienza di Torino; **Valentina Bonetto**, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano; **Francesco Rinaldi**, Dipartimento di Matematica 'Tullio Levi-Civita', Università degli Studi di Padova. Ambito di ricerca: clinica osservazionale. Valore del progetto 240.000 euro. Durata 36 mesi)*

Lo studio **'GATTALS'**, coordinato da **Valentina Bonetto dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS di Milano** si pone l'obiettivo di verificare in modelli preclinici di malattia (uno di SLA e uno di SLA-demenza frontotemporale) l'efficacia di un approccio di terapia genica che permette di ridurre la tossicità legata a TDP-43, una proteina coinvolta in numerose forme di SLA. Infatti, in studi precedenti è stato scoperto che la acetil-PPIA, un enzima ampiamente espresso nei neuroni, interagisce con la proteina TDP-43 e ne regola la funzione e il trasporto. In pazienti con SLA, l'acetil-PPIA è risultata carente, suggerendo che la sua ridotta espressione possa essere causa dell'aggregazione di TDP-43 e della neurodegenerazione. In particolare verrà indotta l'espressione di acetil-PPIA nei due modelli murini e saranno valutati gli effetti prodotti sull'aggregazione di TDP-43 e sull'insorgenza e la progressione della malattia.

*(Partner: **Manuela Basso**, Dipartimento di Biologia Cellulare, Computazionale e Integrata (CIBIO), Università degli Studi di Trento. Ambito di ricerca: pre-clinica. Valore del progetto 240.000 euro. Durata 36 mesi)*

Lo studio **'SWITCHALS'**, coordinato da **Mauro Cozzolino dell'Istituto di Farmacologia Traslazionale, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Roma**, si propone di sviluppare approcci terapeutici che correggano i difetti della sintesi della proteina hnRNPA2/B1, che rappresenta un bersaglio molecolare di FUS, proteina il cui gene, se mutato, è responsabile di alcune forme familiari di SLA. La presenza della proteina FUS mutata causa, infatti, cambiamenti nella sintesi della hnRNPA2/B1, innescando in tal modo una cascata di alterazioni che può portare alla morte dei motoneuroni. L'approccio che intende sviluppare il gruppo di ricerca si basa sull'utilizzo degli oligonucleotidi antisenso (ASO), ovvero brevi sequenze di nucleotidi che si legano al RNA target, le molecole responsabili della codifica dei geni, modulandone l'espressione. L'efficacia di tale approccio verrà verificato in modelli in vitro e successivamente in modelli murini portatori della mutazione del gene FUS e in cellule (fibroblasti) derivate da pazienti con SLA.

*(Partner: **Nadia D'Ambrosi**, Dipartimento di Biologia, Università degli Studi di Roma Tor Vergata. Ambito di ricerca: pre-clinica. Valore del progetto 160.000 euro. Durata 24 mesi)*

PILOT GRANT

Lo studio **'SENALS'**, coordinato da **Alice Migazzi del Dipartimento di Biologia Cellulare, Computazionale e Integrata (CIBIO), Università degli Studi di Trento**, si pone l'obiettivo di

comprendere il ruolo delle cellule gliali (cellule che forniscono supporto e nutrimento ai neuroni) nella progressione della SLA e verificare se l'alterata comunicazione tra neuroni e glia, mediata dal rilascio di vescicole extracellulari (piccole particelle implicate nella comunicazione intercellulare) alterate sia responsabile dell'induzione del danno al DNA e della morte dei neuroni. A tale scopo sarà modulata l'espressione di specifiche proteine nelle cellule della glia in modelli murini che esprimono il gene mutato TDP-43, implicato in molte forme familiari e sporadiche di SLA, verificando se il ripristino della corretta comunicazione tra cellule gliali e neuroni possa ridurre la tossicità mediata dalla proteina TDP-43.

(Ambito di ricerca: base. Valore del progetto 59.950 euro. Durata 12 mesi)

Il progetto **'mitoALS'**, **coordinato da Elena Ziviani del Dipartimento di Biologia, Università degli Studi di Padova**, ha l'obiettivo di indagare se la degradazione di mitocondri (organelli addetti alla respirazione cellulare) tramite autofagia (detta mitofagia), indotta tramite l'inibizione dell'enzima USP14, abbia un effetto protettivo in neuroni che esprimono la proteina mutata TDP-43 e, in vivo, in un modello SLA di Drosophila melanogaster. Recentemente, infatti, è stato scoperto che la proteina TDP-43 associata a diverse forme di SLA si accumula nei mitocondri e determina il rilascio di DNA mitocondriale nel citoplasma che a sua volta induce neuroinfiammazione e neurodegenerazione. Lo studio inoltre intende comprendere il meccanismo di attivazione della mitofagia indotta da inibizione di USP14 in neuroni generati da cellule staminali pluripotenti.

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

Il progetto **'ReNicALS'** **coordinato da Savina Apolloni del Dipartimento di Biologia, Università degli Studi di Roma Tor Vergata** ha l'obiettivo di verificare l'efficacia del farmaco niclosamide nel rallentare la progressione della malattia in due modelli murini (con mutazione di FUS e SOD1). I modelli murini saranno trattati a partire dai primi sintomi, in modo da essere più coerenti con la malattia nell'uomo, nella quale la diagnosi avviene solo dopo l'insorgenza della sintomatologia. Inoltre, saranno studiati gli effetti della niclosamide sulla degenerazione tissutale, al fine di comprendere i meccanismi cardine coinvolti nella malattia e bersagli dal farmaco.

(Ambito di ricerca: pre-clinica. Valore del progetto 60.000 euro. Durata 12 mesi)

Il progetto **'BREATH'**, **coordinato da Michela Rigoni del Dipartimento di Scienze Biomediche, Università degli Studi di Padova**, intende studiare con analisi elettrofisiologiche la funzionalità del motoneurone dopo il trattamento cronico con un attivatore del recettore della CXCR4 (coinvolto nel controllo della corretta migrazione dei motoneuroni durante lo sviluppo embrionale) per valutare l'effetto sulla rigenerazione delle giunzioni neuromuscolari (NMJ), il punto di contatto tra il motoneurone ed il muscolo. Da precedenti studi condotti dal gruppo di ricerca è emerso che l'espressione di tale recettore, infatti, risulta diminuita dopo il danno al motoneurone e se la sua attività viene inibita il recupero funzionale avviene più lentamente. Con questo progetto i livelli di CXCR4 saranno valutati in diversi modelli di SLA (murino e suino) e in tessuti di pazienti affetti da forme familiari e sporadiche, per capire se possa essere considerato un marcatore comune alle diverse forme di malattia.

(Ambito di ricerca: pre-clinica. Valore del progetto 55.000 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.