



*Fabian Feiguin*

## *Call for Projects 2010*

### **ALSMNDTDP-43**

*CARATTERIZZAZIONE MOLECOLARE DELLE FUNZIONI DI TDP-43 IN VIVO  
E DEI MECCANISMI CHE PORTANO ALLA MORTE DEL MOTONEURONE IN MODELLI  
SLA DI DROSOPHILA*

#### *PRINCIPAL INVESTIGATOR*

Fabian Feiguin

International Center for Genetic Engineering and Biotechnology (ICGEB)

#### *PARTENARIATO*

Partner 1 - Ferdinando Di Cunto, Centro di Biotecnologie Molecolari,  
Università degli Studi di Torino

#### *VALORE DEL PROGETTO*

158.400 euro

## *AMBITO DI RICERCA*

Ricerca di base - Full Grant

## *DURATA*

Dal 01/05/2011 al 30/04/2014 - 36 mesi

## *OBIETTIVI DEL PROGETTO*

Recentemente la proteina TDP-43 è stata identificata come la principale componente delle inclusioni intracellulari che si ritrovano nei tessuti neuronali di pazienti affetti da Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA). TDP-43 è una proteina che si lega all'RNA, è evolutivamente conservata ed è attiva in diversi processi cellulari, come la trascrizione, lo splicing, la stabilità e il trasporto dell'RNA messaggero. Il progetto di ricerca si propone di chiarire il ruolo fisiologico di TDP-43 in vivo ed i meccanismi che conducono alla neurodegenerazione tipica delle SLA. Il gruppo del Dr. Feiguin ha generato diversi modelli utilizzando il moscerino della frutta o *Drosophila*, e in particolare ha creato il modello transgenico di *Drosophila* esprime la proteina TDP-43 umana. Questo modello mostra che la mancanza di funzionalità di TDP-43, anche in assenza di aggregati proteici, produce un fenotipo con alterati comportamenti locomotori, una ridotta sopravvivenza e terminali presinaptici atrofici, in corrispondenza delle giunzioni neuromuscolari. La ri-espressione della proteina TDP-43 umana dei motoneuroni è in grado di recuperare le normali funzionalità, dimostrando l'equivalenza funzionale tra queste proteine in specie evolutivamente distanti. Questi risultati suggeriscono che i mutanti di *Drosophila* rappresentano uno straordinario modello animale che mima strettamente le disfunzioni legate alla SLA nel sistema nervoso.

## *IMPATTO SULLA MALATTIA*

Il progetto si propone di fornire uno studio approfondito del ruolo biologico svolto da TDP-43 in vivo, con particolare attenzione all'identificazione delle molecole bersaglio e dei meccanismi regolati da TDP-43. I target prescelti saranno poi utilizzati per studi di "drug discovery", spianando la strada a future applicazioni farmacologiche.

## *ADOZIONE*

Fondazione Vialli e Mauro per la Ricerca e lo Sport Onlus - 103.238,95 euro