



*Antonia Ratti*



## *Call for Projects 2009*

### **RBPALS**

*CARATTERIZZAZIONE DEI MECCANISMI PATOLOGICI MEDIATI DALLE "RNA BINDING PROTEIN" TDP-43 E FUS NELLA SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA*

### *PRINCIPAL INVESTIGATOR*

Antonia Ratti

Dipartimento di Neuroscienze, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano

### *PARTENARIATO*

Partner 1 - Francisco Baralle , International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology (ICGEB), Trieste

Partner 2 - Antonio Pizzuti, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università degli Studi "La Sapienza", Roma

### *VALORE DEL PROGETTO*

297.000 euro

## *AMBITO DI RICERCA*

Ricerca di base - Full Grant

## *DURATA*

Dal 03/05/2010 al 02/11/2012 - 30 mesi

## *OBIETTIVI DEL PROGETTO*

Le proteine TDP-43 e FUS, le cui mutazioni sono associate all'insorgenza della Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA), sono coinvolte nella regolazione del metabolismo degli RNA (splicing, stabilità) e nel trasporto degli mRNA (RNA messaggero) nei neuriti, meccanismi di particolare importanza in cellule altamente specializzate come i motoneuroni, che hanno un metabolismo molto attivo e devono rispondere velocemente agli stimoli. Il progetto di ricerca si è proposto di caratterizzare il ruolo biologico di TDP-43 e FUS nel metabolismo neuronale per spiegare in quale modo il loro malfunzionamento è associato alla neurodegenerazione sia in pazienti affetti da SLA che in pazienti affetti da Demenza Fronto Temporale (FTLD). L'obiettivo di progetto è stato quello di definire con quali RNA e proteine TDP-43 e FUS interagiscono in cellule neuronali ed in modelli sperimentali di malattia, in particolare utilizzando i moscerini della frutta (*Drosophila*). Il modello di *Drosophila* è inoltre utilizzato per valutare l'effetto della "perdita di funzione" di TDP-43 sulla formazione della giunzione neuromuscolare, utilizzando moscerini in cui viene inibita l'espressione di questa proteina.

## *IMPATTO SULLA MALATTIA*

Il progetto ha identificato nuovi geni candidati come causativi o fattori di rischio della SLA e nuovi possibili bersagli terapeutici (singoli geni o pathways). Attraverso un'analisi bioinformatica sono stati individuati alcuni siti di legame di TDP-43 e FUS negli mRNA bersaglio e sono state confermate molte interazioni tra RNA e proteine. Al fine di comprendere meglio il ruolo biologico di TDP-43 e di FUS nelle cellule neuronali, i ricercatori hanno mimato in un modello di malattia la perdita di funzione delle due proteine e determinato gli mRNA e i geni diversamente espressi in una linea cellulare in condizioni di silenziamento genico di TDP-43 e FUS. I dati indicano che TDP-43 e FUS regolano anche geni/esoni specifici, esercitando la loro azione su differenti processi cellulari. I risultati raggiunti, attraverso la definizione degli mRNA bersaglio legati da TDP-43 e FUS e dei cambiamenti dei profili di trascrizione indotti dalla mancanza di queste due proteine nelle cellule neurali e non neuronali, aiuteranno a chiarire i meccanismi patogenetici alla base della SLA e della FTLD e i potenziali approcci da utilizzare per una terapia efficace.

## *ADOZIONE*

RESET Group - 100.000 euro

## *PUBBLICAZIONI*

- 1 - Cellular Model of TAR DNA Binding Protein 43 (TDP 43) Aggregation Based on Its C terminal Gln/Asn rich Region. Budini M., Buratti E., Stuani C., Guarnaccia C., Romano V., De Conti L., and F.E. Baralle. *J Biol Chem.* 2012 Mar 2;287(10):7512-25. IF: 4,651
- 2 - UG repeats/TDP 43 interactions near 5'splice sites exert unpredictable effects on splicing modulation. Passoni M., De Conti L., Baralle M., Buratti E. *J Mol Biol.* 2012 Jan 6;415(1):46-60. IF: 3,905
- 3 - TDP-43 and FUS RNA-binding proteins bind distinct sets of cytoplasmic messenger RNAs and differently regulate their post-transcriptional fate in motoneuron-like cells. Colombrita C, Onesto E, Megiorni F, Pizzuti A, Baralle FE, Buratti E, Silani V, Ratti A. *J Biol Chem.* 2012 May 4;287(19):15635-47. IF: 4,651
- 4 - TDP 43: gumming up neurons through protein protein and protein RNA interactions. Buratti E. and F.E. Baralle. *Trends Biochem Sci.* 2012 Jun;37(6):237-47. IF: 13,076
- 5 - Role of selected mutations in the Q/N rich region of TDP 43 in EGFP 12xQ/N induced aggregate formation. Budini M., Romano, V., Bembich S., Avendaño Vázquez S.E., Buratti E. and Baralle F.E. *Brain Res.* 2012 Jun 26;1462:139-50. IF: 2,879
- 6 - Autoregulation of TDP 43 mRNA levels involves interplay between transcription, splicing and alternative polyA site selection. Avendaño Vázquez S.E., Dhir A., Bembich S., Buratti E., Proudfoot N., Baralle F.E. *Genes Dev.* 2012 Aug 1;26(15):1679-84. IF: 12,444
- 7 - TDP 43 and FUS in ALS/FTLD: will common pathways fit all? Buratti E. *Neurology.* 2011 Oct 25;77(17):1588-9. IF: 8,312
- 8 - TDP 43 autoregulation: implications for disease. Budini E. and Buratti E. *Journal of Molecular Neuroscience*, 2011, 45: 473-479. IF: 2,504
- 9-Regulation of gene expression by TDP-43 and FUS/TLS in frontotemporal lobar degeneration. Budini M, Baralle FE, Buratti E. *Curr Alzheimer Res.* 2011 May;8(3):237-45. Review. IF: 3,953
- 10 - TDP-43 regulates its mRNA levels through a negative feedback loop. Ayala YM, De Conti L, Avendaño-Vázquez SE, Dhir A, Romano M, D'Ambrogio A, Tollervey J, Ule J, Baralle M, Buratti E, Baralle FE. *EMBO J.* 2011 Jan 19;30(2):277-88. IF: 9,205
- 11 - PRO-MINE: A bioinformatics repository and analytical tool for TARDBP mutations. Pinto S, Vlahovi ek K, Buratti E. *Hum Mutat.* 2011 Jan;32(1):E1948-58. IF: 5,686

12 - Protein aggregation and defective RNA metabolism as mechanisms for motor neuron damage. Ticozzi N, Ratti A, Silani V. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2010 Jul;9(3):285-96. Review. IF: 3,618

13 - The multiple roles of TDP-43 in pre-mRNA processing and gene expression regulation. Buratti E, Baralle FE. *RNA Biol*. 2010 Jul-Aug;7(4):420-9. Review. IF: 5,597

14 - Neurotoxic effects of TDP 43 overexpression in *C. elegans*. Ash P.E.A., Zhang Y j., Roberts C.M., Saldi T.,Hutter H., Buratti E., Petrucelli L., Link C.D. *Human Molecular Genetics*, 2010, 19: 3206 3218. IF: 7,636

15 - Neurons don't appreciate FUSsing in the cytoplasm. Buratti E, Baralle FE. *EMBO J*. 2010 Aug 18;29(16):2769-71. IF: 10,124