

2016 AriSLA Call for Projects

DDRNA&ALS - A Role for DNA damage response RNA (DDRNA) in neurodegeneration in ALS

| | |
|-------------------------------|---|
| PRINCIPAL INVESTIGATOR | Fabrizio d'Adda di Fagagna IFOM - Istituto FIRC di Oncologia Molecolare, Milano |
| PARTNER | Sofia Francia Istituto di Genetica Molecolare - Consiglio Nazionale delle Ricerche (IGM-CNR), Pavia |
| VALORE DEL PROGETTO | 299.628 euro |
| DURATA | 36 mesi |
| OBIETTIVI DEL PROGETTO | <p>Il materiale genetico presente nelle nostre cellule subisce ogni giorno migliaia di danni che necessitano di essere prontamente riparati per evitare alle cellule una morte prematura. Pertanto esse hanno sviluppato un sofisticato sistema di segnalazione chiamato "risposta al danno del DNA" (o DDR), in grado di individuare velocemente i danni e ripararli. Sfortunatamente, si è visto che i motoneuroni di pazienti affetti da SLA non riescono a riparare efficientemente tali danni che progressivamente si accumulano nella cellula, determinando, infine, la neuro-degenerazione. Tuttavia, i meccanismi molecolari che sottendono l'accumulo del danno al DNA nei motoneuroni colpiti dalla SLA non sono stati ancora pienamente chiariti.</p> <p>Il gruppo di ricerca ha recentemente scoperto una nuova classe di piccoli RNA che sono cruciali sia per il DDR sia per il riparo del danno al DNA. Per produrre questi piccoli RNA, chiamati DDRNA, la cellula utilizza un set specializzato di proteine come DROSHA e DICER le quali, se inattivate, possono impedire la normale abilità della cellula di riconoscere e riparare i danni al DNA. E' importante sottolineare che alcune delle mutazioni associate all'insorgenza della SLA ricadono in geni che codificano per altre due proteine in grado di legare l'RNA, chiamate TDP-43 e FUS. Queste ultime sono necessarie per assicurare il corretto funzionamento delle proteine DROSHA e DICER.</p> <p>E' stato osservato che TDP-43 è necessario per percepire la presenza di danno al DNA al fine di ripararlo, probabilmente perché stimola la biogenesi dei DDRNA. Ciò suggerisce che l'inattivazione di TDP-43 nelle cellule dei pazienti SLA porta ad un difetto nella riparazione con accumulo di danno al DNA e conseguente morte cellulare.</p> <p>Partendo da queste scoperte, lo scopo del progetto è dimostrare che la neuro-degenerazione associata alle proteine TDP-43 e FUS sia dovuta a difetti nel DDR e nel riparo del danno al DNA come conseguenza di un'inefficiente produzione dei DDRNA e inoltre verrà verificato se questo processo possa essere modificato attraverso un trattamento farmacologico. Attraverso la delucidazione di un nuovo meccanismo molecolare sottostante l'accumulo del danno al DNA nella SLA, il progetto potrà contribuire a sviluppare nuovi approcci terapeutici per il trattamento di questa grave malattia.</p> |