

2016 AriSLA Call for Projects

SUMALS - Role of SUMOylation in TDP-43 nucleocytoplasmic transport and aggregation

PRINCIPAL INVESTIGATOR	Antonia Ratti IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano
PARTNER	Marco Feligioni EBRI - European Brain Research Institute Rita Levi-Montalcini, Roma
VALORE DEL PROGETTO	260.000 euro
DURATA	30 mesi
OBIETTIVI DEL PROGETTO	<p>La traslocazione della proteina TDP-43 nel citoplasma e la sua conseguente aggregazione e trasmissione da cellula a cellula sono punti critici nella comprensione della patogenesi della SLA, ma i meccanismi che controllano questi processi non sono ancora chiari. Le inclusioni di TDP-43 rappresentano una caratteristica comune sia delle forme sporadiche che di quasi tutte le forme familiari (ad eccezione delle forme SLA-SOD1), ma anche di un'altra malattia neurodegenerativa, la demenza fronto-temporale, in un continuum unico con le malattie del motoneurone.</p> <p>Alterazioni nell'import/export nucleare delle proteine potrebbero costituire l'evento iniziale dell'alterata localizzazione cellulare di TDP-43 in un meccanismo auto-alimentante che porterebbe all'accumulo progressivo di TDP-43 nel citoplasma. Recenti studi hanno evidenziato che anche mutazioni del gene C9ORF72 determinano un'alterazione del trasporto nucleocitoplasmatico, suggerendo che questo processo possa avere un ruolo chiave nella patogenesi della SLA. La SUMOilazione, una modificazione post-traduzionale simile all'ubiquitinazione, ha diversi ruoli regolatori nei confronti della proteina bersaglio (ad esempio ne regola stabilità, solubilità e interazione con altri substrati) ed è fortemente implicata nel trasporto nucleocitoplasmatico. Lo scopo del progetto SUMALS è quello di studiare se la SUMOilazione rappresenti una modificazione post-traduzionale in grado di influenzare le proprietà biochimiche e l'attività biologica di TDP-43 nella regolazione dello splicing, il suo trasporto tra nucleo e citoplasma e la sua aggregazione patologica nella SLA. Nel progetto viene proposto anche di utilizzare due peptidi cellula-permeabili, sviluppati dal Partner 1 del progetto, capaci di modulare la SUMOilazione e di testare la loro efficacia nei confronti dell'attività di TDP-43, del suo import nucleare e della formazione di aggregati patologici. Questi esperimenti verranno condotti in modelli cellulari sperimentali di malattia e in neuroni/motoneuroni umani derivati da cellule staminali di pazienti SLA (iPS). Lo studio della SUMOilazione aiuterà a comprendere meglio tutti i meccanismi molecolari in grado di provocare il malfunzionamento della proteina TDP-43 nella SLA e di individuare nuovi possibili bersagli terapeutici.</p>