

## 2016 AriSLA Call for Projects

### StressFUS - Impairment of the stress response by mutant FUS in iPSC- derived human ALS motoneurons

<b>PRINCIPAL INVESTIGATOR</b>	<b>Alessandro Rosa</b> Dipartimento di Biologia e Biotecnologie Charles Darwin, Università "La Sapienza" di Roma
<b>VALORE DEL PROGETTO</b>	<b>60.000 euro</b>
<b>DURATA</b>	<b>12 mesi</b>
<b>OBIETTIVI DEL PROGETTO</b>	<p>La SLA è una malattia a decorso fatale causata dalla morte dei motoneuroni, specifici neuroni che permettono il movimento dei muscoli. Alcuni pazienti ereditano una mutazione in uno dei geni associati alla SLA e, tra questi, quelli affetti da una forma particolarmente aggressiva e giovanile di SLA portano mutazioni nel gene FUS. Ad oggi non è ancora ben chiaro il legame tra la morte del motoneurone e le mutazioni FUS. Sorprendentemente, le proteine FUS mutate sono presenti in tutte le cellule del paziente ma solo i motoneuroni ne sono interessati. Per capire quale sia la base di questa specificità il gruppo di ricerca ha generato motoneuroni umani, con o senza mutazioni FUS, grazie ad una tecnologia detta "riprogrammazione cellulare": adottando questa tecnologia, le cellule prelevate dalla pelle dei pazienti (cellule adulte) sono riprogrammate ottenendo cellule staminali "indotte" chiamate iPS (induced Pluripotent Stem cells). Come le cellule staminali naturali, le iPS hanno la capacità di generare cellule specializzate. In particolare, è stata messa a punto una procedura per il differenziamento di iPS in motoneuroni, al fine di comprendere cosa venga alterato nel motoneurone in concomitanza della mutazione del gene FUS.</p> <p>Oltre ai difetti genetici si pensa che anche l'ambiente possa contribuire alla SLA. In particolare, numerose evidenze hanno indicato gli agenti ossidanti come fattori di rischio. Il gruppo di ricerca è in grado di riprodurre questo effetto ambientale esponendo i motoneuroni mutati ad agenti ossidanti (stress ossidativo). Le cellule sono dotate di meccanismi protettivi che consentono di minimizzare i danni indotti da stress ossidativo e tale risposta allo stress è cruciale soprattutto nei neuroni, più inclini ad accumulare danni nel tempo.</p> <p><b>Questo progetto ha lo scopo di verificare l'ipotesi che in condizioni di stress FUS mutato possa sequestrare e rendere inefficaci i fattori che dovrebbero proteggere i motoneuroni dai danni ossidativi, compromettendo in tal modo la risposta allo stress nei motoneuroni dei pazienti e rendendoli così più vulnerabili.</b> A lungo termine, questo studio potrebbe porre le basi per l'identificazione di farmaci che migliorino la sopravvivenza dei motoneuroni ripristinando la produzione di fattori protettivi.</p>
<b>FINANZIAMENTI CHE HANNO SUPPORTATO IN PRECEDENZA LO STUDIO</b>	Nell'ambito di questa linea di ricerca, lo studio è stato supportato precedentemente dall'Università "La Sapienza" di Roma e dall'Istituto Italiano di Tecnologia, IIT, di Genova.