

CALL FOR PROJECT 2017

circRNALS - Circular RNAs characterization in human motor neurons carrying ALS -linked FUS mutations

PRINCIPAL INVESTIGATOR	Mariangela Morlando Dipartimento di Biologia e Biotecnologie "C. Darwin" - Università Sapienza di Roma
VALORE DEL PROGETTO	57.000,00 euro
AMBITO DI RICERCA	Ricerca di Base – Pilot Grant
DURATA	12 mesi
OBIETTIVI DEL PROGETTO	<p>FUS è una proteina ubiquitaria coinvolta nel metabolismo dell'RNA e sue mutazioni sono associate ad alcune forme familiari di Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA). In particolare, l'alterazione del metabolismo dell'RNA è considerata un evento chiave nella patogenesi della SLA. Recentemente è stato scoperto dal gruppo di ricerca del PI, nei motoneuroni murini, che la proteina FUS nei motoneuroni di un modello murino è coinvolta nella produzione di una nuova classe di RNA, gli RNA circolari o circRNA. I circRNA hanno caratteristiche tali da poter essere implicati nella regolazione dell'espressione genica a tutti i livelli. Tuttavia, ciò che li rende particolarmente interessanti per i ricercatori che studiano la neurodegenerazione è la loro elevata espressione nel sistema nervoso, il loro incremento durante lo sviluppo e l'invecchiamento, e la loro modulazione durante l'attività sinaptica. Inoltre, uno dei più studiati circRNA, CDR1as, è deregolato nell'Alzheimer. Tutto questo suggerisce che i circRNA possano avere ruoli importanti per un corretto sviluppo e funzionamento dei neuroni. In questo progetto si cercherà di definire la potenziale implicazione nella SLA dei circRNA. Nel laboratorio del PI sono state generate cellule staminali "indotte", chiamate iPSCs, dalla pelle dei pazienti e da queste è stato possibile derivare motoneuroni maturi, le cellule colpite nella SLA. Il progetto mira a caratterizzare i circRNA che sono deregolati nei motoneuroni derivati da iPSCs contenenti una delle mutazioni FUS più severe, associata ad una forma aggressiva e giovanile di SLA. Verranno studiati, a livello molecolare, molti aspetti dei circRNA, a partire dalla loro localizzazione cellulare, alla determinazione della loro interazione con microRNA e proteine, allo scopo di identificare nuovi circuiti molecolari che potrebbero contribuire al malfunzionamento dei motoneuroni mutanti.</p>
IMPATTO SULLA MALATTIA	Con la scoperta di nuovi meccanismi molecolari deregolati nei motoneuroni SLA, questo progetto contribuirà a espandere la comprensione nel processo di neurodegenerazione. Inoltre, a lungo termine, i risultati ottenuti da questo studio potrebbero porre le basi per l'identificazione di nuovi bersagli e strategie per un intervento terapeutico.