

Arisla, Fondazione Italiana di ricerca per la Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA), finanzia tramite il Bando annuale progetti di ricerca scientifica sulla SLA, gravissima malattia neurodegenerativa che nel nostro Paese colpisce circa 6000 persone e per la quale ad oggi non esiste una cura efficace.

Il Bando è aperto a ricercatori di Università italiane e di Istituti di ricerca pubblici e privati italiani non profit, che nel 2020 e nel 2021 hanno potuto applicare nelle aree di ricerca di base, preclinica o clinica osservazionale.

Per poter essere finanziati, i progetti devono essere giudicati eccellenti e meritevoli di supporto dalla Commissione Scientifica Internazionale di Arisla, che li valuta e redige una graduatoria di merito scientifico.

A seguito del processo di valutazione dei progetti approvati in Consiglio di Amministrazione, Fondazione Arisla ha disposto il finanziamento di sette nuovi progetti nel Bando 2020 e sette progetti nel Bando 2021, per un investimento complessivo di 762mila euro nel 2020 e 874.950 euro nel 2021 in cui sono coinvolti 19 gruppi di ricerca distribuiti tra Milano, Pavia, Padova, Torino, Trento, Trieste e Verona.

Attraverso il 5x1000 erogato dal Ministero dell'Università e della Ricerca è stato possibile sia coprire spese di funzionamento relative alle attività istituzionali dell'ente che contribuire ai progetti di ricerca. In particolare tramite il contributo dell'anno finanziario 2020 sono state coperte parte delle spese del personale scientifico in organico a tempo indeterminato presso Arisla e una parte della consulenza di una figura di coordinamento amministrativo. E' stata inoltre finanziata l'implementazione annuale del sistema di Web application, piattaforma informatica per la gestione della sottomissione e della valutazione dei progetti di ricerca. Ogni anno si rende necessario, infatti, effettuare un aggiornamento dei moduli per la sottomissione delle proposte e delle relative valutazioni effettuate dai membri della Commissione Scientifica Internazionale per adeguarli ai requisiti del bando annuale.

Vengono di seguito riportate le schede dei progetti che sono cofinanziati con il 5X1000 dell'anno finanziario 2020.

SINTESI PROGETTI BANDO ARISLA 2020

1. Il progetto di ricerca '**DDR&ALS**', coordinato da **Fabrizio d'Adda di Fagagna dell'IFOM – Istituto Fondazione FIRC di Oncologia Molecolare di Milano**, parte dall'osservazione che nei motoneuroni dei pazienti affetti da SLA i meccanismi di "risposta al danno del DNA" (DNA Damage Response, DDR) sono alterati e le cellule non riescono a riparare efficacemente i danni al DNA che si accumulano progressivamente portando alla neurodegenerazione. Con il progetto si stanno testando nuovi approcci farmacologici per modulare l'attivazione della DDR, utilizzando inibitori chimici già in fase di sperimentazione in studi clinici per il trattamento del cancro. Saranno prima utilizzati motoneuroni differenziati da cellule staminali pluripotenti indotte (iPSCs) per studiare i meccanismi legati alla disregolazione della DDR e le molecole più promettenti saranno poi testate su modelli animali (Drosophila e modello murino TDP-43).

(Partner: Sofia Francia, Istituto di Genetica Molecolare Luigi Luca Cavalli Sforza – Consiglio Nazionale delle Ricerche di Pavia. Ambito di ricerca: pre-Clinica. Valore del progetto 239.908,88 euro. Durata 36 mesi. Avvio: 01/05/2021, termine 30/04/2024)

2. Il progetto **'ALSoDJ-1'**, coordinato da **Marco Bisaglia del Dipartimento di Biologia, Università degli Studi di Padova**, ha avuto l'obiettivo di indagare molteplici aspetti legati alle funzioni fisiologiche attribuite a DJ-1, per individuare le più rilevanti per la malattia. Più specificamente, è stata valutata l'interazione tra DJ-1 e altre proteine associate a forme familiari di SLA nel promuovere l'insorgenza della malattia. Anche se non è emerso un comune denominatore tra DJ-1 e le altre proteine analizzate (SOD1, TDP-43, FUS), nell'ambito di questo progetto è stato dimostrato che la perdita di funzionalità di DJ-1 induce una maggior sensibilità a stress ipossici e/o ossidativi in genere. Complessivamente i dati indicano che DJ-1 svolge un ruolo critico nel mantenimento dell'omeostasi energetica, sostenendo sia la funzionalità mitocondriale che un regolare flusso autofagico. In conclusione, scompensi energetici legati ad alterazioni mitocondriali ed autofagiche potrebbero predisporre allo sviluppo della SLA.

(Ambito di ricerca: base. Valore del progetto 50.000 euro. Durata 17 mesi Avvio: 01/03/2021, termine rimodulato al 31/7/2022)

SINTESI PROGETTI VINCITORI BANDO ARISLA 2021

1. Lo studio **'SENALS'**, coordinato da **Alice Migazzi del Dipartimento di Biologia Cellulare, Computazionale e Integrata (CIBIO), Università degli Studi di Trento**, si pone l'obiettivo di comprendere il ruolo delle cellule gliali (cellule che forniscono supporto e nutrimento ai neuroni) nella progressione della SLA e verificare se l'alterata comunicazione tra neuroni e glia, mediata dal rilascio di vescicole extracellulari (piccole particelle implicate nella comunicazione intercellulare), sia responsabile dell'induzione del danno al DNA e della morte dei neuroni. A tale scopo si sta modulando l'espressione di specifiche proteine nelle cellule della glia in modelli murini che esprimono il gene mutato TDP-43, implicato in molte forme familiari e sporadiche di SLA per verificare se il ripristino della corretta comunicazione tra cellule gliali e neuroni possa ridurre la tossicità mediata dalla proteina TDP-43.

(Ambito di ricerca: base. Valore del progetto 59.950 euro. Durata 18 mesi, Avvio 04/04/2022, termine prorogato al 04/09/2023)

2. Il progetto **'mitoALS'**, coordinato da **Elena Ziviani del Dipartimento di Biologia, Università degli Studi di Padova**, ha l'obiettivo di indagare se un miglioramento del cosiddetto "controllo qualità mitocondriale", tramite modulazione della mitofagia, abbia un effetto protettivo in modelli *in vitro* e *in vivo* di SLA. La mitofagia è un meccanismo che promuove la degradazione selettiva dei mitocondri, organelli addetti alla produzione di energia. Recentemente è stato scoperto che la proteina TDP-43 associata a diverse forme di SLA determina il rilascio di DNA mitocondriale nel citoplasma inducendo una risposta infiammatoria che può contribuire alla neurodegenerazione. Il progetto sta lavorando per verificare che l'induzione selettiva della degradazione dei mitocondri, attivata farmacologicamente tramite l'inibizione dell'enzima USP14, favorisca l'eliminazione dei mitocondri prima che questi rilascino le molecole infiammatorie, e possa quindi prevenire neuroinfiammazione neurodegenerazione. Per questa parte sono stati utilizzati neuroni differenziati da cellule staminali pluripotenti esprimenti la proteina TDP-43 e i risultati saranno validati in modelli SLA di *Drosophila melanogaster*

(Ambito di ricerca: base. Valore del progetto 60.000 euro. Durata 12 mesi. Avvio 04/04/2022, termine 03/04/2023)

3. Il progetto **'ReNicALS'** coordinato da **Savina Apolloni del Dipartimento di Biologia, Università degli Studi di Roma Tor Vergata** ha l'obiettivo di verificare l'efficacia del farmaco niclosamide nel rallentare la progressione della malattia in due modelli murini con mutazione di FUS e SOD1. Sono stati trattati gli animali a partire dai primi sintomi, in modo da poter traslare, almeno in parte, i risultati circa l'efficacia della niclosamide, anche alla forma sporadica della malattia, nella quale la diagnosi avviene solo dopo l'insorgenza dei sintomi. In parallelo, sono stati studiati gli effetti della niclosamide sulla degenerazione tissutale di uno dei due modelli di SLA, evidenziando alcuni meccanismi cardine coinvolti nella malattia che risultano essere colpiti dal farmaco. Da questi primi promettenti risultati è stato dimostrato che un farmaco economico e ben studiato come la niclosamide può essere in grado di rallentare parzialmente la progressione della malattia in modelli murini di SLA e migliorarne la patologia del sistema nervoso senza effetti collaterali.

(Ambito di ricerca: pre-clinica. Valore del progetto 60.000 euro. Durata 12 mesi. Avvio 01/04/2022, termine 31/03/2023)

4. Il progetto **'BREATH'**, coordinato da **Michela Rigoni del Dipartimento di Scienze Biomediche, Università degli Studi di Padova**, intende studiare la funzionalità del motoneurone SLA dopo trattamento cronico con un attivatore del recettore CXCR4 (coinvolto nel controllo della corretta migrazione dei motoneuroni durante lo sviluppo embrionale), al fine di promuovere la rigenerazione della giunzione neuromuscolare (NMJ), il sito di neurotrasmissione tra motoneurone e muscolo. Questa sinapsi mostra infatti segni precoci di sofferenza, ben prima della comparsa dei sintomi. Da precedenti studi condotti dal gruppo di ricerca si sa che l'espressione di CXCR4 è un segnale di stress del motoneurone e che la sua stimolazione promuove il recupero della neurotrasmissione.

I primi risultati dimostrano che l'attivazione di CXCR4 da parte di una nuova molecola agonista (NUCC-390) promuove il recupero della funzione motoria. L'espressione di CXCR4 è quindi un indicatore dello stress del motoneurone e, allo stesso tempo, della capacità rigenerativa.

Inoltre, si stanno valutando i livelli di CXCR4 in diversi modelli di SLA (murino e suino) ed in tessuti di pazienti affetti da forme familiari e sporadiche, per capire se possa essere considerato un marcatore comune alle diverse forme di malattia.

(Ambito di ricerca: pre-clinica. Valore del progetto 55.000 euro. Durata 12 mesi. Avvio 27/04/2022, termine 26/04/2023)