



Maria Teresa Carri

Call for Projects 2012

OligoALS

NUOVE STRATEGIE PER RIMUOVERE GLI AGGREGATI PROTEICI NELLA SLA

PRINCIPAL INVESTIGATOR

Maria Teresa Carri
Fondazione Santa Lucia IRCCS, Roma

VALORE DEL PROGETTO

160.000 euro

AMBITO DI RICERCA

Ricerca di base - Full Grant

DURATA

Dal 25/02/2013 al 24/02/2015 - 24 mesi

OBIETTIVI DEL PROGETTO

Nella Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA), come in altre malattie neurologiche, non è ancora chiaro se i grandi aggregati proteici abbiano proprietà tossiche e svolgano un ruolo centrale nell'esordio e nella progressione della SLA, o se rappresentino piuttosto una risposta difensiva volta a proteggere le cellule da specie oligomeriche molto più tossiche. La formazione di aggregati proteici può essere anche causa di sequestro e delocalizzazione di proteine cruciali, con lo sviluppo di un meccanismo di tossicità neuronale legato a perdita di funzione. Il gruppo di ricerca ha dimostrato che la rimozione degli oligomeri della proteina SOD1 mutata in colture di cellule motoneuronali è possibile attraverso la modulazione del rapporto tra glutatione ridotto e ossidato (Cozzolino et al., 2009), attraverso la sovra-espressione di glucoredossine che modulano la riduzione dei residui di cisteina negli specifici compartimenti cellulari (Ferri et al., 2010), o per mezzo di trattamenti con cisplatino (Banci et al., 2012). Questo progetto di ricerca di base mira ad estendere i precedenti risultati su SOD1, al fine di definire meglio i passaggi del processo di aggregazione, delocalizzazione e tossicità di queste inclusioni citoplasmatiche e analizzare con diversi approcci se la rimozione di aggregati attraverso il processo di modulazione dello stato di riduzione dei gruppi tiolici sia fattibile e vantaggiosa in modelli cellulari che esprimono queste proteine mutate.

IMPATTO SULLA MALATTIA

L'attuale assenza di terapie efficaci nella SLA rende evidente la necessità di una maggiore conoscenza di base per individuare marcatori precoci di malattia e indirizzare la ricerca verso queste molecole per un possibile trattamento. In questo contesto, la comprensione del meccanismo di formazione degli oligomeri proteici e dei grandi aggregati, e dell'eventuale utilità della loro rimozione, è cruciale per l'individuazione di nuovi trattamenti.

PUBBLICAZIONI

Mislocalised FUS mutants stall spliceosomal snRNPs in the cytoplasm. Gerbino V, Carri MT, Cozzolino M, Achsel T. Neurobiol Dis. 2013, Jul;55:120-8 Mar 21. IF: 5,403