

CALL FOR PROJECT 2017

TDP-43-STRUCT - Purification and Structure determination of full-length TDP-43

PRINCIPAL INVESTIGATOR	Fabrizio Chiti Dipartimento di Scienze Biomediche, Sperimentali e Cliniche "Mario Serio", Università degli Studi di Firenze
PARTNER	Stefano Ricagno , Dipartimento di Bioscienze, Università degli Studi di Milano Alessandra Corazza , Dipartimento di Scienze Mediche e Biologiche, Università degli Studi di Udine
VALORE DEL PROGETTO	223.984,00 euro
AMBITO DI RICERCA	Ricerca di Base – Full Grant
DURATA	36 mesi
OBIETTIVI DEL PROGETTO	<p>La proteina TDP-43 svolge un ruolo centrale nella patogenesi della Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA), in quanto forma aggregati nei motoneuroni e nei neuroni, determinando la perdita della sua normale funzione ed esercitando un'azione tossica. Aggregati di questa proteina sono presenti in un gran numero di pazienti con SLA. Nonostante la sua importanza, lo studio della proteina TDP-43 è stato limitato dalla difficoltà di poterla purificare in maniera e quantità appropriate. Questo problema tecnico ha limitato drammaticamente il progresso nella comprensione della patogenesi della SLA, perché attualmente è molto difficile studiare nel dettaglio molecolare la struttura e la funzione della proteina. Inoltre l'incapacità di conoscere la struttura tridimensionale della proteina ha reso impossibile disegnare terapie mirate.</p> <p>Il gruppo di ricerca è riuscito ad ottenere un protocollo preliminare per purificare a buone rese la proteina TDP-43, in modo da ottenere una proteina pura, correttamente conformata, stabile e solubile, quindi adatta per studi dettagliati <i>in vitro</i>. Obiettivo del progetto è ottimizzare il processo di purificazione della proteina TDP-43 al fine di caratterizzare nel dettaglio la sua struttura e renderla disponibile per la comunità internazionale attraverso collaborazioni e/o acquisti commerciali. La conformazione strutturale della proteina purificata verrà analizzata utilizzando la cristallografia a raggi X, la risonanza magnetica nucleare (NMR), la tecnica cosiddetta "small angle X-ray scattering" (SAXS) e altri metodi biofisici. La proteina sarà caratterizzata sia nel suo stato libero che legato a DNA/RNA. Utilizzando la microscopia crioelettronica e altri metodi biofisici verranno esaminati anche gli aggregati formati <i>in vitro</i> da questa proteina.</p>
IMPATTO SULLA MALATTIA	La disponibilità di un protocollo per purificare la proteina TDP-43 e la sua successiva caratterizzazione saranno fondamentali per l'avanzamento della ricerca sulla SLA allo scopo di ideare nuove strategie terapeutiche.