

## CALL FOR PROJECT 2018

**1\_MLOpathy - Studio dei meccanismi implicati nel ripristino della funzionalità dei processi di risposta allo stress e nell'aggregazione di organelli cellulari nella SLA (Membrane-less organelle pathology in ALS: identification of causes and rescuing factors)**

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| <b>PRINCIPAL INVESTIGATOR</b> | <b>Serena Carra</b><br>Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia   |
| <b>PARTNER</b>                | <b>Angelo Poletti</b> , Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari (DiSFeB), Università degli Studi di Milano<br><b>Orietta Pansarasa</b> , Centro di Genomica e post-Genomica della Fondazione Mondino Istituto Neurologico Nazionale IRCCS, Pavia   |
| <b>VALORE DEL PROGETTO</b>    | <b>240.000 euro</b>   |
| <b>AMBITO DI RICERCA</b>      | Ricerca Traslazionale – Full Grant  |
| <b>DURATA</b>                 | 36 mesi   |
| <b>OBIETTIVI DEL PROGETTO</b> | <p>Il gruppo di ricerca con un precedente Full Grant finanziato da AriSLA (Granulopathy - 2014) ha dimostrato come proteine alterate, incluse quelle mutate nella SLA, si accumulino in complessi ribonucleoproteici, detti granuli da stress (GS), convertendoli in uno stato aggregato disfunzionale. Inoltre hanno verificato come sia possibile evitarne l'accumulo, ripristinando dinamismo e funzionalità dei GS, tramite l'azione sul sistema cellulare di controllo di qualità proteico (PQC). Su queste premesse, è stato ipotizzato che proteine chaperoni (la cui funzione predominante è la prevenzione dell'aggregazione di proteine mal ripiegate, sia in condizioni fisiologiche che in condizioni di stress) e farmaci anti-depressivi che agiscono stimolando l'autofagia potrebbero promuovere la rimozione di queste proteine alterate o mutate ed avere effetti sinergistici contro la SLA. Il progetto si basa su alcuni dati preliminari che mostrano come anche altri organelli nucleari senza membrana (MLO), il cui dinamico assemblaggio/disassemblaggio sono essenziali per garantire risposte cellulari e di adattamento allo stress, siano vulnerabili alle alterazioni proteiche, come avviene per i GS. Inoltre, le stesse proteine chaperoni che mantengono il buon funzionamento dei GS hanno dimostrato avere un'azione anche su questi MLO nucleari. <b>MLOpathy ha l'obiettivo di studiare come proteine alterate o mutate associate alla SLA siano in grado di convertire MLO nucleari in aggregati, come questo evento induca tossicità cellulare, e come esso possa essere legato a disturbi del trasporto nucleare, tipici della malattia.</b> Sarà inoltre investigato se la combinazione di farmaci che ripristinano la funzionalità dei GS possa proteggere anche gli MLO nucleari, promuovendo la vitalità cellulare, utilizzando cellule staminali pluripotenti indotte (iPSCs) e cellule di pazienti SLA.</p> |
| <b>IMPATTO SULLA MALATTIA</b> | La caratterizzazione di nuovi meccanismi patogenetici in modelli SLA e la dimostrazione che la combinazione di antidepressivi che stimolano l'autofagia con induttori di proteine chaperoni è efficace contro la SLA, aprirà ad interessanti nuove strategie terapeutiche.  |