

## CALL FOR PROJECT 2018

### **2\_Target-RAN - Identificazione di piccole molecole in grado di modulare il processo anomalo di traduzione delle sequenze ripetute dovuto a mutazioni del gene C9ORF72 (Targeting RAN translation in ALS)**

<b>PRINCIPAL INVESTIGATOR</b>	<b>Alessandro Provenzani</b> CIBIO – Università degli Studi di Trento
<b>PARTNER</b>	<b>Angelo Poletti</b> , Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari (DiSFeB), Università degli Studi di Milano, Università degli Studi di Milano
<b>VALORE DEL PROGETTO</b>	<b>240.000</b> euro
<b>AMBITO DI RICERCA</b>	Ricerca di Base – Full Grant
<b>DURATA</b>	36 mesi
<b>OBIETTIVI DEL PROGETTO</b>	<p>Molte malattie neurologiche e neuromuscolari, come le forme di SLA legate a mutazione del gene C9ORF72 e la Demenza Frontotemporale (C9-ALS/FTD), sono causate da diversi tipi di espansioni di sequenze ripetute del DNA. Queste espansioni ripetute possono essere tradotte in modo anomalo nelle cellule mediante un processo non canonico chiamato traduzione di tipo RAN, che da un lato altera il processamento dell'RNA in proteine e dall'altro porta alla produzione di polipeptidi tossici (DPR-RAN produced polydipeptides). Si ritiene che l'inibizione di questo meccanismo aberrante sia efficace per ritardare l'insorgenza e la progressione della SLA. <b>L'obiettivo del progetto è quello di identificare piccole molecole che siano in grado di bloccare la traduzione di tipo RAN e caratterizzare il loro meccanismo di azione.</b> Risultati preliminari del gruppo di ricerca hanno portato all'identificazione di un numero di molecole in grado di modulare sia positivamente che negativamente la traduzione di tipo RAN in cellule. In cellule modello sarà valutata l'efficacia di migliaia di piccole molecole con un'analisi miniaturizzata per identificare dei candidati capaci di ridurre la tossicità indotta dalla traduzione di tipo RAN. Successivamente, le molecole più efficaci saranno valutate in cellule staminali pluripotenti indotte (iPSCs) differenziate in motoneuroni o cellule muscolari. Allo stesso tempo, si cercherà di evidenziare gli aspetti molecolari che guidano la traduzione RAN suggerendo nuove strategie terapeutiche.</p>
<b>IMPATTO SULLA MALATTIA</b>	L'identificazione di modulatori della traduzione di tipo RAN farà luce sui meccanismi alla base di questo processo aberrante coinvolto nell'insorgenza della SLA e potrebbero portare all'identificazione di nuove promettenti molecole da testare in futuro nelle fasi precliniche su modelli animali. Le molecole più promettenti potranno essere soggette a protezione della proprietà intellettuale.