

## "2019 CALL FOR APPLICATIONS" FULL GRANT

**TRAILER - Effetti terapeutici della stabilizzazione del retromero nella Sclerosi Laterale Amiotrofica Therapeutic effects of retromer stabilization in Amyotrophic Lateral Sclerosis**

<b>PRINCIPAL INVESTIGATOR</b>	<b>Luca Muzio</b> IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano
<b>PARTNER 1</b>	<b>Pierfausto Seneci</b> Università degli Studi di Milano
<b>PARTNER 2</b>	<b>Mario Milani</b> CNR Istituto di Biofisica, Milano
<b>DURATA</b>	36 mesi
<b>VALORE DEL PROGETTO</b>	<b>230.000</b> euro
<b>AMBITO DI RICERCA</b>	Ricerca Pre-clinica – Full Grant
<b>DESCRIZIONE</b>	<p>La presenza di aggregati proteici e proteine non perfettamente ripiegate è una caratteristica patologica della malattia. Quando i motoneuroni sono sopraffatti da ingenti quantità di specie proteiche alterate che non riescono più a smaltire possono andare incontro a degenerazione. Il complesso del retromero svolge la funzione all'interno della cellula di coordinare diversi processi necessari al riciclo delle proteine. Il retromero è importante per far sì che le idrolasi (enzimi con la funzione di dissolvere macromolecole) raggiungano la loro destinazione ultima nei lisosomi, vescicole responsabili della degradazione e della distruzione delle componenti cellulari da smaltire. Purtroppo, il sistema del retromero è fortemente ridotto in termine di espressione nei motoneuroni di modelli murini di SLA. Questa osservazione ha portato il gruppo di ricerca a sviluppare una serie di molecole in grado di potenziare il sistema del retromero, agendo sulle proteine che lo compongono e cercando di stabilizzarle al meglio. Dati preliminari hanno mostrato un soddisfacente recupero delle funzionalità tipicamente alterate in questo modello sperimentale.</p> <p>Partendo da questi risultati, <b>obiettivo del progetto è quello di approfondire le cause che portano al mancato funzionamento del retromero nella SLA.</b> A questo proposito saranno impiegate anche cellule staminali pluripotenti indotte, derivate da fibroblasti di pazienti con SLA sporadica e familiare. Saranno, inoltre, sviluppate una serie di nuove molecole basate sul composto iniziale che garantiranno un potenziamento dell'azione terapeutica di quest'ultimo, che verranno poi testate in diversi modelli sperimentali.</p>