

## CALL FOR PROJECT 2021 FULL GRANT

### ***SWITCHALS - Correzione terapeutica di specifici difetti di splicing alternativo come metodo per contrastare la SLA associata a mutazioni del gene FUS***

<b>PRINCIPAL INVESTIGATOR</b>	<b>Mauro Cozzolino</b> Istituto di Farmacologia Traslazionale, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Roma
<b>PARTNER</b>	<b>Nadia D'Ambrosi</b> , Dipartimento di Biologia, Università degli Studi di Roma Tor Vergata
<b>VALORE</b>	<b>160.000</b> euro
<b>DURATA</b>	24 mesi
<b>AMBITO DI RICERCA</b>	Ricerca Pre-Clinica
<b>BACKGROUND</b>	<p>Osservazioni sperimentali suggeriscono che la perdita dei motoneuroni nella SLA sia causata da alterazioni nella regolazione dello splicing alternativo dell'RNA. Tramite un diverso arrangiamento degli esoni - regioni di RNA codificanti - lo splicing alternativo porta alla formazione di diverse proteine, dette isoforme, a partire da uno stesso gene, costituendo quindi un processo chiave per il corretto funzionamento di tutte le cellule.</p> <p>In un recente progetto di ricerca finanziato da AriSLA (SPLICEALS – Bando 2018), è stato dimostrato che hnRNPA2/B1 è uno dei target molecolari di FUS, proteina implicata nella SLA e il cui gene, se mutato, è responsabile di alcune forme di SLA familiari. HnRNPA2/B1 è una proteina che regola il metabolismo degli RNA, ed in particolare svolge un ruolo chiave nello splicing alternativo. La presenza della proteina FUS mutata causa cambiamenti nella regolazione dello splicing alternativo di hnRNPA2/B1 innescando in tal modo una cascata di alterazioni dello splicing che può portare alla morte dei motoneuroni.</p>
<b>OBIETTIVO</b>	<p><b>Sviluppare approcci terapeutici che correggano specificamente il difetto di splicing alternativo di hnRNPA2/B1 utilizzando oligonucleotidi antisenso (ASO - brevi sequenze di nucleotidi che si legano a RNA target modulando l'espressione genica) in maniera simile a quanto recentemente sviluppato per altre malattie genetiche rare.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verificare in modelli in vitro e successivamente in modelli murini portatori della mutazione del gene FUS e in cellule (fibroblasti) derivate da pazienti con SLA l'efficacia di tale approccio terapeutico.</li> </ul>