

CALL FOR PROJECT 2021 FULL GRANT

GATTALS - Un approccio di terapia genica contro la disfunzione della proteina TDP-43

PRINCIPAL INVESTIGATOR	Valentina Bonetto Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano
PARTNER	Manuela Basso Dipartimento di Biologia Cellulare, Computazionale e Integrata (CIBIO), Università degli Studi di Trento
VALORE	240.000 euro
DURATA	36 mesi
AMBITO DI RICERCA	Ricerca Pre-Clinica
BACKGROUND	<p>Nonostante un'ampia eterogeneità genetica e clinica, quasi tutti i pazienti affetti da SLA presentano aggregati proteici di TDP-43 nei motoneuroni e nei neuroni, suggerendo che questa proteina abbia un ruolo fondamentale nella SLA. TDP-43 è coinvolta in molte fasi del metabolismo dell'RNA e per fare ciò si sposta tra il nucleo e il citoplasma della cellula. Nella SLA, il trasporto di TDP-43 tra nucleo e citoplasma è compromesso e la proteina si accumula nel citoplasma. Il ripristino del corretto trasporto di TDP-43 tra nucleo e citoplasma potrebbe rivelarsi un approccio terapeutico efficace.</p> <p>In studi precedenti, il gruppo di ricerca ha scoperto che la ciclofillina A (PPIA), un enzima ampiamente espresso nei neuroni, ha un ruolo centrale nel trasporto di TDP-43. In particolare, è stato dimostrato che la sua carenza in modelli murini porta a una malattia neurodegenerativa simile alla SLA con demenza frontotemporale (FTD) e aggregati di TDP-43. Inoltre, una forma specifica di PPIA, la PPIA acetilata (acetil-PPIA), interagisce con TDP-43 e ne regola la funzione e in pazienti con SLA risulta carente, suggerendo che la sua ridotta espressione possa essere causa dell'aggregazione di TDP-43.</p>
OBIETTIVO	<p>Verificare l'efficacia di un approccio di terapia genica con vettore virale AAV9 esprimente PPIA K125Q che mima la forma acetil-PPIA.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Somministrazione di PPIA K125Q in 2 modelli murini uno di SLA e uno di SLA-FTD • Verifica nei motoneuroni dei due modelli murini dell'effetto sull'aggregazione di TDP-43 e sull'insorgenza e la progressione della malattia.