

OGGETTO: RELAZIONE SULLA DESTINAZIONE DEL 5 X MILLE PER IL MINISTERO DELL'UNIVERSITA' E DELLA RICERCA – ANNO 2018

1. IL FINANZIAMENTO DELLA RICERCA DI ECCELLENZA

AriSLA, Fondazione Italiana di ricerca per la SLA – Sclerosi Laterale Amiotrofica, nasce per rendere più incisivi ed efficaci gli investimenti in ricerca sulla SLA ed accelerarne le ricadute nella clinica, al fine di offrire ai malati nuove speranze di cura e una migliore qualità di vita. Per raggiungere questo obiettivo AriSLA pubblica annualmente un bando di concorso per progetti di ricerca per sostenere concretamente i ricercatori nazionali che si occupano di SLA e lavorano ogni giorno per combattere questa malattia. La selezione delle proposte progettuali avviene attraverso un processo di valutazione in *peer-review*, ossia una valutazione tra pari, nel quale una Commissione Scientifica Internazionale, composta da circa 30 esperti ricercatori provenienti da tutto il mondo, esamina e discute i progetti di ricerca sottomessi. Questo sistema di valutazione serve a garantire i principi di oggettività, terzietà ed eccellenza. Il processo termina con un Consensus Meeting, una riunione di consenso, dove gli esperti stessi vengono chiamati a discutere in presenza e a stilare una classifica finalizzata a identificare i progetti di eccellenza meritevoli di finanziamento.

Fondazione AriSLA ha ad oggi investito in ricerca scientifica oltre 14 milioni di euro per il sostegno di 92 progetti di ricerca di base, preclinica, tecnologica e clinica. Grazie a tali finanziamenti sono stati coinvolti 142 gruppi di ricerca su tutto il territorio nazionale, coinvolgendo quasi il 50% di tutti gli Istituti italiani che lavorano sulla SLA. I progetti finanziati hanno prodotto circa 280 pubblicazioni scientifiche, il 26% dei quali hanno avuto un altissimo impatto internazionale.

2. IL PROGETTO DDR&ALS

DDR&ALS - Modulare la risposta cellulare al danno del DNA per contrastare la neurodegenerazione nella SLA (Targeting the DNA damage response to rescue neurodegeneration in ALS).

Abstract

Il materiale genetico (DNA) presente nelle nostre cellule subisce ogni giorno molteplici danni che devono essere prontamente riparati per evitare una morte cellulare prematura. Le cellule hanno sviluppato una procedura di segnalazione coordinata chiamata “risposta al danno del DNA” (DNA Damage Response, DDR) che rileva il danno al DNA e lo ripara rapidamente. È stato dimostrato che i motoneuroni dei pazienti affetti da SLA non riescono a riparare efficacemente questi danni che si accumulano progressivamente nelle cellule, portando alla neurodegenerazione. Quali siano i meccanismi molecolari dietro a questi eventi non è ancora stato chiarito. Alcune mutazioni associate alla SLA si verificano in geni che codificano per TDP-43 e FUS, due proteine che legano l'RNA e che sono state recentemente coinvolte nella DDR. In un precedente grant finanziato da AriSLA il gruppo di ricerca ha osservato che l'accumulo citoplasmatico di TDP-43 e FUS innesca una iperattivazione anormale e disfunzionale della cascata di DDR, che non è in grado di rispondere correttamente agli insulti genetici, causando una ridotta sopravvivenza cellulare.

Obiettivo del progetto è testare nuovi approcci farmacologici mirati, utilizzando inibitori chimici già in fase di sperimentazione in studi clinici per il trattamento del cancro, in grado di modulare l'attivazione della DDR. Saranno dapprima utilizzati motoneuroni differenziati da cellule staminali pluripotenti indotte (iPSCs) per

studiare i meccanismi legati alla disregolazione della DDR e le molecole più promettenti saranno successivamente testate su modelli animali (*Drosophila* e modello murino TDP-43).

Durata progetto: 3 anni

Data inizio progetto: 1 maggio 2021

Data fine progetto: 30 aprile 2024