



**Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca**  
**Direzione Generale per il Coordinamento, la Promozione e la Valorizzazione della**  
**Ricerca**  
**Uff. V.**

**Rendiconto di spesa Fondi 5 per mille ANNO 2015**  
**Enti della Ricerca Scientifica**

**Ente<sup>1</sup>: Fondazione Italiana di ricerca per la SLA**

**Codice fiscale: 97511040152**

**Indirizzo sede legale Via Poerio 14, 20129, Milano**

**Referenti (nominativo, telefono, email) Brigita Jitaru, 0220242390, segreteria@arista.org**

**Attività:**

Il progetto SUMALS

In occasione del bando "Concorso per Progetti di Ricerca AriSLA 2016", il processo valutativo ha classificato eccellente il progetto SUMALS - ROLE OF SUMOYLATION IN TDP-43 NUCLEOCYTOPLASMIC TRANSPORT AND AGGREGATION, e a seguito di tale giudizio AriSLA ha stanziato il finanziamento per il sostegno del lavoro.

Il progetto è guidato dalla dott.ssa Antonia Ratti dell' IRCCS Istituto Auxologico Italiano di Milano e comprende, in qualità di partner, il Dott. Feligioni, dell'Istituto EBRI - European Brain Research Institute Rita Levi-Montalcini di Roma.

Lo scopo del progetto SUMALS è quello di studiare se la SUMOilazione rappresenti una modificazione post-traduzionale in grado di influenzare le proprietà biochimiche e l'attività biologica di TDP-43 nella regolazione dello splicing, il suo trasporto tra nucleo e citoplasma e la sua aggregazione patologica nella SLA. La SUMOilazione, una modificazione post-traduzionale simile all'ubiquitinazione, ha diversi ruoli regolatori nei confronti della proteina bersaglio (ad esempio ne regola stabilità, solubilità e interazione con altri substrati) ed è fortemente implicata nel trasporto nucleocitoplasmatico.

La traslocazione nel citoplasma della proteina TDP-43 e la sua conseguente aggregazione e trasmissione da cellula a cellula sono punti critici nella comprensione della patogenesi della SLA, ma i meccanismi che controllano questi processi non sono ancora chiari. Le inclusioni di TDP-43 rappresentano una caratteristica comune sia delle forme sporadiche che di quasi tutte le forme

<sup>1</sup> Istituzione beneficiaria del contributo del 5 per mille.

familiari (ad eccezione delle forme SLA-SOD1), ma anche di un'altra malattia neurodegenerativa, la demenza fronto-temporale, in un continuum unico con le malattie del motoneurone.

Alterazioni nell'import/export nucleare delle proteine potrebbero costituire l'evento iniziale dell'alterata localizzazione cellulare di TDP-43 in un meccanismo auto-alimentante che porterebbe all'accumulo progressivo di TDP-43 nel citoplasma. Recenti studi hanno evidenziato che anche mutazioni del gene C9ORF72 determinano un'alterazione del trasporto nucleocitoplasmatico, suggerendo che questo processo possa avere un ruolo chiave nella patogenesi della SLA.

Nel progetto viene proposto anche di utilizzare due peptidi cellula-permeabili, sviluppati dal Partner 1 del progetto, capaci di modulare la SUMOilazione e di testare la loro efficacia nei confronti dell'attività di TDP-43, del suo import nucleare e della formazione di aggregati patologici. Questi esperimenti verranno condotti in modelli cellulari sperimentali di malattia e in neuroni/motoneuroni umani derivati da cellule staminali di pazienti SLA (iPS). Lo studio della SUMOilazione aiuterà a comprendere meglio tutti i meccanismi molecolari in grado di provocare il malfunzionamento della proteina TDP-43 nella SLA e di individuare nuovi possibili bersagli terapeutici.

In questo primo anno di progetto è stato confermato che una frazione della proteina TDP-43, circa il 15%, è presente in forma SUMOilata in molti tipi cellulari analizzati, a supporto di un ruolo regolatorio di questa modificazione post-traduzionale. E' stato quindi creata in laboratorio una proteina TDP-43 mutata che non è più in grado di essere modificata dalla SUMOilazione ed è stata usata in molti saggi sperimentali in vitro per verificarne la funzionalità. Sebbene la proteina TDP-43 mutata SUMO-resistente si localizzi prevalentemente nel nucleo come la forma normale, non è in grado di legare e processare gli RNA bersaglio in modo altrettanto efficiente, suggerendo che la SUMOilazione possa avere un ruolo di regolazione della sua attività biologica. Il gruppo di ricerca sta ora studiando se e in che modo la SUMOilazione è in grado di controllare il trasporto dal nucleo al citoplasma e viceversa della proteina TDP-43 nell'ipotesi che questa modificazione possa contribuire al processo patologico di accumulo di TDP-43 nel citoplasma.

### 3. il finanziamento del progetto

SUMALS, iniziato il 1 maggio 2017 con scadenza 31 ottobre 2019, gode complessivamente del contributo AriSLA di euro 260.000,00, suddiviso nelle seguenti voci di costo:

- Personale
- Materiali, consumabili e attrezzature
- Altri costi
- Overheads

Il progetto è gestito in regime di gestione diretta.

Pubblicazioni

Il progetto SUMALS non ha ancora prodotto pubblicazioni scientifiche.

<b>Data di inizio progetto:</b> 1 maggio 2017  <b>Data di fine progetto:</b> 31 ottobre 2019
--

VOCI DI SPESA	COSTO COMPLESSIVO	QUOTA FINANZIATA CON FONDI 5 PER MILLE
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	78.510,00	13.274,05
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, ecc.)	62.490,00	26.147,22
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi, missioni ecc.)	12.000,00	3.589,42
Elaborazione dati		
Spese amministrative	7.000,00	2.500,00
Altre spese		
<b>TOTALE</b>	<b>160.000,00</b>	<b>43.010,69</b>

Data

08/08/2018

Il Legale Rappresentante  
Dr. Alberto Fontana



Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003



**Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca**  
**Direzione Generale per il Coordinamento, la Promozione e la Valorizzazione della**  
**Ricerca**  
**Uff. V.**

**Rendiconto di spesa Fondi 5 per mille ANNO 2015**  
**Enti della Ricerca Scientifica**

**Ente<sup>1</sup>: Fondazione Italiana di ricerca per la SLA**

**Codice fiscale: 97511040152**

**Indirizzo sede legale: Via Poerio 14, 20129, Milano**

**Referenti (nominativo, telefono, e-mail), Brigita Jitaru 0220242390, segreteria@arista.org**

**Attività:**

Il progetto SNop

In occasione del bando "Concorso per Progetti di Ricerca AriSLA 2016", il processo valutativo ha classificato eccellente il progetto MODULAZIONE OPTOGENETICA DELLA COMPONENTE ADRENERGICA DEI NERVI MOTORI PER COMPRENDERE I MECCANISMI DI ATROFIA MUSCOLARE E NEURODEGENERAZIONE NELLA SLA (SNOP), e a seguito di tale giudizio AriSLA ha stanziato il finanziamento per il sostegno del lavoro.

Il progetto è guidato dalla dott.ssa Tania Zaglia del Venetian Institute of Molecular Medicine, Padova.

Lo scopo del progetto SNop è quello di studiare la comunicazione intercellulare fra Neuroni Simpatici (SNs), i miociti scheletrici ed il motoneurone (MN) e verificare se questa abbia un ruolo chiave nella fisiologia del muscolo e nella patogenesi della SLA.

La SLA è una malattia neurodegenerativa che colpisce circa 6000 persone in Italia ed è caratterizzata dalla degenerazione dei motoneuroni (MN), che controllano la contrazione volontaria dei muscoli scheletrici. Di conseguenza, i pazienti affetti da SLA sviluppano debolezza muscolare, paralisi e, infine, incapacità respiratoria. Allo stato attuale, non ci sono terapie per contrastare la progressione della malattia e l'aspettativa di vita dei pazienti SLA è di 2-5 anni dopo la diagnosi. L'attività dei ricercatori è dunque focalizzata a comprendere i meccanismi alla base della malattia per identificare nuove strategie terapeutiche da trasferire in studi clinici. Recentemente, è stato suggerito che l'agonista dei recettori adrenergici di tipo  $\beta_2$  ( $\beta_2$ -AR), clenbuterolo, riduce l'atrofia muscolare e la degenerazione dei MN nei pazienti SLA. Tuttavia, gli

<sup>1</sup> Istituzione beneficiaria del contributo del 5 per mille.

agonisti  $\beta$ -AR, a lungo termine, hanno effetti dannosi a livello cardiaco e i meccanismi con cui il clenbuterolo impatta sulla sopravvivenza dei MN sono ancora dibattuti. È ben noto che i nervi motori, che innervano i muscoli scheletrici, contengono una grande quantità di neuroni simpatici (SNs) che rilasciano noradrenalina, un neurotrasmettitore che attiva i  $\beta$ 2-AR espressi sulla membrana delle fibre muscolari.

Il ruolo dei SNs presenti nel nervo motore è ancora indeterminato, e rappresenta l'oggetto di questo studio. Sulla base della letteratura e dei dati preliminari del gruppo di lavoro, è stata formulata l'ipotesi secondo cui la comunicazione intercellulare fra SNs, i miociti scheletrici ed il MN abbia un ruolo chiave nella fisiologia del muscolo e nella patogenesi della SLA.

Metodi e risultati. L'analisi mediante microscopia confocale e 2-fotoni ha dimostrato che i SNs innervano progressivamente, dalla nascita all'età adulta, i muscoli scheletrici e contattano direttamente le fibre muscolari al livello della giunzione neuromuscolare, dove si concentrano i  $\beta$ 2-AR. In questo studio, è stata inoltre utilizzato l'optogenetica, una biotecnologia di recente sviluppo, che è stata impiegata per controllare selettivamente l'attività dei SNs del nervo motore e determinare il loro effetto sui muscoli innervati. La stimolazione optogenetica acuta ha dimostrato, per la prima volta in vivo, che i SNs modulano direttamente le vie di segnale a valle dei  $\beta$ 2-AR del muscolo scheletrico. La fotostimolazione cronica sarà utilizzata per valutare il ruolo dei SNs nella regolazione del trofismo del muscolo scheletrico. Inoltre, come prova di principio, si mira a determinare se l'attivazione selettiva dei  $\beta$ 2-AR possa contrastare la progressione della malattia, in modelli preclinici di SLA.

I risultati di questo progetto possono migliorare lo stato delle conoscenze sulla neurobiologia muscolare, ponendo così le basi per ulteriori studi meccanici. Inoltre, verrà testato un nuovo approccio terapeutico, potenzialmente trasferibile alla clinica.

### 3. Il finanziamento del progetto

SNop, iniziato il 1° Maggio 2017 con scadenza il 30 Agosto 2018, gode del contributo AriSLA di euro 55.000,00, suddiviso nelle seguenti voci di costo:

- Personale
- Materiali, consumabili e attrezzature
- Altri costi
- Overheads

Il progetto è gestito in regime di gestione diretta.

Pubblicazioni

Il progetto SNop non ha ancora prodotto pubblicazioni scientifiche.

**Data di inizio progetto:**

1 maggio 2017

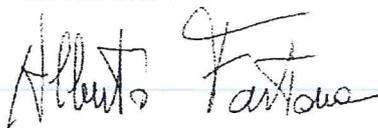
**Data di fine progetto:**

30 agosto 2018

VOCI DI SPESA	COSTO COMPLESSIVO	QUOTA FINANZIATA CON FONDI 5 PER MILLE
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	20.500,00	20.445,61
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, ecc.)	26.480,00	5.502,06
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi, missioni ecc.)		
Elaborazione dati		
Spese amministrative	2.620,00	
Altre spese	5.400,00	
<b>TOTALE</b>	<b>55.000,00</b>	<b>25.947,67</b>

Data

08/08/2018

Il Legale Rappresentante  
Dr. Alberto Fontana

Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003