



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 2017
Enti della Ricerca Scientifica

Ente¹: Fondazione Italiana di Ricerca per la SLA – Sclerosi Laterale Amiotrofica
Codice fiscale: 97511040152
Indirizzo sede legale: Via Poerio 14, 20129 Milano
Referenti (nominativo, telefono, e.mail):
Segretario Generale Dott. Paolo Masciocchi, 02 20242390, paolo.masciocchi@arista.org

Attività:

Il progetto: MLOpathy – Combinazione di farmaci che inducono chaperoni ed autofagia per ripristinare la funzionalità di granuli da stress ed organelli senza membrana nucleare vulnerabili al misfolding proteico.

Il gruppo di ricerca con un precedente Full Grant finanziato da AriSLA (Granulopathy - 2014) ha dimostrato come proteine alterate, incluse quelle mutate nella SLA, si accumulino in complessi ribonucleoproteici, detti granuli da stress (GS), convertendoli in uno stato aggregato disfunzionale. Inoltre, hanno verificato come sia possibile evitarne l'accumulo, ripristinando dinamismo e funzionalità dei GS, tramite l'azione sul sistema cellulare di controllo di qualità proteico (PQC). Su queste premesse, è stato ipotizzato che proteine chaperoni (la cui funzione predominante è la prevenzione dell'aggregazione di proteine mal ripiegate, sia in condizioni fisiologiche che in condizioni di stress) e farmaci anti-depressivi che agiscono stimolando l'autofagia potrebbero promuovere la rimozione di queste proteine alterate o mutate ed avere effetti sinergistici contro la SLA.

Il progetto si basa su alcuni dati preliminari che mostrano come anche altri organelli nucleari senza membrana (MLO), il cui dinamico assemblaggio/disassemblaggio sono essenziali per garantire risposte cellulari e di adattamento allo stress, siano vulnerabili alle alterazioni proteiche, come avviene per i GS. Inoltre, le stesse proteine chaperoni che mantengono il buon funzionamento dei GS hanno dimostrato avere un'azione anche su questi MLO nucleari.

MLOpathy ha l'obiettivo di studiare come proteine alterate o mutate associate alla SLA siano in grado di convertire MLO nucleari in aggregati, come questo evento induca tossicità cellulare, e come esso possa essere legato a disturbi del trasporto nucleare, tipici della malattia. Sarà inoltre investigato se la combinazione di farmaci che ripristinano

¹ Istituzione beneficiaria del contributo del 5 per mille.

la funzionalità dei GS possa proteggere anche gli MLO nucleari, promuovendo la vitalità cellulare, utilizzando cellule staminali pluripotenti indotte (iPSCs) e cellule di pazienti SLA. La caratterizzazione di nuovi meccanismi patogenetici in modelli SLA e la dimostrazione che la combinazione di antidepressivi che stimolano l'autofagia con induttori di proteine chaperoni è efficace contro la SLA, aprirà ad interessanti nuove strategie terapeutiche.

Il progetto MLOpathy è iniziato l'1 aprile 2019 e terminerà l'1 aprile 2022. Il progetto gode del contributo AriSLA di euro 240.000,00 suddiviso nelle seguenti voci di costo:

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

Il progetto è stato gestito in regime di gestione indiretta.

Pubblicazioni

Il progetto MLOpathy ha prodotto finora le seguenti pubblicazioni scientifiche:

- Mediani L, Guillén-Boixet J, Alberti S, Carra S. Nucleoli and Promyelocytic Leukemia Protein (PML) bodies are phase separated nuclear protein quality control compartments for misfolded proteins. *Molecular & Cellular Oncology*, 2019 <https://doi.org/10.1080/23723556.2019.1652519>
- Mandrioli J, Mediani L, Alberti S, Carra S. ALS and FTD: where RNA metabolism meets protein quality control. *Semin Cell Dev Biol.* 2019 Jun 26. pii: S1084-9521(18)30200-3. doi: 10.1016/j.semcdb.2019.06.003. Review.
- Arosio A, Cristofani R, Pansarasa O, Crippa V, Riva C, Sirtori R, Rodriguez-Mendez V, Riva N, Gerardi F, Lunetta C, Cereda C, Poletti A, Ferrarese C, Tremolizzo L, Sala G (2019) Hsc70 expression is reduced in lymphomonocytes of sporadic and familial ALS patients and contributes to TDP-43 accumulation - Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration - PMID: 31663379 doi: 10.1080/21678421.2019.1672749
- Cicardi ME*, Cristofani R*, Crippa V, Ferrari V, Tedesco B, Meroni M, Vezzoli G, Galbiati M, Piccolella M, Messi E, Carra S, Pennuto M, Rusmini P, Poletti A (2019) Autophagic and Proteasomal Mediated Removal of Mutant Androgen Receptor in Muscle Models of Spinal and Bulbar Muscular Atrophy- *Frontiers in endocrinology* - doi: 10.3389/fendo.2019.00569 [* equally contributed]
- Cristofani R*, Rusmini P*, Galbiati M, Cicardi ME, Ferrari V, Tedesco B, Casarotto E, Chierichetti M, Messi E, Piccolella M, Carra S, Crippa V, Poletti A (2019) The regulation of the small heat shock protein B8 in misfolding protein diseases causing motoneuronal and muscle cell death- *Frontiers in neuroscience* - PMID:31427919 -doi:10.3389/fnins.2019.00796 [*equallycontributed]
- Rusmini P, Cortese K, Crippa V, Cristofani R, Cicardi ME, Ferrari V, Vezzoli G, Tedesco B, Meroni M, Messi E, Piccolella M, Galbiati M, Garrè M, Morelli E, Vaccari T, Poletti A (2019) Trehalose induces autophagy via lysosomal-mediated TFEB activation, in models of motoneuron degeneration - *Autophagy* - PMID: 30335591 - doi: 10.1080/15548627.2018.1535292
- Combinatorial treatment for spinal muscular atrophy. Poletti A., Fischbeck K.H. *J Neurochem* (2020) in press. doi: 10.1111/jnc.14974. PMID: 32056234
- Autophagy in neurodegeneration: New insights underpinning therapy for

neurological diseases. O. Corti, K. Blomgren, A. Poletti, P.M. Beart. J. Neurochem (2020) In press

Data di inizio progetto:

1 aprile 2019

Data di fine progetto:

1 aprile 2022

VOCI DI SPESA	COSTO COMPLESSIVO	QUOTA FINANZIATA CON FONDI 5 PER MILLE
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	€ 69.020,00	€ 24.747,41
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)	-	-
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, ecc.)	€ 123.162,00	€ 29.607,61
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi, missioni ecc.)	€ 26.000,00	€ 4.229,86
Elaborazione dati	-	-
Spese amministrative	€ 21.818,00	€ 5.858,49
Altro (indicare quali)	-	-
TOTALE	€ 240.000,00	€ 64.443,37

Data 18 novembre 2020

Il Legale Rappresentante



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

Il Legale Rappresentante

