**Comunicato stampa**

**ARISLA ANNUNCIA I progetti VINCITORI DELLA ‘CALL FOR PROJECTS’ 2016**

***PRESIDENTE FONTANA: “PREMIATI I SEI PROGETTI PIU’ INNOVATIVI CHE MIRANO AL TRASFERIMENTO DEI RISULTATI AL PAZIENTE”***

**Successo della piattaforma on line, lanciata per la prima volta da AriSLA nella sua ultima Call for Projects, per la sottomissione delle proposte: raddoppiate le domande di finanziamento rispetto alla media di candidature presentate ad oggi.**

**Milano, 26 gennaio 2017 - Avanzamento della conoscenza** scientifica sulla SLA, al fine di ottimizzare il **trasferimento dei risultati della ricerca al paziente** e **introdurre nuove soluzioni terapeutiche**. Sono questi gli obiettivi che si prefiggono i **sei progetti giudicati meritevoli di finanziamento dalla Commissione scientifica internazionale di** **AriSLA - Fondazione Italiana di ricerca per la SLA**, che hanno partecipato al nono Bando, lanciato nei mesi scorsi per sostenere in modo concreto l’eccellenza della ricerca scientifica in Italia.

**INVESTIMENTO SUI PROGETTI - Sarà di 876.378 euro l’investimento economico complessivo erogato da AriSLA per i nuovi progetti, attraverso la Call for Projects 2016:** la Fondazione incrementa così le risorse stanziate fino ad oggi a sostegno della ricerca scientifica, **arrivando ad investire oltre 10,6 milioni di euro dal 2009,** supportando in questi anni 62 progetti e 260 ricercatori su tutto il territorio nazionale.

**STUDI VINCITORI -** Due dei 6 progetti finanziati **(DDRNA&ALS e StressFUS) hanno l’obiettivo di verificare il coinvolgimento delle proteine TDP-43 e FUS, associate all’insorgenza della malattia, nella alterata risposta allo stress dei motoneuroni,** che risultano così maggiormente vulnerabili agli “insulti” ossidativi. Altri due progetti di ricerca vogliono **sondare nuovi approcci biologici, allo scopo di identificare future terapie per la SLA**. Il primo (**ExoALS**) studierà **l’effetto neuroprotettivo degli esosomi**,piccole vescicole responsabili della comunicazione intercellulare, derivati da cellule staminali, e ne caratterizzerà il contenuto al fine di migliorare il loro possibile utilizzo terapeutico nei pazienti con SLA; il secondo (**SUMALS**) esplorerà il **ruolo della SUMOilazione,** che ha diverse azioni nella regolazione della funzionalità e nella localizzazione delle proteine bersaglio e, nel caso specifico, nell’aggregazione della  **proteina TDP-43**, caratteristica comune di molte forme sporadiche e familiari di SLA: in particolare, il progetto utilizzerà alcuni peptidi per modulare la SUMoilazione e ritardare la degenerazione neuronale nella prospettiva di arrivare a future terapie in vivo.

Innovative strategie per investigare nuovi meccanismi alla base della SLA sono quelle proposte dai due progetti pilota **GPR17ALS** e **SNop**. Il primo intende valutare **nuovi approcci farmacologici basati sulla modulazione dell’attività del recettore GPR17, al fine di stimolare la riparazione della guaina mielinica**, il rivestimento protettivo dei processi neuronali, e valutare il suo coinvolgimento nella degenerazione legata alla SLA. Il secondo, **attraverso l’utilizzo di una tecnica innovativa chiamata optogenetica,** che combina tecniche ottiche e genetiche di rilevazione per sondare i circuiti neuronali, **cercherà di comprendere i meccanismi che portano all’atrofia muscolare** nei casi di SLA**.**

**RADDOPPIATE LE PROPOSTE SOTTOMESSE AL BANDO - Da segnalare la novità che ha caratterizzato questa ultima Call for Projects,** legata **all’attivazione della piattaforma online,** implementata per agevolare i ricercatori nella presentazione delle candidature. La piattaforma è stata molto apprezzata e lo dimostra il notevole incremento delle **domande sottomesse, che hanno raggiunto la quota di 157, raddoppiando** cosìla media dei progetti presentati fino ad oggi ad AriSLA.

**PRESIDENTE ARISLA, ALBERTO FONTANA: “SOSTENIAMO UNA RICERCA VICINA AI PAZIENTI”**

*“E’ per noi fondamentale ottimizzare il trasferimento dei risultati al paziente, avendo come priorità quella di migliorare la qualità di vita di chi è affetto dalla malattia. Perseguendo questi obiettivi* **- afferma il Presidente di Fondazione AriSLA, Alberto Fontana -** *gli esperti del Comitato Scientifico Internazionale di AriSLA hanno selezionato i progetti meritevoli di finanziamento per il Bando AriSLA 2016, ritenendoli fortemente innovativi e volti allo sviluppo di nuovi approcci terapeutici. Il successo della Call e la crescita delle domande sottomesse confermano la vitalità della ricerca scientifica in ambito SLA nel nostro Paese. Questo per noi rappresenta un incentivo e una responsabilità nel continuare nella nostra mission: valorizzare l’eccellenza scientifica e fornire il massimo sostegno al lavoro dei ricercatori. Tra i risultati raggiunti mi piace ricordare il ruolo di AriSLA nel far emergere in questi anni il network della ricerca scientifica e della clinica in ambito SLA nel nostro Paese: parliamo di oltre 100 gruppi di ricerca e di oltre 25 centri clinici. Grazie alle ricerche finanziate da AriSLA, inoltre, è stato possibile contribuire all’identificazione cinque degli otto nuovi geni scoperti negli ultimi quattro anni e coinvolti nell’insorgenza della SLA~~.~~ E grazie anche al nostro supporto, negli ultimi cinque anni, proprio nell’ambito della ricerca di base e traslazionale, l’Italia si è collocata al secondo posto dopo gli Stati Uniti per numero di pubblicazioni scientifiche sulla malattia. Il nostro impegno è continuare a fare in modo che si rafforzi il contributo della ricerca italiana nel contesto internazionale per raggiungere l’obiettivo più importante: costruire un futuro senza SLA”.*

**UN PROCESSO DI SELEZIONE DEI PROGETTI CHE PREMIA IL MERITO**

Le ricerche finanziate sono state selezionate dopo un attento processo di valutazione in “*peer-review”*: una metodologia grazie alla quale esperti revisori internazionali analizzano e giudicano le proposte progettuali secondo criteri di **scientificità, oggettività e merito,** escludendo ogni conflitto di interesse. Questo modello non solo dà garanzia di terzietà nella scelta dei progetti da finanziare ma, in particolare, mira a valorizzare e premiare la ricerca d’eccellenza, effettuata con metodi rigorosi, fondata su ipotesi innovative e orientata su temi di studio considerati prioritari per la conoscenza ed il trattamento della SLA e per migliorare la qualità di vita dei pazienti.

**L’IDENTIKIT DEI 6 PROGETTI DI RICERCA SCIENTIFICA VINCITORI DELLA CALL 2016**

I sei progetti che godranno del finanziamento di Fondazione AriSLA hanno **una durata che varia da 12 a 36 mesi** e un valore economico che va da **55.000 a 299.628 euro**. Si tratta di **tre ‘Full grant’**, ovvero progetti che sviluppano ambiti di studio promettenti e fondati su un solido background - e **tre** “**Pilot grant**” - ossia studi che hanno l’obiettivo di sperimentare nuove strade di ricerca. I progetti coinvolgono **8** **nuovi gruppi di ricerca** (operativi su Milano, Verona, Padova e Roma), che vanno ad aggiungersi ai 105 gruppi sostenuti dal 2009 dalla Fondazione.

***Full Grant***

1. **Il ruolo della risposta alterata al danno del DNA nella neurodegenerazione legata alla SLA (*DDRNA&ALS*)**

**Lo scopo del progetto di ricerca è quello di dimostrare che la neuro-degenerazione associata alle proteine TDP-43 e FUS sia dovuta a difetti nella risposta cellulare al danno del DNA (o DDR) e nel riparo del danno al DNA come conseguenza di un’inefficiente produzione di alcuni piccoli RNA. Tale inefficienza è causata proprio dall’inattivazione del normale funzionamento di TDP-43 e FUS.** L’ipotesi dalla quale il gruppo di ricerca intende partire è quella di dimostrare che le mutazioni in queste due proteine portano ad un difetto nella riparazione del DNA, con un accumulo del danno e la conseguente morte cellulare. Inoltre verrà **verificato se questo processo possa essere** **modificato attraverso un trattamento** **farmacologico.** Attraverso la delucidazione di un nuovo meccanismo molecolare, sottostante l’accumulo del danno al DNA nella SLA, il progetto potrà contribuire a sviluppare nuovi approcci terapeutici per il trattamento di questa grave malattia.

*(DDRNA&ALS - A Role for DNA damage response RNA (DDRNA) in neurodegeneration in ALS. Coordinatore Scientifico, Fabrizio d’Adda di Fagagna, IFOM - The FIRC Institute of Molecular Oncology, Milano. Partner, Sofia Francia, Istituto di Genetica Molecolare - Consiglio Nazionale delle Ricerche (IGM-CNR), Pavia. Durata del progetto 36 mesi, valore 299.628 euro).*

1. **L’utilizzo di esosomi derivati da cellule staminali mesenchimali come nuovo approccio terapeutico per la SLA (*ExoALS*)**

Il gruppo di ricerca del progetto ha dimostrato come la somministrazione di cellule staminali mesenchimali (MSC), derivate da tessuto adiposo (ASC), abbia un effetto benefico nel modello murino di SLA familiare con mutazioni in SOD1, ritardando la perdita delle capacità motorie e la degenerazione dei neuroni motori.

L’effetto benefico delle cellule staminali è probabilmente mediato dal rilascio di vescicole extracellulari (esosomi) che contengono molecole (proteine e RNA), le quali giocano un importante ruolo nella comunicazione inter-cellulare, avendo esse la capacità di ricapitolare l'effetto delle cellule staminali, raggiungendo il sito di lesione e modificando l’espressione genica locale. In vista di un possibile utilizzo di esosomi come terapia nei pazienti con SLA, **lo scopo del progetto è quello di studiare l’effetto neuroprotettivo degli esosomi, isolati da ASC, in modelli murini SOD1(G93A), e di valutarne la localizzazione dopo la loro somministrazione in vivo.** Per permettere la tracciabilità in vivo degli esosomi è stato messo a punto un protocollo che consiste nel marcare tali vescicole con nanoparticelle superparamagnetiche, al fine di rilevare la loro localizzazione attraverso la risonanza magnetica. **Il contenuto degli esosomi, inoltre, sarà caratterizzato per capire quali siano i meccanismi d'azione**, al fine di migliorare il loro possibile utilizzo terapeutico.

*(EXOALS - Exosomes from mesenchymal stem cells as innovative therapeutic approach for ALS- Coordinatore scientifico Raffaella Mariotti, Università degli Studi di Verona. Durata del progetto 24 mesi, valore 141.750 euro. I dati preliminari del progetto sono stati precedentemente supportati da: ‘Viva la Vita Italia Onlus’; ‘Joint Project 2015’, in collaborazione con Fondazione Ospedale S. Camillo IRCCS).*

1. **Ruolo della SUMOilazione nel trasporto nucleo-citoplasma e nell’aggregazione della proteina TDP-43 (*SUMALS*)**

La traslocazione della proteina TDP-43 nel citoplasma e la sua conseguente aggregazione, caratteristiche comuni sia delle forme sporadiche che di quasi tutte le forme familiari di SLA, sono punti critici nella comprensione della patogenesi della malattia. Tuttavia, i meccanismi che controllano questi processi non sono ancora chiari. Alterazioni nell’import/export nucleare delle proteine potrebbero costituire l’evento iniziale dell’alterata localizzazione cellulare di TDP-43 con un meccanismo autoalimentante che porterebbe all’accumulo progressivo di TDP-43 nel citoplasma. La SUMOilazione, una modificazione post-traduzionale simile all’ubiquitinazione, ha diversi ruoli regolatori nei confronti della proteina bersaglio regolandone la stabilità, la solubilità e l’interazione con altri substrati, oltre che essere fortemente implicata nel trasporto nucleo-citoplasma. **Lo scopo del progetto SUMALS è quello di capire se la SUMOilazione possa influenzare le proprietà biochimiche e l’attività biologica di TDP-43, il suo corretto trasporto tra nucleo e citoplasma e la sua aggregazione patologica nella SLA.** Saranno **utilizzati, inoltre, due peptidi cellula-permeabili** **capaci di modulare la SUMOilazione e ne sarà testata l’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 permetterà di comprendere i meccanismi molecolari alla base del malfunzionamento della proteina TDP-43 nella SLA e di individuare nuovi possibili bersagli terapeutici.

*(SUMALS - Role of SUMOylation in TDP-43 nucleocytoplasmic transport and aggregation. Coordinatore scientifico Antonia Ratti, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano. Partner Marco Feligioni EBRI - European Brain Research Institute “Rita Levi-Montalcini”, Roma. Durata del progetto 30 mesi; valore 260.000 euro).*

***Pilot Grant***

1. **Modulazione tramite tecniche di optogenetica dei nervi motori per comprendere i meccanismi dell’atrofia muscolare e della neurodegenerazione nella SLA** (*SNop*)

**Il progetto SNop utilizzerà tecniche di optogenetica per sondare circuiti neuronali e comprendere le modalità di elaborazione e trasformazione delle informazioni tra neuroni,** partendo dall’ipotesi che la comunicazione tra i neuroni simpatici, contenuti nel muscolo scheletrico, le cellule muscolari e i motoneuroni possa avere un ruolo chiave nella patogenesi della SLA e che questi neuroni simpatici contribuiscano al mantenimento delle dimensioni e della funzionalità del muscolo, influenzando la performance del motoneurone. L’optogenetica è una nuova biotecnologia che combina tecniche ottiche e genetiche di elaborazione,per attivare e disattivare specifici neuroni modificati geneticamente usando solo un impulso di luce. **Questa tecnica permetterà di stimolare i neuroni simpatici del nervo motore e determinare il loro effetto sui muscoli innervati e sulla progressione della SLA**. I dati ottenuti da questo progetto potranno aumentare le attuali conoscenze sulla neurobiologia muscolare e porre le basi per ulteriori studi relativi ai meccanismi alla base della malattia. *(SNop - Optogenetic modulation of the adrenergic component of motor nerves to understand the mechanisms of muscle atrophy and neurodegeneration in ALS. Coordinatore scientifico, Tania Zaglia, Venetian Institute of Molecular Medicine, Padova. Durata del progetto 12 mesi, valore 55.000 euro).*

1. **Sperimentazione di nuove strategie per ritardare la degenerazione neuronale con farmaci attivi sul recettore GPR17** (*GPR17ALS)*

Recentemente è stato dimostrato un coinvolgimento nella patogenesi della SLA da parte degli oligodendrociti, le cellule del sistema nervoso centrale che, formando la guaina mielinica, avvolgono i processi neuronali permettendo una rapida comunicazione tra le cellule. Il gruppo di ricerca ha identificato un recettore di membrana, chiamato GPR17, presente sui precursori degli oligodendrociti, la cui stimolazione con adeguate sostanze farmacologiche porta al differenziamento in cellule mielinizzanti, permettendo così la formazione e la riparazione della guaina mielinica. **Scopo del progetto è quello di valutare se GPR17 possa rappresentare un target farmacologico anche nella SLA, utilizzando il modello transgenico SOD1G93A.** **Saranno analizzati i cambiamenti, lo stadio di differenziamento e la proliferazione dei precursori degli oligodendrociti che esprimono GPR17 e sarà stabilito come le alterazioni, la morte precoce, i difetti di mielinizzazione e il ridotto supporto trofico ai neuroni da parte dei precursori degli oligodendrociti possano essere ripristinati da farmaci attivi su GPR17.** Questi esperimenti forniranno informazioni sul ruolo di GPR17 nella SLA e sulla possibilità di ritardare la degenerazione neuronale con approcci farmacologici basati su questo recettore; tali informazioni costituiranno la base per future terapie in vivo. *(GPR17ALS - New strategies to enhance the trophic functions and remyelinating abilities of adult NG2-glia in amyotrophic lateral sclerosis via the GPR17 receptor. Coordinatore scientifico Marta Fumagalli - Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano. Durata del progetto 12 mesi, valore 60.000 euro).*

1. **Alterazioni della risposta allo stress nei motoneuroni dei pazienti** **SLA che esprimono la proteina FUS mutata** (*StressFUS)*

Ad oggi non è ancora ben chiaro il legame tra la morte del motoneurone e le mutazioni nel gene FUS. Sorprendentemente, le proteine FUS mutate sono presenti in tutte le cellule del paziente, ma solo i motoneuroni ne sono interessati.

Oltre ai difetti genetici si pensa che anche l'ambiente possa contribuire alla SLA. In particolare, numerose evidenze hanno indicato gli agenti ossidanti come fattori di rischio. Le cellule sono dotate di meccanismi protettivi che consentono di minimizzare i danni indotti da stress ossidativo e tale risposta allo stress è cruciale soprattutto nei neuroni, più inclini ad accumulare danni nel tempo. **Questo progetto ha lo scopo di verificare l'ipotesi che in condizioni di stress FUS mutato possa sequestrare e rendere inefficaci i fattori che dovrebbero proteggere i motoneuroni dai danni ossidativi**, **compromettendo in tal modo la risposta allo stress nei motoneuroni dei pazienti e rendendoli così più vulnerabili.** A lungo termine, questo studio potrebbe porre le basi per l'identificazione di farmaci che migliorino la sopravvivenza dei motoneuroni ripristinando la produzione di fattori protettivi.

*(StressFUS - Impairment of the stress response by mutant FUS in iPSC-derived human ALS motoneurons. Coordinatore scientifico, Alessandro Rosa - Dipartimento di Biologia e Biotecnologie Charles Darwin, Università “La Sapienza” di Roma. Durata del progetto 12 mesi, valore 60.0000 euro. Nell’ambito di questa linea di ricerca, lo studio è stato supportato precedentemente dall’Università “La Sapienza” di Roma e dall’Istituto Italiano di Tecnologia, IIT, di Genova).*

Per maggiori dettagli sui progetti finanzianti e sulle attività di AriSLA: [www.arisla.org](http://www.arisla.org)

***Fondazione AriSLA***

*AriSLA, Fondazione Italiana di ricerca per la Sclerosi Laterale Amiotrofica nasce nel dicembre 2008 per promuovere, finanziare e coordinare la ricerca scientifica d’eccellenza sulla SLA. Principale organismo a livello italiano e nel panorama europeo a occuparsi in maniera dedicata ed esclusiva di ricerca sulla SLA, AriSLA sorge per volontà di soggetti di eccellenza in campo scientifico e filantropico quali**A.I.S.L.A. Onlus - Associazione Italiana Sclerosi Laterale Amiotrofica, Fondazione Cariplo, Fondazione Telethon e Fondazione Vialli e Mauro per la Ricerca e lo Sport Onlus.*

[www.arisla.org](http://www.arisla.org) e [www.alscience.it](http://www.alscience.it)

Contatti ufficio stampa AriSLA

Tiziana Zaffino - *02.20.24.23.90 - 02.29.52.85.30* - cell. 347 2895206 - tiziana.zaffino@arisla.org

Stefania Pozzi - *02.20.24.23.90 - 02.29.52.85.30* - cell. 328 6084489 - stefania.pozzi@arisla.org