**Comunicato stampa**

**ARISLA ANNUNCIA I progetti VINCITORI DELLA ‘CALL FOR PROJECTS 2017’**

***PRESIDENTE FONTANA: “PREMIATI SEI PROGETTI CHE PUNTANO ALL’AVANZAMENTO DELLA CONOSCENZA DELLA MALATTIA E A TRASLARE RISULTATI DAL LABORATORIO AL PAZIENTE”***

**Sottomessi 143 progetti di ricerca a testimonianza del fermento della ricerca scientifica italiana in ambito SLA**

**Milano, 18 gennaio 2018 – AriSLA, Fondazione Italiana di ricerca per la SLA, inaugura il nuovo anno annunciando i progetti vincitori della ‘Call for Projects 2017’,** decimo bandolanciato nei mesi scorsi per sostenere in modo concreto l’eccellenza della ricerca scientifica in Italia impegnata a **contrastare la Sclerosi Laterale Amiotrofica**, malattia rara neurodegenerativa che oggi nel nostro Paese colpisce circa 6000 persone.

**INVESTIMENTO SUI PROGETTI - Sarà di 832.984 euro l’investimento economico complessivo erogato da AriSLA per i nuovi sei progetti giudicati meritevoli di finanziamento dalla Commissione scientifica internazionale:** la Fondazione incrementa così le risorse stanziate fino ad oggi a sostegno delle attività di ricerca **arrivando ad investire oltre 11,4 milioni di euro dal 2009,** supportando in questi anni 68 progetti e oltre 260 ricercatori su tutto il territorio nazionale.

**PRESIDENTE ARISLA, ALBERTO FONTANA: “FONDAMENTALE DARE FIDUCIA ALLA RICERCA DI BASE PER GIUNGERE A STRATEGIE TERAPEUTICHE EFFICACI”**

*“La selezione da parte degli esperti internazionali di cinque progetti di ricerca di base e uno traslazionale conferma il ruolo chiave riconosciuto ai ricercatori impegnati nell’avanzamento della conoscenza della malattia* **- afferma il Presidente di Fondazione AriSLA, Alberto Fontana -** *al fine di traslare i risultati della ricerca dal laboratorio alle persone con SLA e giungere a strategie terapeutiche efficaci.* ***Bisogna continuare ad avere fiducia nella ricerca e combattere ogni atteggiamento miope*** *perché i risultati raggiunti e il fermento dei ricercatori italiani in ambito SLA, come dimostrano le 143 domande sottomesse al nostro bando, testimoniano l’’impegno della comunità scientifica a fare in modo che al più presto si giunga ad una cura. La mission di AriSLA è dare continuità al lavoro dei ricercatori, sostenendo l’innovatività e qualità dei progetti, finché la malattia non sarà sconfitta”.*

**SINTESI STUDI VINCITORI** (seguono schede) – Comun denominatore dei progetti vincitori della ‘Call for Projects 2017’ è l’obiettivo di comprendere i meccanismi che sottintendono l’insorgenza della SLA e indagare il processo neurodegenerativo con approcci altamente innovativi. Il progetto **‘TDP-43-STRUCT’**punta, infatti, **ad ottimizzare il processo di purificazione della proteina TDP-43, che svolge un ruolo centrale nella patogenesi della Sclerosi Laterale Amiotrofica**, allo scopo di caratterizzare nel dettaglio la sua struttura e renderla disponibile per la comunità internazionale. La disponibilità di un protocollo per purificare la proteina TDP-43 e la sua successiva caratterizzazione costituiranno elementi fondamentali per l’avanzamento della ricerca sulla SLA e l’ideazione di nuovi percorsi di cura. Tre dei progetti vincitori sono concentrati in particolare sul processo degenerativo del motoneurone, cellula principalmente interessata dalla malattia. Un importante interrogativo irrisolto della SLA, infatti, riguarda la morte selettiva dei motoneuroni, bersaglio principale della malattia, la cui degenerazione è conseguenza anche dalle loro interazioni con le cellule vicine. Il progetto **‘NeVALS’** intende studiare **come le cellule vascolari possano contribuire all’insorgenza della malattia** e mira a chiarire come specifici meccanismi neurovascolari divengano difettosi nella SLA.

Anche lo studio **‘circRNALS’ intende espandere la comprensione del processo neurodegenerativo,** cercando di **definire la potenziale implicazione nella SLA dei circRNA,** una nuova classe di RNA implicati nella regolazione dell'espressione genica a tutti i livelli e particolarmente presenti nel sistema nervoso.

Il progetto ‘**AxRibALS’** andrà ad approfondire un altro aspetto della degenerazione, indagando **se e come la SLA influenzi la capacità da parte degli assoni** (lunghi processi dei motoneuroni che trasportano segnali elettrici e molecolari dal corpo cellulare al muscolo) **di produrre, rinnovare e mantenere le proteine necessarie alla loro funzione e alla sopravvivenza di tutto il neurone.**

Potranno invece avere un significato prognostico rispetto alla SLA i risultati del progetto **‘IRKALS’** **che indagherà il coinvolgimento nella malattia di HERV-K, ovvero retrovirus endogeni umani residui di infezioni retrovirali** che si sono verificate nei nostri antenati e sono stati incorporati nel nostro DNA, rilevati in elevate quantità in una parte dei pazienti SLA. In particolare sarà verificatose i livelli delle sequenze trascritte di HERV K e la risposta immunitaria contro il retrovirus nel sangue o nel fluido spinale **possano essere utili come biomarcatori per monitorare la progressione della malattia** **e la risposta alla terapia**.

Infine, lo studio di ricerca traslazionale **‘HyperALS’ affronta problematiche clinicamente rilevanti che riguardano buona parte dei pazienti SLA.** Molti, infatti,presentano alterazioni metaboliche che possono condurre ad un esaurimento delle riserve energetiche, e dunque essere alla base di una maggiore eccitabilità neuronale (che può causare crampi e fascicolazione) e della progressiva perdita dei neuroni motori. Sulla base di numerosi risultati preliminari del gruppo di ricerca, **il progetto si pone l’obiettivo di esaminare il potenziale effetto terapeutico dalla somministrazione cronica nel modello murino di SLA SOD1-G93A di un farmaco,** che ha la proprietà sia diinibire l'utilizzo dei lipidi e ripristinare l'uso del glucosio come fonte primaria di energia che di agire come inibitore parziale di alcune correnti eccitatorie sia nei neuroni che nei muscoli**.** L’utilizzo in questo progetto di questo farmaco, già in uso per altre patologie, potrebbe fornire un forte supporto per una rapida traduzione nella pratica clinica per il trattamento della SLA.

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

I progetti vincitori sono stati selezionati 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 VINCITORI DELLA ‘CALL FOR PROJECTS 2017’**

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 **57.000 a 228.000 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 **12** **nuovi gruppi di ricerca** (operativi su Firenze, Milano, Udine, Roma, Strasburgo, Sassari, Trento), che vanno ad aggiungersi ai 113 gruppi sostenuti dal 2009 dalla Fondazione.

***Full Grant***

1. **Ottimizzazione del processo di purificazione della proteina TDP-43 per caratterizzarne la struttura e ideare nuove strategie terapeutiche (*TDP-43 STRUCT*)**

La proteina TDP-43 svolge un ruolo centrale nella patogenesi della Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA), in quanto forma aggregati nei motoneuroni e nei neuroni, determinando la perdita della sua normale funzione ed esercitando un'azione tossica. Aggregati della proteina TDP-43 sono presenti in un gran numero di pazienti con SLA. Nonostante la sua importanza nella patogenesi della malattia, lo studio di questa proteina è stato limitato dalla difficoltà di poterla purificare in maniera e quantità appropriate impedendo drammaticamente il progresso nella comprensione della patogenesi della malattia. Il gruppo di ricerca è riuscito ad ottenere un protocollo preliminare per purificare a buone rese la proteina TDP-43, in modo da ottenere una proteina pura, correttamente conformata, stabile e solubile, quindi adatta per studi dettagliati *in vitro*. **Obiettivo del progetto è ottimizzare il processo di purificazione della proteina TDP-43 al fine di caratterizzare nel dettaglio la sua struttura e renderla disponibile per la comunità internazionale attraverso collaborazioni e/o acquisti commerciali con lo scopo di ideare nuove strategie terapeutiche.** La conformazione strutturale della proteina purificata verrà analizzata utilizzando la cristallografia a raggi X, la risonanza magnetica nucleare (NMR), e altri metodi biofisici**.**

*(****TDP-43-STRUCT*** *- Purification and Structure determination of full-length TDP-43. Coordinatore Scientifico Fabrizio Chiti, Dipartimento di Scienze Biomediche, Sperimentali e Cliniche “Mario Serio”, Università degli Studi di Firenze. Partner: Stefano Ricagno, Dipartimento di Bioscienze, Università degli Studi di Milano, e Alessandra Corazza, Dipartimento di Scienze Mediche e Biologiche, Università degli Studi di Udine. Durata del progetto 36 mesi, valore 223.984,00 euro).*

1. **Sperimentazione di farmaci che modulano il metabolismo per contrastare la degenerazione dei neuroni e dei muscoli nel modello di SLA (*HyperALS*)**

Circa due terzi dei pazienti SLA presenta caratteristiche di ipermetabolismo, ovvero utilizzano più energia di quella necessaria per le loro attività. Allo stesso tempo, i pazienti presentano un metabolismo difettoso, in quanto utilizzano i grassi come fonte principale di energia anziché il glucosio. Queste alterazioni metaboliche, possono condurre ad un esaurimento delle riserve energetiche, e dunque essere alla base di una maggiore eccitabilità neuronale (che può causare crampi e fascicolazione) e della progressiva perdita dei neuroni motori. Sulla base di numerosi positivi risultati preliminari del gruppo di ricerca, **obiettivo del progetto è esaminare il potenziale effetto terapeutico fornito dalla somministrazione cronica nel modello murino di SLA SOD1-G93A** di un farmaco che ha due effetti principali: inibisce l'utilizzo dei lipidi e ripristina l'uso del glucosio come fonte primaria di energia e, similmente al Riluzolo nei neuroni, agisce come inibitore parziale di alcune correnti eccitatorie sia nei neuroni che nei muscoli. I risultati ottenuti in questi animali saranno convalidati in altri modelli SLA e in cellule staminali derivanti dai pazienti e indotte a differenziarsi in motoneuroni e fibre muscolari. Poiché due dei farmaci impiegati in questo studio sono farmaci già in uso per altre patologie e il terzo è utilizzato in studi preclinici per diverse indicazioni, questo progetto potrebbe fornire un forte supporto per una rapida traduzione nella pratica clinica per il trattamento della SLA.

*(****HyperALS -*** *Modulation of hypermetabolism and hyperexcitability as a strategy to counteract degeneration in ALS - Coordinatore scientifico Maria Teresa Carrì, Dipartimento di Biologia, Università di Roma Tor Vergata. Partner: Nicola Biagio Mercuri, Dipartimento Medicina dei sistemi, Università di Roma Tor Vergata; Jean-Philippe Loeffler, Délégation Régionale INSERM Grand Est, Francia; Elisabetta Ferraro,**IRCCS San Raffaele Pisana, Roma. Durata del progetto 36 mesi, valore 228.000 euro).*

1. **Indagare gli assoni per identificare nuovi meccanismi coinvolti nella SLA (*AxRibALS*)**

Nonostante i recenti progressi della ricerca sulla genetica della SLA, i meccanismi sottesi alla malattia restano ignoti. Questa malattia è spesso dovuta a mutazioni in geni che controllano la sintesi delle proteine, codificate a partire dall'mRNA. Un aspetto distintivo della SLA è che colpisce soprattutto fibre nervose a lungo raggio, come il tratto corticospinale, che controlla i movimenti fini, e il nervo periferico: i neuroni di queste vie nervose possiedono lunghi processi, detti assoni, che trasportano segnali elettrici dal corpo cellulare al muscolo, o a un altro neurone. I neuroni colpiti da SLA emettono gli assoni tra i più lunghi del corpo umano, fino a un metro e oltre. Così, in queste cellule nervose, l'assone costituisce la maggioranza del volume neuronale. Gli scienziati hanno a lungo ritenuto che l'assone non producesse proteine e che, per la sua struttura e funzione, dipendesse interamente dalle proteine prodotte dal corpo cellulare. Tuttavia, scoperte recenti hanno dimostrato che non è sempre così e che alcune importanti proteine sono sintetizzate direttamente nell'assone. Obiettivo di questo **progetto è indagare se e come la SLA influenzi la capacità da parte degli assoni di produrre, rinnovare e mantenere le proteine necessarie alla loro funzione e alla sopravvivenza di tutto il neurone.** Utilizzando tecnologie all'avanguardia, alcune delle quali sono state sviluppate dai proponenti, **verrà studiato in che modo un neurone SLA (rispetto ad uno normale) e il suo assone riescano a leggere i filamenti di mRNA e assemblare nuove proteine, misurando l'efficienza e l'accuratezza di questi processi.** L'obiettivo è valutare se la produzione di proteine anormali nell'assone rappresenti una causa della degenerazione neuronale e assonale.

*(****AxiRibALS*** *- Axonal translatome in mouse models of Amyotrophic Lateral Sclerosis. Coordinatore scientifico Gian Giacomo Consalez, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano. Partner Gabriella Viero Istituto di Biofisica CNR Sede secondaria di Trento. Durata del progetto 36 mesi; valore 210.000 euro).*

***Pilot Grant***

1. **Studio su Retrovirus endogeni umani per valutarne il coinvolgimento nella SLA e l’utilità come biomarcatori (*IRKALS*)**

I Retrovirus endogeni umani (HERVs) sono residui di infezioni retrovirali che si sono verificate nei nostri antenati e sono stati incorporati nel nostro DNA. Nel genoma umano esistono oltre 800.000 regioni che mostrano una qualche forma di sequenza HERV integrata nel DNA. Recenti ricerche hanno messo in evidenza la presenza di quantità elevate del retrovirus HERV K ed anticorpi contro il retrovirus stesso, nel sangue e nel fluido spinale di una parte dei pazienti affetti da SLA. In questo progetto si indagherà il coinvolgimento di HERV-K nella SLA, in particolare sarà verificato se l'espressione delle sequenze HERV sia correlata alla gravità della malattia e se i livelli delle sequenze trascritte di HERV K e la risposta immunitaria contro il retrovirus nel sangue o nel fluido spinale possano essere utili come biomarcatori per monitorare la progressione della malattia e la risposta alla terapia. **Obiettivo del progetto sarà esaminare l'espressione di HERV K e la risposta immunitaria umorale e cellulare nei confronti degli antigeni di HERV-K, nel siero e nel liquor dei pazienti SLA e confrontarli con la risposta ottenuta in altri pazienti neurologici (Sclerosi Multipla, Progressive Cognitive Decline) e controlli sani.**

*(****IRKALS*** *- Immune response against HERV-K in ALS patients. Coordinatore scientifico Leonardo A. Sechi, Dipartimento di Scienze Biomediche, Università degli Studi di Sassari. Durata del progetto 12 mesi, valore 57.000 euro. Il progetto sarà sostenuto anche dall’Associazione Viva la Vita Onlus).*

1. **Caratterizzazione degli RNA circolari deregolati per espandere la comprensione nel processo di neurodegenerazione (*circRNALS)***

FUS è una proteina ubiquitaria coinvolta nel metabolismo dell'RNA e sue mutazioni sono associate ad alcune forme familiari di SLA. In particolare, l'alterazione del metabolismo dell'RNA è considerata un evento chiave nella patogenesi della SLA. Recentemente è stato scoperto dal gruppo di ricerca del PI che, nei motoneuroni murini, la proteina FUS nei motoneuroni di un modello murino è coinvolta nella produzione di una nuova classe di RNA, gli RNA circolari o circRNA. Ciò che rende particolarmente interessanti i circRNA per i ricercatori che studiano la neurodegenerazione è la loro elevata espressione nel sistema nervoso, il loro incremento durante lo sviluppo e l'invecchiamento, e la loro modulazione durante l’attività sinaptica. Inoltre, uno dei più studiati circRNA, CDR1as, è deregolato nell'Alzheimer. Tutto questo suggerisce che i circRNA possano avere ruoli importanti per un corretto sviluppo e funzionamento dei neuroni. **In questo progetto si cercherà di definire la potenziale implicazione nella SLA dei circRNA**. Nel laboratorio del PI sono state generate cellule staminali "indotte", chiamate IPSCs, dalla pelle dei pazienti e da queste è stato possibile derivare motoneuroni maturi, le cellule colpite nella SLA. **Il progetto mira a caratterizzare i circRNA che sono deregolati nei motoneuroni derivati da IPSCs contenenti una delle mutazioni FUS più severe, associata ad una forma aggressiva e giovanile di SLA, con lo scopo di identificare nuovi circuiti molecolari che potrebbero contribuire al malfunzionamento dei motoneuroni mutanti.** Con la scoperta di nuovi meccanismi molecolari deregolati nei motoneuroni SLA, questo progetto contribuirà a espandere la comprensione nel processo di neurodegenerazione. Inoltre, a lungo termine, i risultati ottenuti da questo studio potrebbero porre le basi per l'identificazione di nuovi bersagli e strategie per un intervento terapeutico.

*(****circRNALS*** *- Circular RNAs characterization in human motor neurons carrying ALS -linked FUS mutations. Coordinatore scientifico Mariangela Morlando Dipartimento di Biologia e Biotecnologie "C. Darwin" - Università Sapienza di Roma. Durata del progetto 12 mesi, valore 57.000 euro).*

1. **Studio su come le cellule endoteliali dei vasi sanguigni possano contribuire all’insorgenza della malattia (*NeVALS)***

Un importante interrogativo irrisolto della SLA riguarda la morte selettiva dei motoneuroni spinali, bersaglio della malattia. Tale selettività degenerativa è legata alle particolari caratteristiche dei motoneuroni e alle loro interazioni con le cellule vicine. Infatti, il danno ai motoneuroni non è solo il risultato di disfunzioni intrinseche, ma è anche dovuto alle proprietà tossiche acquisite dalle cellule limitrofe in seguito alle mutazioni che causano la SLA. **Questo progetto studierà come le cellule vascolari possano contribuire all’insorgenza della malattia**. In particolare, il focus del progetto sarà studiare il ruolo delle cellule endoteliali che formano la parete dei vasi sanguigni e che sono state a lungo considerate utili solo per il trasporto di sangue ai tessuti. In realtà, studi recenti hanno dimostrato che le cellule endoteliali influenzano attivamente i tessuti che irrorano, e che anomalie in queste interazioni cellulari contribuiscono all’insorgere di diverse patologie. Poiché disfunzioni vascolari sono associate alla SLA e si manifestano prima dell’insorgenza dei sintomi, **l’obiettivo del progetto è stabilire quali segnali molecolari rilasciati dalle cellule endoteliali mutate possano provocare danno ai motoneuroni.** Per rispondere a queste domande verranno utilizzate metodologie avanzate che consentono di ottenere il profilo molecolare delle cellule endoteliali alterate nella SLA. Attraverso questo progetto si chiarirà come specifici meccanismi neurovascolari divengano difettosi nella SLA e si potranno proporre strategie terapeutiche per proteggere i motoneuroni.

*(****NeVALS*** *- Neurovascular Crosstalk in ALS Pathogenesis - Coordinatore scientifico Dario Bonanomi, Fondazione Centro San Raffaele, Milano. Durata del progetto 12 mesi, valore 57.0000 euro).*

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.*

Contatti ufficio stampa AriSLA Tiziana Zaffino - *02.20.24.23.90* - cell. 347 2895206 - [tiziana.zaffino@arisla.org](mailto:tiziana.zaffino@arisla.org)