

## CALL FOR PROJECT 2018

### **4\_SPLICEALS - Indagine sull'interazione tra la proteina FUS e una proteina coinvolta nella regolazione della maturazione dell'RNA nella SLA (Defining the role of hnRNP proteins in enhancing TDP-43 pathology)**

<b>PRINCIPAL INVESTIGATOR</b>	<b>Mauro Cozzolino</b> Istituto di Farmacologia Traslazionale, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Roma
<b>PARTNER</b>	<b>Nadia D'Ambrosi</b> , Dipartimento di Biologia, Università di Roma Tor Vergata <b>Gianluca Cestra</b> , Istituto di Biologia e Patologia Molecolare, CNR, Roma  <i>Il progetto è svolto in collaborazione anche con il Laboratorio di Neurobiochimica della Fondazione Santa Lucia IRCCS.</i>
<b>VALORE DEL PROGETTO</b>	<b>160.000</b> euro
<b>AMBITO DI RICERCA</b>	Ricerca di Base – Full Grant
<b>DURATA</b>	24 mesi
<b>OBIETTIVI DEL PROGETTO</b>	<p>Un gran numero di osservazioni sperimentali indicano che la perdita dei motoneuroni nella SLA è causata da alterazioni nella regolazione del metabolismo dell'RNA, un processo fisiologico fondamentale. In particolare, nella SLA sembra esserci un difetto importante nella regolazione dello splicing alternativo dell'RNA, cioè il processo attraverso il quale, mediante un diverso arrangiamento degli esoni (regioni di DNA codificanti), da uno stesso gene possono derivare diverse proteine, dette isoforme. Questo risulta essere un processo chiave nel funzionamento dei motoneuroni, in maniera molto simile a quanto accade in altre malattie che colpiscono i motoneuroni stessi, come l'Atrofia Muscolare Spinale (SMA). Numerose evidenze hanno suggerito che FUS, una proteina mutata in alcune forme di SLA familiare, sia coinvolta nello splicing alternativo dell'RNA. Il gruppo di ricerca in un precedente Pilot Grant finanziato da AriSLA (FUSMALS - 2014) ha mostrato come FUS interagisca con SMN, fattore causativo della SMA, e che i meccanismi di alterazione dello splicing alternativo di SMN potrebbero essere simili a quanto accade nella SLA.</p> <p><b>L'obiettivo del progetto è quello di valutare l'impatto di FUS sullo splicing alternativo di una proteina della famiglia delle hnRNPs. Attraverso l'uso di modelli cellulari, animali e di Drosophila, verrà studiata la relazione funzionale tra FUS e una proteina hnRNP, e si cercherà di comprendere in quale modo alterazioni di questo meccanismo siano implicate nell'insorgenza e nella progressione della SLA.</b></p>
<b>IMPATTO SULLA MALATTIA</b>	L'identificazione delle molecole e dei meccanismi chiave nel processo di splicing alternativo dell'RNA rappresenta un punto importante per lo sviluppo di strategie terapeutiche che possano correggere in maniera specifica questo difetto nella SLA, e che si stanno dimostrando efficaci in altre malattie, come la SMA, dove alterazioni nello splicing alternativo hanno un ruolo centrale.