

**CALL FOR PROJECT 2010**

**ALSMNDTDP-43 – Caratterizzazione molecolare delle funzioni di TDP-43 in vivo e dei meccanismi che portano alla morte del motoneurone in modelli SLA di Drosophila**

<b>PRINCIPAL INVESTIGATOR</b>	<b>Fabian Feiguin</b> International Center for Genetic Engineering and Biotechnology (ICGEB)	
<b>PARTENARIATO</b>	Partner 1 – <b>Ferdinando Di Cunto</b> , Centro di Biotecnologie Molecolari, Università degli Studi di Torino.	
<b>VALORE DEL PROGETTO</b>	158.400 euro	
<b>AMBITO DI RICERCA</b>	Ricerca di base – Full Grant	
<b>DATA INIZIO</b>	<b>DATA FINE</b>	<b>DURATA</b>
01/05/2011	30/04/2014	36 mesi
<b>OBIETTIVI DEL PROGETTO</b>	<p>Il progetto di ricerca si propone di chiarire il ruolo fisiologico di TDP-43 <i>in vivo</i> ed i meccanismi che conducono alla neurodegenerazione. TDP-43 è una proteina che si lega all'RNA, evolutivamente conservata ed attiva in diversi processi cellulari, come la trascrizione, lo splicing, la stabilità e il trasporto dell'mRNA. Recentemente, TDP-43 è stata identificata anche come la principale componente delle inclusioni intracellulari che si ritrovano nei tessuti neuronali di pazienti affetti da Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA). Alla luce di questi presupposti, il gruppo del Dr. Feiguin ha generato diversi modelli, utilizzando il moscerino della frutta o Drosophila, creando mosche transgeniche che esprimono la proteina TDP-43 umana. Questi modelli di Drosophila mostrano che la mancanza di funzionalità di TDP-43, in assenza di aggregati proteici, produce un fenotipo paralitico con alterati comportamenti locomotori, una ridotta sopravvivenza e terminali presinaptici atrofici, in corrispondenza delle giunzioni neuromuscolari. In particolare, la ri-espressione della proteina TDP-43 umana nei motoneuroni è in grado di recuperare le normali funzionalità, dimostrando l'equivalenza funzionale tra queste proteine in specie evolutivamente distanti. Questi risultati suggeriscono che i mutanti di Drosophila rappresentano uno straordinario modello animale che mima strettamente le disfunzioni legate alla SLA nel sistema nervoso.</p>	
<b>IMPATTO SULLA MALATTIA</b>	Questo progetto si propone di fornire uno studio approfondito del ruolo biologico svolto da TDP-43 <i>in vivo</i> , con particolare attenzione all'identificazione delle molecole bersaglio e dei meccanismi regolati da TDP-43. I target prescelti saranno poi utilizzati per studi di "drug discovery", spianando la strada a future applicazioni farmacologiche.	
<b>ADOZIONE</b>	Fondazione Vialli e Mauro per la Ricerca e lo Sport onlus – 103.238,77 euro	
<b>OBIETTIVI INTERMEDI RAGGIUNTI</b>	<p>Per lo studio dei geni e dei possibili meccanismi coinvolti nella patogenesi delle malattie neurodegenerative, il laboratorio si sta avvalendo dell'utilizzo della Drosophila melanogaster, un modello animale per il quale è stato sviluppato un vasto numero di sofisticati strumenti genetici che permettono di sviluppare ricerche ad alto livello.</p> <p>Recentemente il laboratorio si è focalizzato sullo studio del possibile meccanismo che provoca il fenotipo patologico nel moscerino mutante. E' stato condotto uno screening di diversi fattori notoriamente coinvolti nella formazione delle sinapsi e nel corretto sviluppo dei bottoni sinaptici.</p> <p>L'obiettivo dei ricercatori è quello di determinare se i fenotipi alterati derivino da problemi nella funzionalità di TDP-43 già durante il differenziamento motoneuronale o solo nelle fasi mature e di definire i tempi di espressione di TDP-43 e l'impatto sul movimento della mosca e sulla formazione della giunzione neuromuscolare in vivo. L'analisi ha dimostrato un'emivita di TDP-43 molto breve, indicando che questa proteina è richiesta permanentemente nel sistema nervoso per determinare l'organizzazione funzionale dei motoneuroni e delle connessioni sinaptiche.</p> <p>Inoltre sono stato valutati i fenotipi indotti dalle soppressioni acute di TDP-43 nei neuroni già</p>	

	<p>completamente differenziati e in mosche adulte. Queste mosche hanno mostrato evidenti problemi locomotori immediatamente, a dimostrazione che la soppressione acuta della TDP-43 in mosche adulte è sufficiente per indurre alterazioni neurologiche nei comportamenti locomotori. Inoltre, la sopravvivenza è apparsa seriamente compromessa. Infine i ricercatori hanno studiato se i fenotipi privi di TDP-43 possono essere annullati tramite l'espressione della proteina transgenica nei tessuti adulti. I risultati ottenuti hanno dimostrato che una ripresa funzionale tardiva dell'attività neuronale è possibile in mosche prive di TDP-43.</p>
<p><b>PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Alterations in phosphatidylethanolamine levels affect the generation of A<math>\beta</math>. Nestic I, Guix FX, Vennekens K, Michaki V, Van Veldhoven PP, Feiguin F, De Strooper B, Dotti CG, Wahle T, <b>Aging Cell.</b> <b>2012</b> Feb;11(1):63-72. IF: 6,265</li> <li>2. Down-regulation of the ATP-binding cassette transporter 2 (Abca2) reduces amyloid-<math>\beta</math> production by altering Nicastrin maturation and intracellular localization. Michaki V, Guix FX, Vennekens K, Munck S, Dingwall C, Davis JB, Townsend DM, Tew KD, Feiguin F, De Strooper B, Dotti CG, Wahle T, <b>J Biol Chem.</b> <b>2012</b> Jan 6;287(2):1100-11. IF: 4,773</li> <li>3. TDP-43 regulates Drosophila neuromuscular junctions growth by modulating Futsch/MAP1B levels and synaptic microtubules organization. Godena VK, Romano G, Romano M, Appocher C, Klima R, Buratti E, Baralle FE, Feiguin F. <b>PLoS One.</b> <b>2011</b> Mar 11;6(3):e17808. IF: 4,092</li> <li>4. Drosophila Answers to TDP-43 Proteinopathies. Romano M, Feiguin F, Buratti E. <b>J Amino Acids.</b> <b>2012</b>;2012:356081. IF: 3,248</li> </ol>