

STUDIO PUBBLICATO SULLA PRESTIGIOSA RIVISTA SCIENCE ADVANCES

LA RICETTA ANTISTRESS PER LE PROTEINE (TDP-43)

La Prof.ssa Serena Carra dell'Università di Modena e Reggio Emilia: *“Scoperta frutto di un progetto durato oltre 3 anni, ma che prende avvio da un'intuizione del 2019. Serve tempo per raggiungere risultati scientifici di valore.”*

La ricerca è stata finanziata da Fondazione Armenise Harvard, Airalzh Onlus e Fondazione AriSLA.

Quando le proteine si stressano, perdono le proprie capacità e le cellule riducono le loro funzionalità. In questo caso facciamo riferimento alla proteina TDP-43, il cui accumulo in forma di aggregati è associato alla morte neuronale ed è un marcatore della Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA), dell'Alzheimer, della Demenza Frontotemporale (FTDL).

Il corpo, quando è sano, ha trovato un meccanismo di protezione, la SUMOilazione, che previene l'aggregazione di TDP-43.

[In uno studio da poco pubblicato sul prestigioso Science Advances](#), Serena Carra e il team di ricerca dell'Università degli studi di Modena e Reggio Emilia hanno trovato il meccanismo che attiva la sumoilazione di TDP-43 e, conseguentemente, ha posto delle basi concrete per studiare, in un futuro prossimo, nuovi bersagli terapeutici.

Come funziona la TDP-43

La proteina TDP-43 lega numerosi RNA e ne regola la funzionalità. D'altro canto, l'RNA stabilizza la proteina TDP-43 e ne previene l'aggregazione, che ne causa la perdita di funzionalità. Tuttavia, in condizioni di stress TDP-43 può non legare in modo efficiente l'RNA e diventa vulnerabile, così la cellula attiva un meccanismo protettivo: la SUMOilazione, ossia la cellula attacca sulla proteina TDP-43 delle etichette SUMO (in particolare SUMO2/3). C'è uno specifico enzima che svolge questa funzione, identificato dal gruppo di ricerca della prof.ssa Carra: si chiama PIAS4 ed è come un guardiano che salvaguarda le molecole indifese di TDP-43 ed attraverso la SUMOilazione ne mantiene la solubilità in condizioni di pericolo.

Nei soggetti affetti dalle forme sporadiche e familiari di SLA e dalla Demenza Frontotemporale, il guardiano PIAS4 non riesce a proteggere le molecole di TDP-43 in pericolo e questo meccanismo protettivo diventa difettoso. Studi futuri investigheranno se questo meccanismo è alterato anche nel 50% dei malati di Alzheimer che presentano aggregati di TDP-43.

Serena Carra, Professore Associato del Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze di Unimore: *“Le principali funzioni di TDP-43, la sua presenza in aggregati nelle cellule dei pazienti affetti da SLA e Demenza Frontotemporale, così come gli effetti nefasti della sua aggregazione sono noti da circa 20 anni. Nessuno, però, aveva compreso appieno l'importanza del meccanismo della SUMOilazione e del suo ruolo protettivo per la proteina TDP-43. Nel 2019, abbiamo intuito che questo meccanismo era stato incautamente trascurato e abbiamo aperto una nuova linea di ricerca. Oggi abbiamo dimostrato che la SUMOilazione mantiene stabile la proteina TDP-43 e riesce a prevenirla l'aggregazione in condizioni di stress, mantenendone le funzionalità necessarie alla vita cellulare. Questo meccanismo protettivo non riguarda tutte le molecole di TDP-43, ma solo quelle che, a causa dello stress, si trovano in una situazione di pericolo e che non legano in modo efficiente l'RNA, il suo “compagno di vita”. Futuri studi dovranno stabilire se nuovi approcci farmacologici volti a potenziare l'attività del guardiano di TDP-43, PIAS4, e di questo meccanismo di protezione, la SUMOilazione, potranno contrastare l'aggregazione di TDP-43 nei pazienti affetti da SLA e Demenza Frontotemporale.”*

Serena Carra ha potuto condurre le ricerche sui meccanismi molecolari coinvolti nella Sclerosi Laterale Amiotrofica e Demenza Frontotemporale grazie al contributo di tre realtà impegnate nel supportare la ricerca: il Grant mid-career finanziato da **Fondazione Armenise Harvard e Airalzh Onlus** nel 2022-23, riservato ai ricercatori giunti a metà della loro carriera con l'obiettivo di far proseguire le ricerche in una fase critica del proprio percorso professionale, e diversi Grant supportati dal 2014 da **Fondazione AriSLA**, attraverso i suoi Bandi di annuali destinati a finanziare innovativi progetti di ricerca sulla SLA, selezionati dopo una rigorosa valutazione scientifica.

*“Per fare buona ricerca e ottenere risultati solidi e concreti servono dedizione, spirito critico, lungimiranza”. – prosegue **Serena Carra** – “I risultati di questo studio partono da un’intuizione nata più di 5 anni fa, ma la capacità di riconoscerne l’importanza si fonda sull’esperienza. È solo grazie a molti anni di studio sui meccanismi di controllo di qualità delle cellule neuronali e su come essi rispondono a condizioni di stress che è stato possibile trasformare un’intuizione in un risultato scientifico che ci aiuta a meglio comprendere perchè TDP-43 aggrega e sul quale possiamo progettare nuovi approcci farmacologici.”*

Serena Carra

Dopo più di 10 anni di attività di ricerca in Canada ed Olanda, rientra in Italia grazie al Programma Giovani Ricercatori “Rita Levi Montalcini”.

Nel suo laboratorio fa ricerca nel campo delle malattie neurodegenerative, in particolare della Sclerosi Laterale Amiotrofica, e le sue scoperte hanno ispirato nuove ricerche a livello internazionale.

Gli studi della prof.ssa Carra vertono alla comprensione del ruolo dei chaperoni molecolari e dei sistemi di controllo della qualità delle proteine nel mantenere le proprietà dinamiche di condensati biomolecolari, la cui conversione in uno stato aggregato è associata a numerose patologie neurodegenerative.

La prof.ssa Serena Carra ha all’attivo più di 90 pubblicazioni a stampa su riviste di prestigio scientifico internazionale e ha ottenuto finanziamenti da prestigiose agenzie nazionali ed internazionali, quali Unione Europea, MUR, Fondazione Telethon, Fondazione AriSLA, Fondazione Cariplo, Association française contre les myopathies, Agenzia Italiana del Farmaco, Ministero della Sanità e Ministero degli Affari Esteri e della Cooperazione Internazionale, e Muscular Dystrophy Association Americana. La prof.ssa Serena Carra è stata insignita del Ferruccio Ritossa Early Career Award da parte della Cell Stress Society International nel 2017 e del Mid-Career Award in Neurodegenerative Diseases da parte di Fondazione Armenise-Harvard e AirAlzh nel 2022.

Bando Airalzh-Armenise Harvard 2025

È ancora aperto il bando 2025 per sostenere i ricercatori a metà carriera che studiano le malattie neurodegenerative in Italia offerto da Airalzh (Associazione Italiana Ricerca Alzheimer) e dalla Fondazione Armenise Harvard. Il bando è rivolto ai ricercatori nella fase intermedia della carriera: è possibile accedere al finanziamento solo se si è a capo di un laboratorio indipendente, in Italia, da almeno cinque ma non più di 12 anni. La borsa garantirà 100mila USD all’anno per due anni. **Il termine ultimo per proporre la propria candidatura è il 1° aprile 2025.** Tutte le informazioni, comprese le modalità di iscrizione, sono disponibili sui siti di Airalzh (airalzh.it) e di Armenise-Harvard (armeniseharvard.org).

<https://armeniseharvard.org/programs/armenise-harvard-airalzh-mid-career-award/>

Il bando AriSLA 2025

Aperto fino al 25 marzo 2025, possono partecipare al bando ricercatori di Università italiane e di Istituti di ricerca pubblici e privati italiani non profit, presentando progetti di ricerca sulla SLA nelle aree di ricerca di base, preclinica e clinica osservazionale. Maggiori informazioni sono disponibili sul sito www.arisla.org (Bandi).

Ufficio Stampa Fondazione Armenise Harvard Manuel Bertin Cell.329-3548053 manuel.bertin@gmail.com	Ufficio Stampa Airalzh Studio Nazari – Novella Candeco – Michael Dones Tel. 02-76110017 salute@studionazari.com	Ufficio Stampa Fondazione AriSLA Tiziana Zaffino Cell. 3472895205 tiziana.zaffino@arislal.org
--	---	--

Fondazione Armenise Harvard

La Fondazione Giovanni Armenise Harvard nasce con l'obiettivo di sostenere la ricerca di base in campo biomedico. Aiuta i giovani scienziati che lavorano all'estero a stabilire il loro laboratorio in Italia e sostiene vari programmi di ricerca alla Harvard Medical School di Boston. Ha investito oltre 70 milioni di dollari ad Harvard e 39 milioni di dollari nella scienza italiana, creando molti programmi di ricerca e favorendo la collaborazione tra i due continenti.

Il finanziamento del Career Development Award (CDA) ammonta a 200.000 dollari all'anno (per un periodo compreso tra 3 e 5 anni. Ad oggi, il programma CDA ha sostenuto 33 giovani scienziati.

I CDA hanno istituito laboratori a Milano (EIO, IFOM/FIRC, Istituto San Raffaele, Università di Milano, CNR), Roma (La Sapienza, EBRI), Padova (VIMM, Università di Padova), Trento (Dipartimento CIBIO, Università di Trento), Palermo (Università di Palermo), Trieste (SISSA), Pavia (Università di Pavia), Pozzuoli (Tigem), Torino (Istituto Italiano di Medicina Genetica, Università di Torino), Rovereto (IIT), e Camerino (Università di Camerino), Genova (IIT).

I campi coperti includono neuroscienze, biologia vegetale, biochimica, immunologia, biologia del cancro, proteomica e genetica, biologia sintetica e cellule staminali.

Airalzh (Associazione Italiana Ricerca Alzheimer)

Airalzh (Associazione Italiana Ricerca Alzheimer) è l'unica associazione che promuove su scala nazionale la ricerca medico-scientifica sulla malattia di Alzheimer ed altre forme di demenza. È stata costituita nel 2014 da clinici e ricercatori universitari, impegnati da anni nello studio e nella cura della malattia, e da manager aziendali. Dal 2016 al 2020, l'Associazione ha erogato 82 assegni di ricerca (sia di base che clinica), per un investimento di 2 milioni di euro, grazie al sostegno di grandi e piccoli donatori. Sono stati coinvolti 33 giovani ricercatori - operanti nelle migliori Università e Centri di Ricerca dislocati in 15 regioni italiane, tra Nord e Sud - che hanno ottenuto oltre 250 pubblicazioni su riviste internazionali. Dal 2020, a cadenza annuale, viene pubblicato il Bando AGYR (Airalzh Grants for Young Researchers), con un investimento annuale di €300.000. Ad oggi sono 32 i progetti selezionati, con un investimento totale di €1.500.000. Un nuovo Bando (AGYR 2025) è in procinto di uscire nella prossima primavera. A questi si aggiungono gli investimenti per i bandi AHA-MCA. A breve infine usciranno i progetti selezionati dai Bandi Starting Grants e Art-therapy del 2024.

AriSLA - Fondazione Italiana di ricerca per la Sclerosi Laterale Amiotrofica

Nata nel 2008 per promuovere, finanziare e coordinare la ricerca scientifica d'eccellenza sulla SLA in Italia, Fondazione AriSLA è il principale organismo a livello italiano e nel panorama europeo a occuparsi esclusivamente di ricerca sulla SLA. È stata costituita per volontà di quattro soggetti di eccellenza in campo scientifico e filantropico, quali AISLA Aps, Fondazione Cariplo, Fondazione Telethon ETS e Fondazione Vialli e Mauro per la Ricerca e lo Sport Onlus. Ad oggi ha investito in ricerca 17 milioni di euro, sostenuto 160 ricercatori e 115 progetti, che hanno generato oltre 400 pubblicazioni scientifiche.