

SLA, DA ARISLA NUOVO FINANZIAMENTO DI 840MILA EURO PER LA RICERCA

LA PRESIDENTE MONACO AL CONVEGNO ARISLA: “LA RICERCA COMPIE PASSI IN AVANTI E CON I NUOVI PROGETTI PUNTIAMO SU AMBITI STRATEGICI PER LA SLA”

Al Convegno, con oltre 300 ricercatori e pazienti presenti, illustrati i risultati dei progetti già finanziati

Milano, 23 novembre 2024 – AriSLA, Fondazione Italiana di ricerca per la SLA ETS, annuncia un nuovo finanziamento di 840.000 euro per supportare lo sviluppo di nove innovativi progetti di ricerca sulla SLA, selezionati con il Bando AriSLA 2024, che coinvolgeranno 15 gruppi di ricerca distribuiti in sette regioni diverse, Friuli-Venezia Giulia, Lazio, Lombardia, Piemonte, Veneto, Toscana e per la prima volta in Umbria (segue scheda con sintesi progetti).

A comunicarlo oggi è stata la Presidente Lucia Monaco al Convegno scientifico AriSLA ‘Ricerca, sviluppo e innovazione nella SLA’, alla presenza di oltre 300 ricercatori e pazienti, svoltosi a Milano il 22 e 23 novembre, con focus sullo stato di avanzamento della ricerca sulla SLA e la presentazione dei risultati dei progetti precedentemente finanziati da AriSLA.

La Presidente Lucia Monaco ha commentato: “I nuovi progetti di ricerca si concentreranno su ambiti strategici per affrontare la SLA, puntando a identificare strumenti di diagnosi precoce, comprendere i meccanismi molecolari alla base della patologia e individuare approcci terapeutici. Con il nuovo finanziamento, grazie al continuo supporto dei nostri soci fondatori - Associazione Italiana Sclerosi Laterale Amiotrofica, Fondazione Cariplo, Fondazione Telethon e Fondazione Vialli e Mauro per la Ricerca e lo Sport- e di quanti credono nella ricerca, AriSLA arriva a quasi 17milioni di euro investiti in ricerca, supportando 160 gruppi di ricerca e 115 progetti, da cui sono derivate oltre 400 pubblicazioni scientifiche, un numero che testimonia un importante contributo della nostra ricerca in ambito internazionale. Come è emerso dalle relazioni al Convegno, la ricerca compie ogni giorno passi in avanti, ma per avere maggiore impatto è necessario puntare sul valore della ‘collaborazione’ su più fronti, tra ricercatori di base e clinici che già come AriSLA stiamo favorendo, ma anche tra ricercatori e pazienti per rendere la ricerca più efficace e sviluppare terapie accessibili”.

Il Responsabile scientifico di Fondazione AriSLA, Anna Ambrosini, ha evidenziato: “I risultati presentati al Convegno e i nuovi progetti testimoniano la crescente qualità della ricerca italiana. Questi ultimi hanno superato il nostro processo di selezione, da sempre molto rigoroso, che valuta innovazione, merito scientifico e fattibilità delle proposte. Grazie a questi studi ci occuperemo di ambiti diversi e rilevanti per la patologia. Alcuni studi si focalizzeranno sulla genetica, indagando su pazienti con mutazioni rare e giovanili tramite tecnologie di analisi avanzate. Altri progetti si concentreranno sulla comprensione di meccanismi biologici, ancora poco esplorati, per aumentare la conoscenza sull’esordio della SLA, offrendo nuovi bersagli terapeutici. Altri ancora punteranno a identificare nuovi biomarcatori per una diagnosi tempestiva della SLA e monitorare la progressione della malattia, e possibili approcci terapeutici su modelli di malattia”.

FOCUS RISULTATI PROGETTI ARISLA – Dopo i saluti istituzionali del Presidente di Regione Lombardia Attilio Fontana e dell’Assessore al Welfare e Salute del Comune di Milano Lamberto Bertolè, sono stati presentati i risultati dei progetti finanziati da AriSLA e recentemente conclusi. La prima sessione è stata dedicata alla genetica. I fattori genetici, infatti, giocano un ruolo significativo nella SLA: mutazioni genetiche in circa 30 geni, soprattutto con ereditarietà dominante, sono responsabili di circa il 65% dei casi familiari e il 10% di quelli sporadici. Grazie allo studio ‘AZYGOS 2.0’, coordinato da Nicola Ticozzi dell’IRCCS Istituto Auxologico Italiano e dell’Università degli Studi di Milano, è stato individuato un nuovo gene recessivo (cioè che determina la comparsa della SLA solo quando un soggetto eredita mutazioni geniche identiche da entrambi i genitori) che potrebbe essere coinvolto nella SLA. Lo studio ‘SWITCHALS’, coordinato da Mauro Cozzolino dell’Istituto di Farmacologia Traslazionale, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Roma, ha sviluppato un possibile approccio terapeutico in modelli murini che sovra esprimono il gene FUS, coinvolto in alcune forme di SLA familiare. L’approccio in particolare punta a correggere tramite tecnologie di ingegneria genetica i difetti di formazione (splicing) della proteina hnRNPA2/B1, che rappresenta un bersaglio molecolare della proteina FUS e che, se non correttamente formata, può localizzarsi in maniera errata nella cellula e contribuire alla degenerazione dei motoneuroni. Il progetto ‘MotorTBK1’, coordinato da Valeria Gerbino della Fondazione Santa Lucia IRCCS di Roma, ha valutato gli effetti sulla vitalità cellulare e l’aggregazione proteica della perdita di funzione del gene TBK1, un gene fondamentale nei processi di rimozione degli aggregati proteici, le cui mutazioni sono causative di alcuni casi di SLA familiare.

Altro focus delle presentazioni è stato l’identificazione nuovi target terapeutici, grazie allo studio di nuovi meccanismi cellulari coinvolti nella SLA. Il progetto ‘mitoALS’, coordinato da Elena Ziviani del Dipartimento di Biologia dell’Università degli Studi di Padova, ha evidenziato come il potenziamento della mitofagia, meccanismo che promuove la degradazione selettiva dei mitocondri (le centrali energetiche delle cellule), possa avere un effetto protettivo in modelli di SLA.

Lo studio ‘SENALS’, coordinato da Manuela Basso del Dipartimento di Biologia Cellulare, Computazionale e Integrata (CIBIO), Università degli Studi di Trento, ha approfondito il ruolo delle cellule gliali (cellule che forniscono supporto e nutrimento ai neuroni) nella progressione della SLA e verificato che l’alterata comunicazione tra neuroni e glia contribuisca alla morte dei neuroni. Con il progetto ‘Breath’, coordinato da Michela Rigoni del Dipartimento di Scienze Biomediche dell’Università degli Studi di Padova, è stata studiata la funzionalità del motoneurone SLA dopo trattamento

cronico con una molecola che stimola uno specifico recettore a livello dei motoneuroni, CXCR4, e che potrebbe promuovere la rigenerazione della giunzione neuromuscolare (il sito di neurotrasmissione tra motoneurone e muscolo), e contrastare la progressiva neurodegenerazione.

Il progetto 'SRXinALS', coordinato da **Bert Blaauw** del **Veneto Institute of Molecular Medicine di Padova**, ha verificato quanto la **miosina**, proteina responsabile della generazione della forza nel muscolo scheletrico, **contribuisca all'aumento del metabolismo** osservato nei pazienti e come sia correlato alla progressione della malattia.

Nella sessione **sugli approcci terapeutici preclinici**, **Marta Fumagalli** del Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari dell'**Università degli Studi di Milano**, coordinatrice del progetto di ricerca 'GPR17ALS-1', ha valutato il **possibile effetto protettivo sulla progressione della malattia di alcune molecole** che agiscono sulle cellule precursori degli oligodendrociti (cellule che formano la guaina mielinica che avvolge i prolungamenti neuronali).

Grazie al progetto 'TRAILER', coordinato da **Luca Muzio** dell'Unità di Neuroimmunologia dell'IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano, sono stati studiati alcuni composti che agiscono sul complesso multiproteico del retromero, in grado di regolare, all'interno del motoneurone, il turnover di enzimi e proteine ed è stato verificato che alcuni di essi hanno contrastato l'aggregazione proteica e la tossicità delle forme mutanti di TDP43. Con il progetto '**DDR&ALS**', coordinato da **Fabrizio d'Adda di Fagagna** dell'**IFOM - Istituto Fondazione di Oncologia Molecolare ETS di Milano**, sono stati testati nuovi approcci farmacologici in grado di modulare l'attivazione della DDR (risposta al danno del DNA), utilizzando farmaci già impiegati per il trattamento di altre patologie. **Savina Apolloni** del Dipartimento di Biologia dell'**Università degli Studi di Roma Tor Vergata**, con il suo progetto '**ReNicALS**', ha verificato l'efficacia del farmaco niclosamide nel rallentare la progressione della malattia in due modelli murini (con mutazione di FUS e SOD1).

LETTURE MAGISTRALI E CONFRONTO SULLE PROSPETTIVE DELLA RICERCA. Al Convegno AriSLA è intervenuto **Ammar Al-Chalabi**, Professore di neurologia e genetica di malattie complesse al King's College London di Londra, che nella sua lettura magistrale ha affrontato il tema di come sia possibile trovare **nuovi trattamenti** evidenziando che *"ci troviamo in una fase cruciale della comprensione della malattia, in cui la maggiore conoscenza sulla sua eterogeneità può consentire di sviluppare terapie più mirate"*. La seconda **lettura magistrale** è stata affidata a **Giuseppe Lauria**, Direttore scientifico dell'IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta e Professore di neurologia dell'Università degli Studi di Milano, che ha approfondito il tema del **repurposing** nella SLA, ovvero l'utilizzo di farmaci già esistenti per la cura di altre malattie come soluzioni terapeutiche per la SLA, sottolineando che *"tra i farmaci candidati promettenti ci sono guanabenz e il suo derivato sintetico icerguastat; quest'ultimo attualmente in fase di valutazione in uno studio clinico randomizzato di fase 2 che coinvolge pazienti con SLA a esordio bulbare"*.

Due i momenti di confronto su tematiche cruciali per la SLA. La **prima tavola rotonda** è stata focalizzata sulle sfide da superare nel **passaggio dalla ricerca traslazionale agli studi clinici** a cui hanno partecipato **Valentina Bonetto**, coordinatrice del Centro di ricerca per la SLA dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano, **Giuseppe Lauria**, e **Annamaria Merico**, responsabile dell'area Business Development di **Fondazione Telethon**. Nella seconda **tavola rotonda** si è parlato dello sviluppo di percorsi che mettano in **sinergia ricercatori e pazienti** per arrivare a nuove strategie a supporto della ricerca sulla SLA. **Si sono confrontate** **Anna Ambrosini**, Responsabile scientifico di Fondazione AriSLA, **Stefania Bastianello**, Responsabile formazione e centro ascolto di **AISLA Aps, Associazione Italiana Sclerosi Laterale Amiotrofica**, e **Martina de Majo**, Direttore scientifico dell'International Alliance of ALS/MND Associations.

A concludere gli interventi è stata la **Presidente di AriSLA, Lucia Monaco**, che ha illustrato il **panorama internazionale sulle malattie rare**, evidenziando come *"le oltre seimila malattie rare presenti nel mondo condividono la difficoltà di ottenere una diagnosi, la mancanza o scarsità di terapie efficaci, gli ostacoli all'accesso a cure e terapie disponibili e l'isolamento dei pazienti e delle loro famiglie. Affrontare questi problemi a livello internazionale consente di condividere conoscenze ed esperienze e di aumentare l'efficacia degli interventi a livello nazionale e regionale"*.

PREMIO POSTER E GIOVANI RICERCATORI – AriSLA, che da sempre valorizza i giovani ricercatori che si occupano di SLA, ha previsto due sessioni dedicate all'esposizione dei loro lavori: 49 i poster presentati. Al termine di questa giornata è stato consegnato a tre giovani ricercatori (**Olga Carletta**, **Beatrice Borhy**, **Tawanda Chipurura**) il **Premio Poster 'Giovani per la Ricerca'**, alla presenza di **Alessandro Marocchi** dell'**Associazione 'Io Corro con Giovanni'**, che ha supportato il premio ed è da molti anni al fianco di AriSLA nel supportare la ricerca.

Il Convegno AriSLA ha goduto dell'assegnazione della '**Medaglia del Presidente della Repubblica**' e del patrocinio del **Senato della Repubblica**, **Camera dei Deputati**, **Comune di Milano**, **FNOMCeO** (Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri), e **Società Italiana di Neurologia**. Inoltre, ha beneficiato del patrocinio e contributo di **Regione Lombardia e Farmindustria** e del supporto non condizionante dell'azienda **Hoya**.

Ufficio stampa: Tiziana Zaffino, tiziana.zaffino@arisl.org – cell. 3472895206

SINTESI PROGETTI DI RICERCA SELEZIONATI CON IL BANDO ARISLA 2024

2 FULL GRANT (progetti che sviluppano ambiti di studio promettenti, basati su solidi dati preliminari)

‘DEFINEALS’ – Il progetto, **coordinato da Gianluigi Zanusso** dell’Università degli Studi di Verona, ha l’obiettivo di **sviluppare un test affidabile per diagnosticare e monitorare la progressione della SLA correlata a TDP-43**, una proteina che in condizioni normali svolge un ruolo fondamentale in diverse funzioni cellulari e nei pazienti con SLA risulta aggregata. Saranno raccolti tramite tampone nasale campioni da 60 pazienti con diagnosi di probabile SLA e da 60 soggetti controllo (30 controlli sani e 30 con altre patologie neurologiche). Per la ricerca della proteina TDP-43 sui campioni saranno effettuati studi immunocitochimici e molecolari.

(Partner: **Luca Sacchetto**, Università degli Studi di Verona; **Giuseppe Legname**, Scuola Internazionale Superiore di Studi Avanzati (SISSA), Trieste; **Raffaella Mariotti**, Università degli Studi di Verona; **Fabio Moda**, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano. Ambito di ricerca di base, valore 180.000 euro e durata 36 mesi).

‘MoonALS’ – Il progetto, **coordinato da Giovanni Nardo** dell’Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS di Milano, **studierà la fisiopatologia della SLA indagando il ruolo svolto dal muscolo scheletrico** nella malattia **per identificare possibili biomarcatori**. In particolare, nei modelli murini a lenta e rapida progressione e nelle colture cellulari verranno studiate le molecole rilasciate dalle cellule satellite, ossia le cellule staminali del muscolo scheletrico, per verificare se possono contrastare l’atrofia muscolare indotta dalla SLA. Infine, sarà valutato l’effetto del trapianto di cellule satellite sull’atrofia muscolare e sulla progressione della SLA in modelli murini.

(Partner: **Francesca Sacco**, Università di Roma Tor Vergata; **Gianni Sorarù**, Università degli Studi di Padova. Ambito di ricerca pre-clinica, valore 240.000 euro e durata 36 mesi).

7 PILOT GRANT (studi esplorativi con lo scopo di sperimentare idee innovative ed originali)

‘FLYGEN’ – Il progetto, **coordinato da Arianna Manini** dell’Istituto Auxologico Italiano di Milano, intende **identificare nuove cause genetiche di SLA in pazienti con un’alta probabilità di avere mutazioni genetiche**, come quelli con forte storia familiare di SLA o esordio estremamente precoce, sinora non diagnosticati dal punto di vista genetico. I ricercatori utilizzeranno una tecnica di sequenziamento altamente accurata e specifica (sequenziamento di frammenti lunghi di DNA, detto “long-read”), in grado di identificare variazioni della struttura del genoma che spesso non vengono riconosciute dalle tecnologie più comuni.

(Ambito di ricerca di pre-clinica, valore 60.000 euro e durata 12 mesi).

‘GHRHagoALS’ – In questo progetto, **coordinato da Riccarda Granata** dell’Università degli Studi di Torino, **saranno valutati gli effetti protettivi della molecola MR-409**, agonista dell’ormone ipotalamico GHRH (Growth Hormone Releasing Hormone) in modelli murini di SLA con mutazione SOD1G93A e in motoneuroni derivati dalle cellule staminali pluripotenti indotte (iPSCs) di pazienti con SLA come **possibile terapia** per la patologia. In precedenza, è stato dimostrato come la molecola MR-409 e l’ormone GHRH esercitano azioni protettive in modelli di patologie cardiovascolari e neurodegenerative, come l’atrofia muscolare spinale (SMA), oltre all’ictus ischemico.

(Ambito di ricerca di pre-clinica, valore 60.000 euro e durata 12 mesi).

‘JASLSDGC’ – Lo studio, **coordinato da Antonio Orlacchio** dell’Università degli Studi di Perugia, **mira a identificare nuovi geni correlati alla SLA giovanile**, una forma rara di malattia che si verifica prima dei 25 anni di età, analizzando i campioni di DNA di pazienti con SLA ad esordio giovanile con l’utilizzo di nuove tecnologie molecolari. Il **progetto prevede inoltre di sviluppare un modello di zebrafish per studiare le funzioni dei nuovi geni identificati**. L’individuazione dei casi di SLA giovanile, sia sporadici che familiari, e della loro componente genetica è fondamentale per una valutazione clinica accurata e tempestiva.

(Ambito di ricerca base, valore 60.000 euro e durata 12 mesi).

‘MECH-ALS’ – Il progetto, **coordinato da Marco Foiani** dell’Istituto di Genetica Molecolare Luigi Luca Cavalli Sforza di Pavia, studierà i **meccanismi patologici** della SLA nei casi legati alle mutazioni del **gene NEK1**, che ha un ruolo nel mantenimento dell’integrità dell’involucro nucleare, per comprendere come il suo malfunzionamento influisca sulla salute dei neuroni. **L’obiettivo è identificare potenziali bersagli terapeutici** e ipotizzare **nuovi trattamenti** in grado di rallentare o fermare la progressione della SLA.

(Ambito di ricerca di base, valore 60.000 euro e durata 12 mesi).

‘Seed-NMR’ – Il progetto, **coordinato da Linda Cerofolini** dell’Università degli Studi di Firenze, ha l’obiettivo di **sviluppare metodi analitici che permettano una diagnosi precoce di SLA e la distinzione da altre patologie neurodegenerative**. Saranno studiati gli aggregati della proteina TDP-43, caratteristici sia nella SLA che nella Demenza Frontemporale, nella mucosa olfattiva di pazienti di entrambe le patologie, analizzati con tecniche di risonanza magnetica nucleare (NMR) ad alta risoluzione. I dati ottenuti dalla mucosa olfattiva saranno poi confrontati con quelli derivanti dal fluido cerebrospinale degli stessi pazienti, per valutare se l’analisi della sola mucosa olfattiva possa essere sufficiente per una diagnosi differenziale delle due patologie.

(Ambito di ricerca di base, valore 60.000 euro e durata 12 mesi).

‘SpinMNALS’ – Il progetto, **coordinato da Carmelo Milioto** dell’Università degli Studi di Milano, ha l’obiettivo di **distinguere e caratterizzare i sottotipi di motoneuroni più interessati dalla SLA causata dalla mutazione del gene C9orf72** (la causa genetica più comune nella malattia) per sviluppare biomarcatori e terapie mirate. Per **comprendere i meccanismi che portano alla vulnerabilità selettiva dei motoneuroni**, saranno presi in esame dei nuovi modelli murini di C9orf72, sviluppati dal ricercatore, che riproducono aspetti chiave della patologia.

(Ambito di ricerca di base, valore 60.000 euro e durata 12 mesi).

‘StressHuD’ – Il progetto, **coordinato da Alessandro Rosa** della Sapienza Università di Roma, **mira a studiare il ruolo di HuD, proteina che svolge un ruolo cruciale nel sistema nervoso per lo sviluppo e la plasticità cerebrale**, e quali forme della proteina vengano prodotte durante lo stress ossidativo presente nei pazienti con SLA. Inoltre, sarà valutato se e come la disfunzione di TDP-43, una proteina alterata nel 97% dei pazienti con SLA, porti ad un aumento di HuD quando i motoneuroni sono esposti allo stress ossidativo.

(Ambito di ricerca di base, valore 60.000 euro e durata 12 mesi).