



Ministero della Salute

**DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E
DELL'INNOVAZIONE**

 Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
Ufficio III-IV

RELAZIONE FINALE RICERCA FINALIZZATA

Istituto/D.I.	Fondazione Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino IRCCS		
Titolo ricerca	"Protective role of HSPB8 in motor neuron diseases (MNDs)"		
Responsabile	dott.ssa Valeria Crippa		
Data convenzione	11/11/2014		
Cod. ricerca	GR-2011-02347198		
Data Inizio	15/11/2014	Data fine autorizzata	14/11/2017

Relazione Finale	Data Compilazione: 14/12/17
-------------------------	-----------------------------

A. Unità Operative partecipanti

- 1) Laboratorio di Neurobiologia Sperimentale – Fondazione Mondino
- 2) Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze - Università di Modena e Reggio Emilia

B. Obiettivi del progetto

- 1) Caratterizzazione del ruolo protettivo di HSPB8 nella rimozione via autofagia delle proteine misfolded responsabili della SLA e della SBMA.
- 2) Studio del ruolo protettivo di HSPB8 in modelli cellulari e di Drosophila (Dm) di SLA, caratterizzati dalla formazione di aberranti granuli da stress (SG).
- 3) Identificazione di composti capaci di indurre l'espressione di HSPB8 nei motoneuroni.

C. Metodologia applicata

Colture cellulari, trasfezioni transienti, trasfezioni stabili, Crispr/CAS9 in cellule IPS umane, analisi di immunofluorescenza, e immunocitochimica, mantenimento e sviluppo di linee di Drosophila, analisi di microscopia in chiaro e immunocitochimica, estrazioni di RNA, retrotrascrizione e analisi real-time PCR, estrazioni di proteine in diversi solventi, analisi western blotting e filter retardation assay, test di vitalità cellulare, test di mortalità cellulare, analisi citofluorimetrica, estrazione di esosomi e microvescicole da terreno di coltura cellulare, nanosight, piattaforma miSeq, saggi di attività trascrizionale.



Ministero della Salute

**DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E
DELL'INNOVAZIONE**

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
Ufficio III-IV

E. Abstract Ricerca per la pubblicazione Internet

La Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) e l'Atrofia Muscolare Spinale e Bulbare (SBMA) sono due malattie del motoneurone (MNDs) caratterizzate dall'accumulo di proteine con conformazione aberrante (proteine misfoldate) nelle cellule colpite. Nelle forme familiari di SLA (fSLA) e nella SBMA una mutazione genetica è alla base della produzione di proteine o peptidi con conformazione errata, che tendono ad aggregare e risultare quindi neurotossici per le cellule. Alcune di queste proteine, anche se non mutate, accumulano sotto forma di aggregati anche nelle forme sporadiche di SLA (sSLA). Per ridurre la tossicità associata ad un accumulo anomalo di proteine misfoldate, le cellule hanno sviluppato un sistema di controllo qualità proteico e degradazione delle proteine misfoldate, chiamato "Protein quality control system" (PQC). Tale sistema comprende le proteine chaperone e i sistemi degradativi, ubiquitina-proteasoma e autofagia. Un componente importante di questo sistema è la proteina chaperone HSPB8. Tale proteina si associa con la proteina BAG3 e le proteine HSC70 e CHIP, formando un complesso che promuove la rimozione dei substrati da degradare via autofagia. Abbiamo dimostrato che, la sovraespressione di HSPB8 in modelli cellulari di SLA e di SBMA riduce la formazione di aggregati della SOD1 mutata (associata alla SLA) e del recettore degli androgeni mutati (associato alla SBMA).

In questo progetto abbiamo esteso l'effetto protettivo di HSPB8 ad altre proteine associate alle due malattie; in particolare, abbiamo studiato la proteina TDP-43 e le sue forme tronche di 35 e 25 KDa, associate alle forme sporadiche di SLA, i cinque dipeptidi (DPR) derivanti dall'espansione anomala nel gene C9orf72, associate sia alle forme sporadiche che familiari di SLA. Infatti, abbiamo dimostrato che la sovraespressione di HSPB8 riduce la formazione degli aggregati dei frammenti C-terminali TDP-35 e TDP-25, di tutti e cinque di DPR, e abbiamo riconfermato l'azione prodegradativa su diverse forme di AR polyQ. Inoltre, abbiamo dimostrato che la sovraespressione dell'ortologo funzionale in *Drosophila* di HSPB8 abolisce, in vivo in un modello SLA di *Drosophila*, la mortalità allo stadio di pupa indotta dalla sovra-espressione della proteina TDP-35. Al contrario, un silenziamento dell'ortologo di HSPB8 nei modelli *Drosophila* ha portato a un peggioramento del fenotipo.

Data l'importanza della chaperone, abbiamo approfondito il suo possibile meccanismo di azione. In particolare, abbiamo indagato il ruolo della dineina, proteina che permette il trasporto del complesso HSPB8-BAG3-HSC70-CHIP al MTOC dove si potrà assemblare l'aggregato, in attesa del suo inserimento nell'autofagosoma per la degradazione. I risultati ottenuti, suggeriscono come l'inibizione della dineina possa portare la cellula ad attivare un meccanismo degradativo compensatorio, al fine di rimuovere le specie proteiche misfoldate, potenzialmente tossiche e che tale meccanismo è mediato dalla proteina chaperone BAG1. Infatti, abbiamo dimostrato che il blocco della via autofagica (ottenuto inibendo l'azione della dineina) risulta in un aumento dei livelli di BAG1, che indirizza le proteine da degradare al proteasoma.

Parallelamente a questi studi, abbiamo indagato il ruolo di HSPB8 nella dinamica di assemblaggio e disassemblaggio dei granuli da stress (SG), dimostrando che HSPB8 è reclutata all'interno dei SG, e con la sua co-chaperone, BAG3, ne modula disassemblaggio. Inoltre, abbiamo dimostrato che, HSPB8 e BAG3 sono necessarie al fine di permettere un corretto ripristino della traduzione degli mRNA dopo stress, suggerendo un importante ruolo di queste proteine nella risposta allo stress.

I risultati ottenuti in questo progetto confermano il ruolo protettivo di HSPB8 nella rimozione delle proteine misfoldate, estendendone l'efficacia anche alla sSLA. Inoltre, dimostrano che HSPB8 svolge un importante ruolo anche nella dinamica di disassemblaggio degli SG, rappresentando quindi un importante target terapeutico anche per le patologie caratterizzate da una disfunzione nel metabolismo del RNA. La sua modulazione potrebbe quindi rappresentare un importante approccio terapeutico.

Al fine di individuare degli induttori chimici dell'espressione di HSPB8 nei neuroni, abbiamo effettuato un'analisi highthroughput screening di una libreria commerciale di 2000 composti. Gli studi condotti ci hanno permesso di identificare due composti capaci di indurre l'espressione di HSPB8 endogena in cellule neuronali, la colchicina e la doxorubicina. Tali composti sono risultati attivi nel contrastare l'aggregazione proteica delle forme mutate di TDP-43 e sono attualmente in studio per chiarire il loro meccanismo di azione.



Ministero della Salute

**DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E
DELL'INNOVAZIONE**

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
Ufficio III-IV

F1. Prodotti della Ricerca (correlati al progetto)

Lavori pubblicati

- *"The Role of the Heat Shock Protein B8 (HSPB8) in Motoneuron Diseases"*.

Rusmini P, Cristofani R, Galbiati M, Cicardi ME, Meroni M, Ferrari V, Vezzoli G, Tedesco B, Messi E, Piccolella M, Carra S, Crippa V*, Poletti A*.

*co-authors

Front Mol Neurosci. 2017; 10:176. doi: 10.3389/fnmol.2017.00176.

- *"Inhibition of retrograde transport modulates misfolded protein accumulation and clearance in motoneuron diseases"*.

Cristofani R*, Crippa V*, Rusmini P, Cicardi ME, Meroni M, Licata NV, Sala G, Giorgetti E, Grunseich C, Galbiati M, Piccolella M, Messi E, Ferrarese C, Carra S, Poletti A.

*co-authors

Autophagy. 2017; 13(8):1280-1303. doi: 10.1080/15548627.2017.1308985.

- *"The small heat shock protein B8 (HSPB8) efficiently removes aggregating species of dipeptides produced in C9ORF72-related neurodegenerative diseases"*.

Cristofani R, Crippa V, Vezzoli G, Rusmini P, Galbiati M, Cicardi ME, Meroni M, Ferrari V, Tedesco B, Piccolella M, Messi E, Carra S, Poletti A.

Cell Stress Chaperones. 2017. doi: 10.1007/s12192-017-0806-9.

- *"The small heat shock protein B8 (HSPB8) modulates proliferation and migration of breast cancer cells.*

Piccolella M, Crippa V, Cristofani R, Rusmini P, Galbiati M, Cicardi ME, Meroni M, Ferri N, Carra S, Messi E, Poletti A".

Oncotarget. 2017. 8(6):10400-10415. doi: 10.18632/oncotarget.14422.

- *"A Surveillance Function of the HSPB8-BAG3-HSP70 Chaperone Complex Ensures Stress Granule Integrity and Dynamism"*.

Ganassi M, Mateju D, Bigi I, Mediani L, Poser I, Lee HO, Seguin SJ, Morelli FF, Vinet J, Leo G, Pansarasa O, Cereda C, Poletti A, Alberti S, Carra S.

Mol Cell. 2016; 63(5):796-810. doi: 10.1016/j.molcel.2016.07.021.

- *"The chaperone HSPB8 reduces the accumulation of truncated TDP-43 species in cells and protects against TDP-43-mediated toxicity"*.

Crippa V, Cicardi ME, Ramesh N, Seguin SJ, Ganassi M, Bigi I, Diacci C, Zelotti E, Baratashvili M, Gregory JM, Dobson CM, Cereda C, Pandey UB, Poletti A, Carra S.

Hum Mol Genet. 2016; 25(18):3908-3924. doi: 10.1093/hmg/ddw232.

- *"Transcriptional induction of the heat shock protein B8 mediates the clearance of misfolded proteins responsible for motor neuron diseases"*

Crippa V*, D'Agostino VG*, Cristofani R, Rusmini P, Cicardi ME, Messi E, Loffredo R, Pancher M, Piccolella M, Galbiati M, Meroni M, Cereda C, Carra S, Provenzani A, Poletti A

*co-author

Sci Rep. 2016 Mar 10;6:22827. doi: 10.1038/srep22827

- *"The Role of the Protein Quality Control System in SBMA"*.

Rusmini P*, Crippa V*, Cristofani R, Rinaldi C, Cicardi ME, Galbiati M, Carra S, Malik B, Greensmith L, Poletti A. J Mol Neurosci. 2016; 58(3):348-64. doi: 10.1007/s12031-015-0675-6.

* co-autori



Ministero della Salute

**DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E
DELL'INNOVAZIONE**

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
Ufficio III-IV

- *“Aberrant Autophagic Response in The Muscle of A Knock-in Mouse Model of Spinal and Bulbar Muscular Atrophy”*.

Rusmini P, Polanco MJ, Cristofani R, Cicardi ME, Meroni M, Galbiati M, Piccolella M, Messi E, Giorgetti E, Lieberman AP, Milioto C, Rocchi A, Aggarwal T, Pennuto M, Crippa V, Poletti A.
Sci Rep. 2015; 5:15174. doi: 10.1038/srep15174.

- *“Synergic prodegradative activity of Bicalutamide and trehalose on the mutant androgen receptor responsible for spinal and bulbar muscular atrophy”*.

Giorgetti E, Rusmini P, Crippa V, Cristofani R, Boncoraglio A, Cicardi ME, Galbiati M, Poletti A.
Hum Mol Genet. 2015; 24(1):64-75. doi: 10.1093/hmg/ddu419

Relazioni su invito a simposi e congressi nazionali e internazionali

Valeria Crippa

The role of protein quality control system in Amyotrophic Lateral Sclerosis

38° Congresso Nazionale SIF “Farmaci, Salute e Qualità della Vita” – Rimini, 25-28 Ottobre 2017.

The Small Heat Shock Protein B8 and its role in the autophagic removal of misfolded proteins responsible for motor neuron diseases.

Unconventional Protein and Membrane Traffic - UPMT meeting – Lecce, 4-7 ottobre 2016.

Misfolding proteico e sistemi degradativi nella SLA: ruolo protettivo della small heat shock protein B8.

INBB 20 - 20 Anni di attività scientifica - Convegno Nazionale Ricerche Bio-Mediche di Frontiera – Roma, 22-23 ottobre 2015

Strategies to enhance the cell response to proteotoxicity in amyotrophic lateral sclerosis (ALS).

Crippa V., D’Agostino V.G., Adami V., Loffredo R., Rusmini P., Cristofani R., Cicardi M.E., Carra S., Provenzani A., Poletti A.

XVI Congress of the Italian Society of Neuroscience (SINS) – Cagliari, 8-11 ottobre 2015

I "chaperones" molecolari, il proteasoma e l'autofagia e il loro ruolo a livello neuronale e muscolare.

Crippa V.

Incontri del CEND, Dottorati Ricerca Biomedica Integrata e Scienze farmacologiche Sperimentali e Cliniche “Il sistema di controllo di qualità delle proteine” – Milano, 14 luglio 2015

Protein misfolding and degradation in ALS: protective role of the small heat shock protein B8 (HSPB8).

Crippa V., D’Agostino VG, Adami V, Loffredo R, Rusmini P, Cristofani R, Cicardi ME, Carra S, Poletti A.

Miniworkshop e Convegno CIMN “Misfolding proteico e amiloidosi X” – Genova, 15-16 maggio 2015

Serena Carra

New functions of chaperones in disease.

234th ENMC (European NeuroMuscular Centre) workshop on Chaperone, 8-10 December 2017, Naarden, The Netherlands

Granulostasis: protein quality control of ribonucleoprotein particles.

XVII Congress Italian Society for Neurosciences (SINS) 1-4 October 2017, Lacco Ameno, Ischia, Naples, Italy

The everyday life of HSPB8: buffering and clearing to avoid irreversible protein aggregation.

The 8th international congress on stress proteins in biology and medicine, August 13-17, 2017, Turku, Finland

Molecular chaperones and protein aggregation: from cellular function to disease.

Telethon, THE SCIENTIFIC CONVENTION, Riva del Garda, Trento, 13-15 March 2017.

Granulostasis: A Surveillance Function of the HSPB8-BAG3-HSP70 Chaperone Complex That Maintains Stress Granule Integrity and Dynamism.

The Eighth International Symposium on Heat Shock Proteins in Biology and Medicine, Hilton Old



Ministero della Salute

**DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E
DELL'INNOVAZIONE**

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
Ufficio III-IV

Town Alexandria, VA, USA, October 29 - November 2, 2016.

Unexpected properties of HSPB2 and HSPB3: implications in neuromuscular diseases.

The small HSP World, Second International Workshop of Cell Stress Society International (CSSI),
12-15 October 2016 – Bertinoro, Italy.

Impairment of the Protein Quality Control System Affects Stress Granule Response and Dynamics.

VIIIth Cell Stress Society International Congress on Stress and Health, September 15-19, 2015
Huangshan, PRC.

*Characterization of the interplay between the protein quality control and the stress granule response:
implication in neurodegenerative diseases.*

VI Meeting on the Molecular Mechanisms of Neurodegeneration, May 28th-30th, 2015, Milan,
Italy.

*Investigating the interplay between the protein quality control system, molecular chaperones and stress
granules: from cell stress response to disease.*

EMBO Workshop "Macromolecular assemblies at the crossroads of cell stress and function", 31
May - 4 June, 2015, Jerusalem, Israel.

Upregulation of HSPB8 as potential therapeutic approach in Amyotrophic Lateral Sclerosis.

The small HSP World, A Workshop of Cell Stress Society International (CSSI), Québec, October 2-
5, 2014.

Inhibition of autophagy, lysosome and VCP function impairs stress granule assembly.

MND Satellite FENS Meeting, Milano 3-4 July 2014.

*Inhibition of autophagy, lysosome and VCP function impairs stress granule assembly: implications in
neurodegenerative diseases.*

Rijks University Groningen, University Medical Center Groningen, The Netherlands, 01 July
2014.

Comunicazioni orali selezionate a congressi nazionali e internazionali

Valeria Crippa

The chaperone HSPB8 and its protective role in Amyotrophic Lateral Sclerosis.

Crippa V., Cicardi M.E., Cristofani R., Rusmini P., Ferrari V., Vezzoli G., Meroni M., Galbiati M.,
Carra S., Poletti A.

XVII Congresso AIBG – Cagliari 30 Settembre, 1 Ottobre 2016.

Approaches to enhance the cell response to proteotoxicity in ALS.

Crippa V., Cicardi ME, D'Agostino VG, Rusmini P, Cristofani R, Meroni M, Vezzoli G, Ferrari V,
Licata NV, Galbiati M, Provenzani A, Carra S, Poletti A.

ENCALS meeting 2016 Milano – Milano, 19-21 maggio 2016.

A high throughput screening to find small molecules inducers of the small heat shock protein B8 expression.

Crippa V., D'Agostino VG, Adami V, Loffredo R, Rusmini P, Cristofani R, Cicardi ME, Carra S,
Poletti A

6th Meeting on the Molecular Mechanisms of Neurodegeneration – Milano, 28-30 Maggio 2015.

Serena Carra

The HSPB8-BAG3-HSPA1A complex ensures stress granule integrity and dynamism.

Protein Homeostasis in Health and Disease, Cold Spring Harbor, April 18-22, 2016, New York,
USA.

Inhibition of autophagy, lysosome and VCP alters stress granule morphology and composition.

EMBO Workshop on the Regulation of Aging and Proteostasis, Israel February 15-20, 2015.

Poster presentati a congressi di rilevanza nazionale e internazionale

*- Inhibition of dynein atpase activity reduces aggregation of misfolded protein responsible for SBMA and
ALS.*

R. Cristofani, E. Giorgetti, V. Crippa, A. Boncoraglio, M.E. Cicardi, P. Rusmini, S. Carra, A. Poletti.



Ministero della Salute

**DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E
DELL'INNOVAZIONE**

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
Ufficio III-IV

25th International Symposium on ALS/MND, Brussel, Belgium 6 - 8 December 2014.
Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration, 2015; 15(Suppl. 2): 173-174
DOI: 10.3109/21678421.2014.960186/221

- *Motor neuron degeneration in Spinal and Bulbar Muscular Atrophy: molecular approaches to counteract mutant androgen receptor neurotoxicity.*
P. Rusmini, E. Giorgetti, V. Crippa, R. Cristofani, M.E. Cicardi, M. Meroni, M. Galbiati, A. Poletti.
Abs of the "18th Scientific Convention of Telethon Fondazione Onlus".
Riva del Garda, TN, Italy. March 9-11, 2015.

- *Misfolded proteins causing Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) and Spinobulbar Muscular Atrophy (SBMA) are actively removed by autophagy facilitation.*
M.E. Cicardi, V. Crippa, R. Cristofani, M.R. Galbiati, M. Meroni, P. Rusmini, A. Poletti.
Miniworkshop e Convegno CIMN "Misfolding proteico e amiloidosi X", Genova, Italy. May 15-16, 2015.

- *Effect of protein quality control system on TDP43 accumulation in ALS motoneuronal and muscle models.*
Cicardi ME, Crippa V, Galbiati M, Meroni M, Cristofani R, Rusmini P, Poletti A.
ENCALS meeting 2015 – Dublin, May 21-23, 2015.

- *Role of dynein in the clearance of misfolded proteins responsible for ALS.*
Cristofani R, Crippa V, Cicardi ME, Meroni M, Galbiati M, Rusmini P, Poletti A.
ENCALS meeting 2015 – Dublin, May 21-23, 2015.

- *A high throughput screening to find small molecules inducers of the small heat shock protein B8 expression.*
Crippa V, D'Agostino VG, Adami V, Loffredo R, Rusmini P, Cristofani R, Cicardi ME, Carra S, Provenzani A, Poletti A.

VI Meeting on the Molecular Mechanisms of Neurodegeneration – Milano, May 28th-30th, 2015.
- *Enhanced autophagy reduces AR aggregates in a muscle model of SBMA.*
Cicardi ME, Crippa V, Galbiati M, Meroni M, Cristofani R, Rusmini P, Poletti A.

VI Meeting on the Molecular Mechanisms of Neurodegeneration – Milano, May 28th-30th, 2015.
- *The role of dynein mediated transport in the clearance of mutated androgen receptor.*
Cristofani R, Giorgetti E, Crippa V, Boncoraglio A, Cicardi ME, Meroni M, Galbiati M, Rusmini P, Messi E, Poletti A.

VI Meeting on the Molecular Mechanisms of Neurodegeneration – Milano, May 28th-30th, 2015.
- *The contribution of protein quality control in the pathogenesis of SBMA.*
Rusmini P, Polanco M, Crippa V, Cristofani R, Cicardi ME, Meroni M, Galbiati MR, Pennuto M, Poletti A.

VI Meeting on the Molecular Mechanisms of Neurodegeneration – Milano, May 28th-30th, 2015.
- *Overexpression of HSPB8 protects against TDP43- mediated toxicity in drosophila.*
Ganassi M, Diacci C, Seguin SJ, Zelotti E, Morelli FF, Crippa V, Poletti A, Gregory JM, Dobson CM, Pandey UB, Carra S.

VI Meeting on the Molecular Mechanisms of Neurodegeneration – Milano, May 28th-30th, 2015.
- *The protein quality control system in motoneuron diseases.*
A. Poletti, P. Rusmini, V. Crippa, R. Cristofani, M.E. Cicardi, M. Meroni, M. Galbiati, M. Piccolella, E. Messi.

Molecular Mechanisms of regulation in the nervous system 2015 – Tartu, June 14th-17th, 2015.
SPRINGERPLUS. - ISSN 2193-1801. - 4/S1(2015 Jun 12), pp. 15-15.

- *Alteration of the protein quality control system in motor neuron and muscle expressing mutant proteins causing ALS and SBMA.*
Cicardi ME, Crippa V, Cristofani R, Rusmini P, Poletti A.

Molecular Mechanisms of regulation in the nervous system 2015 – Tartu, June 14th-17th, 2015.
DOI:10.1186/2193-1801-4-S1-L55 (DOI: 10.1186/2193-1801-4-S1-P6)

- *The role of dynein mediated transport in the clearance of misfolded proteins responsible for motoneuron diseases.*
Cristofani R, Giorgetti E, Crippa V, Boncoraglio A, Meroni M, Galbiati M, Rusmini P, Messi E, Poletti A.



Ministero della Salute

**DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E
DELL'INNOVAZIONE**

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
Ufficio III-IV

Molecular Mechanisms of regulation in the nervous system 2015 – Tartu, June 14th-17th, 2015.
DOI: 10.1186/2193-1801-4-S1-L24
- *Misfolded proteins toxicity in motor neuron diseases.*
Cristofani R, Crippa V, Cicardi ME, Meroni M, Galbiati M, Rusmini P, Poletti A.
Next Step 6 – “la giovane ricerca che avanza” – Milano, June 12th, 2015.
- *The role of the Protein Quality Control system in motorneuronal and muscular models of motor neuron diseases.*
Cicardi ME, Crippa V, Cristofani R, Galbiati M, Meroni M, Rusmini P, Poletti A.
Next Step 6 – “la giovane ricerca che avanza” – Milano, June 12th, 2015.
- *The protein quality control in Spinal and bulbar muscular atrophy.*
Rusmini P, Crippa V, Cristofani R, Cicardi ME, Poletti A.
The Biennial Congress of the Italian Association of Cell Biology and Differentiation. (ABCD) 2015
Bologna, September 17th-19th, 2015.
- *Amyotrophic lateral sclerosis related proteins are actively removed by HspB8.*
Cicardi ME, Crippa V, Rusmini P, Cristofani R, Meroni M, Galbiati M, Ferrari V, Carra S, Poletti A.
National Ph.D. Meeting. Salerno, Italy. April 7-9 2016.
- *Role of the autophagic pathway in a muscle model of Spinal and Bulbar Muscular Atrophy.*
Cicardi ME, Crippa V, Rusmini P, Cristofani R, Meroni M, Galbiati M, Ferrari V, Milioto C, Pennuto M,
Poletti A.
National Meeting of PhD Students in Neuroscience. Naples, Italy. April 14th 2016.
- *Clearance and transport of misfolded protein responsible for motor neuron diseases (MNDs)*
Cristofani R, Crippa V, Cicardi ME, Rusmini P, Meroni M, Vezzoli G, Ferrari V, Licata NV, Galbiati M,
Carra S, Poletti A - ENCALS meeting 2016 - Milano, May 19th - 21st, 2016.
- *TDP43 inclusions are re-routes to autophagy by the activity of the small chaperone HspB8.*
Cicardi ME, Crippa V, Rusmini P, Cristofani R, Meroni M, Galbiati M, Ferrari V, Vezzoli G, Carra S,
Poletti A - ENCALS meeting 2016 – Milano, May 19th - 21st, 2016.
- *Approaches to enhance the cell response to proteotoxicity in ALS.*
Crippa V, Cicardi ME D'Agostino VG, Rusmini P, Cristofani R, Meroni M, Vezzoli G, Ferrari V, Licata N
V, Galbiati M, Provenzani A Carra S, Poletti A - ENCALS meeting 2016 – Milano, May 19th - 21st, 2016.
- *Trehalose prodegradative role on AR aggregates in a muscle model of Spinal and Bulbar Muscular
Atrophy*
Cicardi ME, Crippa V, Rusmini P, Cristofani R, Meroni M, Galbiati M, Ferrari V, Milioto C, Pennuto M,
Poletti A - Next Step 7 - “la giovane ricerca che avanza” - Milano, July 11th, 2016
- *The involvement of Protein quality control in Spinal and Bulbar Muscular Atrophy.*
Rusmini P, Crippa V, Cicardi ME, Cristofani R, Vezzoli G, Ferrari V, Poletti A - XVII Congresso
Nazionale AIBG - Cagliari, September 30th-October 1st, 2016
- *Motor neuron degeneration in Spinal and Bulbar Muscular Atrophy: molecular approaches to counteract
mutant androgen receptor neurotoxicity.*
Cristofani R, Rusmini P, Crippa V, Cicardi ME, Meroni M, Galbiati M, Piccolella M, Messi E, Ferrari V,
Vezzoli G, Carra S, Poletti A - Fondazione Telethon XIX Scientific Convention, Riva del Garda (TN) Italy,
March 13rd-15th, 2017.
- *Autophagic mediated HSPB8 removal of aggregating dipeptides produced in C9ORF72 related
neurodegenerative diseases.*
Cristofani R, Vezzoli G, Rusmini P, Galbiati M, Cicardi ME, Meroni M, Ferrari V, Tedesco B, Crippa V,
Poletti A - 13th SIBBM Seminar “Frontiers in Molecular Biology” - Milan Italy, June 14th-16th, 2017
- *TDP43 fragments clearance in a muscle model of sporadic ALS - ENCALS meeting 2017*
Cicardi ME, Crippa V, Rusmini P, Cristofani R, Ferrari V, Vezzoli G, Meroni M, Galbiati M, Tedesco B,
Poletti A - Ljubljana Slovenia, May 18th - 20th, 2017.
- *Autophagic removal of aggregating dipeptides produced in C9ORF72 related neurodegenerative diseases*



Ministero della Salute

**DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E
DELL'INNOVAZIONE**

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
Ufficio III-IV

Cristofani R, Vezzoli G, Crippa V, Rusmini P, Galbiati M, Cicardi ME, Meroni M, Ferrari V, Poletti A - Miniworkshop e Convegno CIMN "Misfolding proteico e amiloidosi XII" - Genova Italy, May 12nd-13rd, 2017

- *Autophagy and polyglutamine diseases: The case for Spinal and Bulbar Muscular Atrophy*

Rusmini P, Cristofani R, Crippa V, Cicardi ME, Meroni M, Galbiati M, Piccolella M, Messi E, Veronica F, Vezzoli G, Carra S, Poletti A - 19th International Neuroscience Winter Conference, Solden, Austria, March 26th-30th, 2017

- *The role of the autophagic pathway in muscle cell models of spinal and bulbar muscular atrophy*

Cicardi ME, Crippa V, Rusmini P, Cristofani R, Ferrari V, Meroni M, Vezzoli G, Galbiati M, Pennuto M, Poletti A - 2017 ISN-ESN Meeting - Paris, France, August 20th-24th, 2017. *Journal of Neurochemistry* (2017), 142 (Suppl. 1), 165–259 - doi: 10.1111/jnc.14094

- *BAG1 prevents misfolded proteins accumulation when autophagy flux is blocked in neurodegenerative disorders*

Cristofani R, Crippa V, Cicardi ME, Rusmini P, Meroni M, Vezzoli G, Ferrari V, Galbiati M, Carra S, Poletti A - 2017 ISN-ESN Meeting- Paris, France, August 20th-24th, 2017. - *Journal of Neurochemistry* (2017), 142 (Suppl. 1), 63–71 - doi: 10.1111/jnc.14091

- *Clearance of misfolded proteins in motoneuron disease: the case of Spinal and Bulbar Muscular Atrophy*

Rusmini P, Crippa V, Cicardi ME, Meroni M, Cristofani R, Vezzoli G, Tedesco B, Ferrari V, Galbiati M, Poletti A - National Congress of the Italian Neuroscience Society - Lacco Ameno, Ischia Island, Naples, Italy, October 1st - 4th, 2017.

- *The chaperone HSPB8 removes insoluble forms of the C9ORF72 RAN translated dipeptides responsible for ALS/FTD.*

Cristofani R, Vezzoli G, Rusmini P, Galbiati M, Cicardi ME, Meroni M, Ferrari V, Tedesco B, Crippa V, Carra S, Poletti A - National Congress of the Italian Neuroscience Society - Lacco Ameno, Ischia Island, Naples, Italy, October 1st - 4th, 2017.

F.2 Elenco pubblicazioni su riviste indicizzate

- *"The Role of the Heat Shock Protein B8 (HSPB8) in Motoneuron Diseases"*.

Rusmini P, Cristofani R, Galbiati M, Cicardi ME, Meroni M, Ferrari V, Vezzoli G, Tedesco B, Messi E, Piccolella M, Carra S, Crippa V*, Poletti A*.

*co-authors

Front Mol Neurosci. 2017; 10:176. doi: 10.3389/fnmol.2017.00176.

- *"Inhibition of retrograde transport modulates misfolded protein accumulation and clearance in motoneuron diseases"*.

Cristofani R*, Crippa V*, Rusmini P, Cicardi ME, Meroni M, Licata NV, Sala G, Giorgetti E, Grunseich C, Galbiati M, Piccolella M, Messi E, Ferrarese C, Carra S, Poletti A.

*co-authors

Autophagy. 2017; 13(8):1280-1303. doi: 10.1080/15548627.2017.1308985.

- *"The small heat shock protein B8 (HSPB8) efficiently removes aggregating species of dipeptides produced in C9ORF72-related neurodegenerative diseases"*.

Cristofani R, Crippa V, Vezzoli G, Rusmini P, Galbiati M, Cicardi ME, Meroni M, Ferrari V, Tedesco B, Piccolella M, Messi E, Carra S, Poletti A.

Cell Stress Chaperones. 2017. doi: 10.1007/s12192-017-0806-9.

- *"The small heat shock protein B8 (HSPB8) modulates proliferation and migration of breast cancer cells.*

Piccolella M, Crippa V, Cristofani R, Rusmini P, Galbiati M, Cicardi ME, Meroni M, Ferri N, Carra S, Messi E, Poletti A".

Oncotarget. 2017. 8(6):10400-10415. doi: 10.18632/oncotarget.14422.



Ministero della Salute

**DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E
DELL'INNOVAZIONE**

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
Ufficio III-IV

- *"A Surveillance Function of the HSPB8-BAG3-HSP70 Chaperone Complex Ensures Stress Granule Integrity and Dynamism"*.

Ganassi M, Mateju D, Bigi I, Mediani L, Poser I, Lee HO, Seguin SJ, Morelli FF, Vinet J, Leo G, Pansarasa O, Cereda C, Poletti A, Alberti S, Carra S.

Mol Cell. 2016; 63(5):796-810. doi: 10.1016/j.molcel.2016.07.021.

- *"The chaperone HSPB8 reduces the accumulation of truncated TDP-43 species in cells and protects against TDP-43-mediated toxicity"*.

Crippa V, Cicardi ME, Ramesh N, Seguin SJ, Ganassi M, Bigi I, Diacci C, Zelotti E, Baratashvili M, Gregory JM, Dobson CM, Cereda C, Pandey UB, Poletti A, Carra S.

Hum Mol Genet. 2016; 25(18):3908-3924. doi: 10.1093/hmg/ddw232.

- *"Transcriptional induction of the heat shock protein B8 mediates the clearance of misfolded proteins responsible for motor neuron diseases"*

Crippa V*, D'Agostino VG*, Cristofani R, Rusmini P, Cicardi ME, Messi E, Loffredo R, Pancher M, Piccolella M, Galbiati M, Meroni M, Cereda C, Carra S, Provenzani A, Poletti A

*co-author

Sci Rep. 2016 Mar 10;6:22827. doi: 10.1038/srep22827

- *"The Role of the Protein Quality Control System in SBMA"*.

Rusmini P*, Crippa V*, Cristofani R, Rinaldi C, Cicardi ME, Galbiati M, Carra S, Malik B, Greensmith L, Poletti A.

* co-autori

J Mol Neurosci. 2016; 58(3):348-64. doi: 10.1007/s12031-015-0675-6.

- *"Aberrant Autophagic Response in The Muscle of A Knock-in Mouse Model of Spinal and Bulbar Muscular Atrophy"*.

Rusmini P, Polanco MJ, Cristofani R, Cicardi ME, Meroni M, Galbiati M, Piccolella M, Messi E, Giorgetti E, Lieberman AP, Milioto C, Rocchi A, Aggarwal T, Pennuto M, Crippa V, Poletti A.

Sci Rep. 2015; 5:15174. doi: 10.1038/srep15174.

- *"Synergic prodegradative activity of Bicalutamide and trehalose on the mutant androgen receptor responsible for spinal and bulbar muscular atrophy"*.

Giorgetti E, Rusmini P, Crippa V, Cristofani R, Boncoraglio A, Cicardi ME, Galbiati M, Poletti A.

Hum Mol Genet. 2015; 24(1):64-75. doi: 10.1093/hmg/ddu419