

ASSEGNO DI RICERCA TIPO A

Linee di ricerca proposte dal Dipartimento nell'ambito di NEUROSCIENZE:

1) Paola Riva (<https://www.unimi.it/it/ugov/person/paola-riva>)

E' in atto una ricerca finalizzata ad identificare varianti in geni del pathway di RAS potenzialmente associate a disturbi cognitivi o di apprendimento, in pazienti con sindrome di Noonan o Neurofibromatosi di tipo 1. Lo sviluppo del progetto prevede la validazione funzionale delle varianti identificate mediante saggi che specificamente evidenzino cambiamenti dell'attività biologica in modelli cellulari neuronali o animali nei quali viene espressa la mutazione o silenziato il gene in studio.

2) Nicoletta Landsberger <https://www.unimi.it/it/ugov/person/nicoletta-landsberger>

Terapia cellulare a base di precursori neuronali: un nuovo approccio terapeutico per il trattamento del CDKL5 deficiency disorder? Le mutazioni di CDKL5 sono responsabili del CDKL5 deficiency disorder (CDD), un grave disturbo del neurosviluppo caratterizzato principalmente da encefalopatia epilettica e disabilità intellettuale. Ad oggi non esiste una cura, solo qualche trattamento sintomatico. Le potenzialità curative di terapie avanzate basate sulle cellule staminali adulte sono state ampiamente dimostrate per le malattie neurodegenerative, ma poco si conosce del loro potenziale per i disturbi del neurosviluppo. Utilizzando approcci sperimentali in vitro e in vivo, vogliamo valutare se le cellule staminali adulte possano migliorare i sintomi neurologici e le alterazioni neurobiologiche tipiche della CDD e quali siano i meccanismi molecolari coinvolti.

3) Alessandro Prinetti <https://www.unimi.it/it/ugov/person/alessandro-prinetti>

Il Progetto è volto allo studio del ruolo degli sfingolipidi nella formazione e stabilizzazione della mielina, in particolare con riferimento ai meccanismi di riparo della mielina in malattie demielinizzanti.

Recentemente è stata enfatizzata in tal senso l'importanza dell'enzima galattocerebrosidasi (GALC). Mutazioni di GALC rappresentano un rischio significativo per la sclerosi multipla (MS), legato ad alterata funzionalità della microglia e mancato riparo della mielina. I nostri dati suggeriscono che GALC è importante nella maturazione degli oligodendrociti e viene aumentata da trattamenti rimielinizzanti. Ci proponiamo quindi:

- 1) Di chiarire il ruolo di GALC nella formazione, mantenimento e stabilizzazione della mielina;
- 2) Di comprendere i meccanismi molecolari che associano le mutazioni di GALC all'aumentato rischio di MS
- 3) Di valutare GALC come possibile bersaglio terapeutico.

4) Flavia Antonucci <https://www.unimi.it/it/ugov/person/flavia-antonucci>

ATM e ATR nelle funzioni neuronali: il ruolo oltre il danno al DNA. L'unità operativa della Prof. Flavia Antonucci si inserisce nel contesto scientifico delle malattie del neuro-sviluppo. In laboratorio si sta studiando il nuovo ruolo di proteine legate ai meccanismi di riparo al DNA, quali ATM ed ATR, nell'eziopatologia dei disordini dello spettro autistico e dell'epilessia. Entrambi questi stati patologici sono caratterizzati da ipereccitabilità neuronale e sbilanciamento eccitazione/inibizione per cui, in laboratorio si stanno sviluppando nuovi approcci farmacologici che hanno come bersaglio ATM e ATR, al fine di normalizzare i difetti neuronali e ripristinare le corrette funzioni cerebrali. Infine, in laboratorio si sta investigando il ruolo di ATM e ATR anche nei fenomeni di invecchiamento e neurodegenerazione della regione ippocampale.

5) Elena Chiricozzi <https://www.unimi.it/it/ugov/person/elena-chiricozzi>

Comprensione dei meccanismi eziopatogenetici alla base dell'insorgenza della malattia di Parkinson. A due secoli dalla prima descrizione della malattia, ad oggi non esiste una cura per la sindrome di Parkinson. Di rilievo è il ruolo svolto dai gangliosidi, e specialmente dal GM1, che correlano negativamente con la malattia e rappresentano una nuova frontiera terapeutica. Questa linea di ricerca è finalizzata a definire i meccanismi eziopatogenetici alla base dell'insorgenza e della progressione del Parkinson sporadico, evidenziando il ruolo del GM1 in relazione alle alterazioni cellulari descritte nella malattia (disfunzione mitocondriale, eccitotossicità, infiammazione, aggregazione dell'alfa-sinucleina) e analizzando le aree interessate (sistema nervoso centrale, enterico, simpatico cardiaco) sia in vitro che in vivo.

6) Raffaella Molteni <https://www.unimi.it/it/ugov/person/raffaella-molteni>

Ruolo del sistema redox e della neuroinfiammazione nella vulnerabilità allo sviluppo di malattie psichiatriche. Le malattie psichiatriche sono patologie molto severe e diffuse, ad eziologia non del tutto nota e caratterizzate da una complessa neurobiologia. Sebbene numerosi farmaci siano disponibili, il loro utilizzo è associato a diverse criticità ed è per questo importante riuscire ad identificare nuovi bersagli farmacologici, così da sviluppare più efficaci strategie terapeutiche. Tra i meccanismi noti per essere alterati in molte di queste malattie, vi sono il bilancio ossidoriduttivo e la neuroinfiammazione. Su queste basi il progetto si propone di investigare il loro ruolo nell'insorgenza di queste malattie e nel meccanismo d'azione dei farmaci per esse utilizzati.

7) Francesco Bifari <https://www.unimi.it/it/ugov/person/francesco-bifari>

Il progetto testerà quindi l'effetto terapeutico di un approccio farmacologico combinato per migliorare la rigenerazione tissutale e guarire il microambiente ostile presente in condizioni di ridotta rigenerazione. Tale terapia combinata consisterà nell'uso di cellule staminali/precursori, nella modulazione dei fenotipi cellulari attraverso la modifica del metabolismo cellulare, nel rimodellamento della matrice extracellulare e nella modulazione dell'infiammazione cronica. La terapia combinata proposta sarà testata su diverse condizioni degenerative caratterizzate da perdita di tessuto, comprese le malattie neurodegenerative. Verranno studiati inoltre i molteplici meccanismi molecolari di azioni responsabili dell'effetto terapeutico. Questo approccio rigenerativo sarà valutato utilizzando diverse tecniche complementari all'avanguardia, e beneficerà di rinomate collaborazioni nazionali e internazionali.

8) Maura Francolini <https://www.unimi.it/it/ugov/person/maura-francolini>

Esistono prove a supporto del fatto che molti difetti neurologici sono associati a mutazioni in geni che codificano per proteine sinaptiche che controllano la formazione ed il mantenimento della sinapsi, l'eccitabilità e la trasmissione nervosa, il rilascio di neurotrasmettitore ed il signalling e traffico dei recettori. Parallelamente sono state identificate mutazioni anche in geni che sono associati alla plasticità morfologica e funzionale della sinapsi e tali mutazioni possono causare difetti neurologici ad esordio precoce o tardivo (i.e. disabilità intellettiva, ASD, schizofrenia, disturbi bipolari). Noi studiamo in modelli in vitro ed in vivo geni le cui mutazioni sottendono allo sviluppo di malattie del neurosviluppo e neurodegenerative sulla struttura della sinapsi centrale e sull'organizzazione del network neuronale utilizzando avanzate tecniche di imaging.