

CALL FOR PROJECT 2009

PRALS – Il recettore P2X7 nella Sclerosi Laterale Amiotrofica

PRINCIPAL INVESTIGATOR	Nadia D'Ambrosi Istituto Biologia Cellulare e Neurobiologia, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Roma	
PARTENARIATO	Partner 1 – Mauro Cozzolino , Fondazione Santa Lucia IRCCS, Roma. Partner 2 – Patrizia Popoli , Istituto Superiore di Sanità, Roma.	
VALORE DEL PROGETTO	271.250 euro	
AMBITO DI RICERCA	Ricerca di base – Full Grant	
DATA INIZIO	DATA FINE	DURATA
31/07/2010	31/01/2014	42 mesi
OBIETTIVI DEL PROGETTO	Il progetto si propone di studiare il ruolo del recettore P2X7 nella neuroinfiammazione mediata dall'attivazione delle cellule microgliali, che si occupano delle prima e principale difesa immunitaria attiva nel sistema nervoso centrale. Lo scopo è di migliorare la condizione infiammatoria e la progressione della Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) in modelli animali transgenici per la proteina mutata SOD1, attraverso la manipolazione sia farmacologica che genetica del recettore purinergico P2X7. La stimolazione di questo recettore porta all'attivazione delle cellule microgliali e una sua sovra-espressione è stata più volte riportata nella microglia del midollo spinale di pazienti SLA. Si ritiene pertanto che l'attivazione del recettore P2X7 possa accelerare la progressione della malattia e che questo sia direttamente coinvolto nella neurotossicità nei modelli SLA.	
IMPATTO SULLA MALATTIA	La prova di efficacia di un trattamento farmacologico e genetico volto a bloccare il recettore P2X7, permetterebbe di chiarire l'importanza di questo meccanismo nel modificare la progressione della malattia. Si potrebbero altresì identificare nuovi target ed agenti con potenziale terapeutico. In questo modo i risultati dello studio sarebbero immediatamente trasferibili per lo sviluppo di nuovi approcci terapeutici.	
OBIETTIVI INTERMEDI RAGGIUNTI	Il gruppo di ricerca ha analizzato i meccanismi molecolari attivati a seguito della stimolazione del recettore P2X7, che è stato successivamente inibito farmacologicamente utilizzando uno specifico composto antagonista in colture cellulari ottenute da topi transgenici. E' stata inoltre verificata l'effettiva capacità di questo antagonista di superare la barriera ematoencefalica per raggiungere le aree dove il recettore P2X7 è effettivamente localizzato per i successivi esperimenti "in vivo", nel modello murino. E' stata generata una colonia murina, che esprime la proteina SOD1 mutata e la metà del normale quantitativo del recettore P2X7: questa condizione sembrerebbe aumentare la sopravvivenza dei topi femmina di circa il 6%. Inoltre, è stata generata una colonia murina completamente priva del recettore P2X7 per verificare che questa condizione abbia un effetto ancora migliore rispetto alla progressione e alla durata della patologia.	
ADOZIONE	Fondazione Vialli e Mauro per la Ricerca e lo Sport onlus – 94.955 euro	
PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mitochondria and ALS: Implications from novel genes and pathways. Cozzolino M, Ferri A, Valle C, Carrì MT. Mol Cell Neurosci. 2013 Jul;55:44-9 [Epub 2012 Jun 15]. IF: 3,663 2. Mitochondrial dysfunction in ALS. Cozzolino M, Carrì MT Prog Neurobiol. 2012 May; 97(2):54-66. IF: 8,874 3. Amyotrophic lateral sclerosis: new insights into underlying molecular mechanisms and opportunities for therapeutic intervention. Cozzolino M, Pesaresi MG, Gerbino V, Grosskreutz J, Carrì MT. Antioxid Redox Signal. 2012 Nov 1;17(9):1277-330. IF: 8,456 4. ALS: focus on purinergic signalling. 	

Volonté C, Apolloni S, Carrì MT, D'Ambrosi N.
Pharmacol Ther. **2011**; 132:111-22. IF: 8,562

5. Purinergic signalling at the plasma membrane: a multipurpose and multidirectional mode to deal with amyotrophic lateral sclerosis and multiple sclerosis.
Amadio S, Apolloni S, D'Ambrosi N, Volonté C.
J Neurochem. **2011**;116:796-805. IF: 4,061
6. SOD1 and mitochondria in ALS: a dangerous liaison.
Carrì MT, Cozzolino M.
Bioenerg Biomembr. **2011**; 43:593-9. IF: 2,813