



*Nadia D'Ambrosi*

## *Call for Projects 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



## *DURATA*

Dal 31/07/2010 al 31/01/2014 - 42 mesi

## *OBIETTIVI DEL PROGETTO*

Il progetto si è proposto di studiare il ruolo del recettore P2X7 nella neuroinfiammazione, mediata dall'attivazione delle cellule microgliali che si occupano della prima e principale difesa immunitaria attiva nel sistema nervoso centrale. Lo scopo è stato quello 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 infatti all'attivazione delle cellule microgliali e una sua sovraespressione 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 in modelli SLA. Durante il progetto sono stati analizzati 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 nel modello murino l'effettiva capacità di questo antagonista di superare la barriera ematoencefalica per raggiungere le aree dove il recettore P2X7 è effettivamente localizzato per futuri esperimenti in vivo. E' stata generata una colonia murina, che esprime la proteina SOD1 mutata e la metà del normale quantitativo del recettore P2X7, condizione che sembra aumentare la sopravvivenza dei topi femmina. 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.

## *IMPATTO SULLA MALATTIA*

I dati ottenuti da questo progetto saranno la base di una futura prova di efficacia di un trattamento farmacologico e genetico volto a bloccare il recettore P2X7, cercando così di chiarire l'importanza di questo meccanismo nel modificare la progressione della malattia. In questo modo i risultati dello studio saranno immediatamente trasferibili per lo sviluppo di nuovi approcci terapeutici.

## *ADOZIONE*

Fondazione Vialli e Mauro per la Ricerca e lo Sport Onlus - 94.955 euro.

## *PUBBLICAZIONI*

1 - The NADPH oxidase pathway is dysregulated by the P2X7 receptor in the SOD1-G93A microglia model of amyotrophic lateral sclerosis. Apolloni S, Parisi C, Pesaresi MG,

Rossi S, Carrì MT, Cozzolino M, Volonté C, D'Ambrosi N. *J Immunol.* 2013 May 15;190(10):5187-95. IF: 5,52

2 - Ablation of P2X7 receptor exacerbates gliosis and motoneuron death in the SOD1-G93A mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. Apolloni S, Amadio S, Montilli C, Volonté C, D'Ambrosi N. *Hum Mol Genet.* 2013 Oct 15;22(20):4102-16. IF: 7,692

3 - 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. IF: 3,663

4 - Metabotropic purinergic receptors in lipid membrane microdomains. D'Ambrosi N, Volonte C. *Curr Med Chem.* 2013;20(1):56-63. IF: 4,07

5 - 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

6 - Mitochondrial dysfunction in ALS. Cozzolino M, Carrì MT. *Prog Neurobiol.* 2012 May;97(2):54-66. IF: 8,874

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

8 - 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

9 - SOD1 and mitochondria in ALS: a dangerous liaison. Carrì MT, Cozzolino M. *Bioenerg Biomembr.* 2011; 43:593-9. IF: 2,813