

## CALL FOR PROJECT 2017

### *HyperALS - Modulation of hypermetabolism and hyperexcitability as a strategy to counteract degeneration in ALS*

<b>PRINCIPAL INVESTIGATOR</b>	<b>Maria Teresa Carri</b> Dipartimento di Biologia, Università di Roma Tor Vergata
<b>PARTNER</b>	<b>Nicola Biagio Mercuri</b> , Dipartimento Medicina dei sistemi, Università di Roma Tor Vergata <b>Jean-Philippe Loeffler</b> , Délégation Régionale INSERM Grand Est, Francia <b>Elisabetta Ferraro</b> , IRCCS San Raffaele Pisana, Roma
<b>VALORE DEL PROGETTO</b>	<b>228.000,00</b> euro
<b>AMBITO DI RICERCA</b>	Ricerca Traslazionale – Full Grant
<b>DURATA</b>	36 mesi
<b>OBIETTIVI DEL PROGETTO</b>	<p>Circa due terzi dei pazienti SLA presenta caratteristiche di ipermetabolismo, ovvero utilizzano più energia di quella necessaria per le loro attività. Questo ipermetabolismo è paradossale poiché la progressiva riduzione dell'attività fisica è accompagnata da un aumento della spesa energetica. Allo stesso tempo, i pazienti presentano un metabolismo difettoso, in quanto utilizzano i grassi come fonte principale di energia anziché il glucosio. Queste alterazioni metaboliche, possono condurre ad un esaurimento delle riserve energetiche, e dunque essere alla base di una maggiore eccitabilità neuronale (che può causare crampi e fascicolazione) e della progressiva perdita dei neuroni motori, associata ad atrofia del muscolo scheletrico. In questo contesto, l'ipotesi alla base di questo progetto è che la diminuzione simultanea dell'ipereccitabilità dei neuroni e il miglioramento del metabolismo energetico difettoso, attraverso una modulazione dell'ipermetabolismo, possano essere di beneficio in via preliminare per i topi SLA e sperabilmente per i pazienti SLA. Sulla base di numerosi positivi risultati preliminari del gruppo di ricerca, <b>obiettivo del progetto è esaminare il potenziale effetto terapeutico fornito dalla somministrazione cronica nel modello murino di SLA SOD1-G93A</b> di un farmaco che ha due effetti principali: inibisce l'utilizzo dei lipidi e ripristina l'uso del glucosio come fonte primaria di energia e, similmente al Riluzolo nei neuroni, agisce come inibitore parziale di alcune correnti eccitatorie sia nei neuroni che nei muscoli. Per discriminare tra i due effetti di questa molecola, verranno somministrati separatamente altri due farmaci che agiscono singolarmente sulle due vie. I farmaci verranno somministrati a topi SOD1-G93A a partire dall'insorgenza dei primi sintomi motori, vale a dire in una condizione simile ai pazienti al momento della diagnosi. Gli effetti di questi trattamenti saranno studiati approfonditamente a livello molecolare, morfologico, metabolico ed elettrofisiologico su midollo spinale, giunzioni neuromuscolari e fibre di muscolo scheletrico. I risultati ottenuti in questi animali saranno convalidati in altri modelli SLA e in cellule staminali derivanti dai pazienti e indotte a differenziarsi in motoneuroni e fibre muscolari.</p>

**IMPATTO SULLA  
MALATTIA**

Poiché due di questi farmaci già in uso per altre patologie e uno è utilizzato in studi preclinici per diverse indicazioni, questo progetto potrebbe fornire un forte supporto per una rapida traduzione nella pratica clinica per il trattamento della SLA.