

2016 AriSLA Call for Projects

SNop - Optogenetic modulation of the adrenergic component of motor nerves to understand the mechanisms of muscle atrophy and neurodegeneration in ALS

PRINCIPAL INVESTIGATOR	Tania Zaglia Venetian Institute of Molecular Medicine, Padova
VALORE DEL PROGETTO	55.000 euro
DURATA	12 mesi
OBIETTIVI DEL PROGETTO	<p>La SLA è una malattia neurodegenerativa che attualmente vede la presenza di circa 6000 persone in Italia, e colpisce principalmente i motoneuroni (MN) che controllano la contrazione volontaria dei muscoli scheletrici. La progressiva degenerazione dei MN compromette il movimento muscolare, traducendosi in debolezza, paralisi, fino ad incapacità respiratoria. Ad oggi non esiste una cura per la SLA. Per questo la ricerca punta a determinare i meccanismi molecolari alla base della malattia, al fine di identificare nuove ed efficaci strategie terapeutiche.</p> <p>Uno studio recente ha dimostrato l'efficacia del clenbuterolo, un agonista dei recettori adrenergici di tipo 2 (β2-AR), nel ridurre l'atrofia muscolare e la degenerazione dei MN nei malati di SLA. Tuttavia, l'uso degli agonisti β-AR è stato associato ad effetti collaterali a livello cardiaco. Inoltre, non è ancora chiaro se il clenbuterolo aumenti direttamente la vitalità del MN o indirettamente tramite il suo effetto positivo sul trofismo muscolare. E' ben noto che i nervi motori che innervano i muscoli scheletrici contengano numerosi neuroni simpatici (NS), che rilasciano noradrenalina, la quale interagisce con i miociti presenti a livello della giunzione neuromuscolare, dove si concentrano i β2-AR. Ad oggi però, il ruolo dei NS nei nervi motori è poco chiaro: la letteratura indica che il segnale a valle dei β2-AR è necessario per regolare l'equilibrio proteico nelle cellule muscolari e mantenere la stabilità della giunzione neuro-muscolare, supportando l'idea che i NS siano gli attivatori locali dei β2-AR muscolari. Sulla base di dati del gruppo di ricerca che ha dimostrato come nel cuore la cascata dei segnali dei recettori β2-AR impatti sul rilascio di fattori trofici dal cardiomiocita al NS, è stato ipotizzato che la comunicazione tra NS, miociti scheletrici e MN abbia un ruolo chiave nella patogenesi della SLA. L'ipotesi del progetto è che i NS contribuiscano al mantenimento delle dimensioni e della funzionalità del muscolo, che a sua volta impatta positivamente sulla performance del MN. Nel progetto SNop sarà utilizzata l'optogenetica, una nuova biotecnologia che combina tecniche ottiche e genetiche di rilevazione, allo scopo di sondare circuiti neuronali e comprendere le modalità di elaborazione e trasformazione delle informazioni tra neuroni; questa tecnica permetterà di stimolare i NS del nervo motore e determinare il loro effetto sui muscoli innervati e sulla progressione della SLA.</p> <p>I dati ottenuti da questo progetto potranno aumentare le attuali conoscenze sulla neurobiologia muscolare e porre le basi per ulteriori studi meccanicistici.</p>