

CALL FOR PROJECT 2021 PILOT GRANT

BREATH - Promuovere la rigenerazione dei motoneuroni nella SLA partendo dalla giunzione neuromuscolare

PRINCIPAL INVESTIGATOR	Michela Rigoni Dipartimento di Scienze Biomediche, Università degli Studi di Padova
VALORE	55.000 euro
DURATA	12 mesi
AMBITO DI RICERCA	Ricerca pre-clinica
BACKGROUND	<p>Il sistema nervoso periferico ha mantenuto nel corso dell'evoluzione la capacità di rigenerarsi. La stimolazione di questa intrinseca capacità di rigenerare, attraverso la stabilizzazione della giunzione neuromuscolare (NMJ), il punto di contatto tra il motoneurone ed il muscolo, potrebbe rappresentare una strategia terapeutica per preservare la funzionalità del motoneurone. Un ruolo importante per il recupero funzionale dopo un danno acuto al terminale del motoneurone viene svolto dalla chemochina CXCL12α e dal suo recettore neuronale CXCR4. L'espressione di CXCR4, infatti, aumenta in seguito a danno periferico, e se la sua attività viene inibita il recupero funzionale avviene più lentamente. In linea con queste osservazioni, l'attivazione di CXCR4 da parte di una molecola agonista (NUCC-390) in un neurone in sofferenza ma ancora in grado di rispondere ad un insulto, potrebbe favorire il recupero della funzionalità motoria. L'espressione di CXCR4 è pertanto un indicatore di stress del motoneurone, e al tempo stesso di capacità rigenerativa.</p> <p>In uno studio condotto in un modello murino di SLA si è visto come le NMJ esprimano CXCR4 precocemente, ma la loro espressione sia poi progressivamente persa, in particolare nei neuroni più vulnerabili. Dati preliminari ottenuti dal gruppo di ricerca mostrano che la stimolazione del recettore CXCR4 con NUCC-390 rallenta la perdita funzionale e mantiene più a lungo la forza e la resistenza muscolare negli animali trattati, proteggendo la NMJ dalla denervazione.</p>
OBIETTIVO	<p>Studiare la funzionalità del motoneurone con analisi elettrofisiologiche in un modello murino di SLA, dopo trattamento cronico con NUCC-390, per valutare l'effetto sulla rigenerazione delle NMJ.</p> <ul style="list-style-type: none">• In particolare, dal momento che i pazienti affetti da SLA richiedono un supporto meccanico alla respirazione nelle ultime fasi della malattia, sarà verificato l'impatto della somministrazione cronica di NUCC-390 sulla funzionalità respiratoria.• Valutare l'espressione di CXCR4 in diversi modelli animali di SLA (topo e maiale) e in biopsie di pazienti affetti da forme familiari e sporadiche, per capire se questo recettore possa essere considerato un marcatore e target comune alle diverse forme di questa malattia.