Acronimo: Non disponibile

Titolo del progetto: Modulation of ionotropic purinergic receptors in microglia by cholesterol metabolites: role in neuroinflammation

Programma di Finanziamento: Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza; Missione 4- Componente 2 - Investimento 1.1: Progetti di Ricerca di Rilevante Interesse Nazionale (PRIN) – Avviso 1409 del 14/09/2022 (PRIN 2022 PNRR)

Codice Progetto: P2022RW885

Settore ERC: LS – Life Sciences

CUP: H53D23010460001

Ruolo Uniba (Principal Investigator/R.U.L): R.U.L.

Responsabile scientifico: Prof. Tommaso Cataldi

Referente amministrativo: Dott. Guido De Santis

Dipartimento: Dipartimento di Chimica

Finalità: Analizzare il potenziale legame tra la sovraespressione della proteina ApoE4, il metabolismo del colesterolo, la trasmissione purinergica ionotropica e la composizione della membrana lipidica nelle cellule della microglia.

Abstract: Il principale segno distintivo della malattia di Alzheimer (AD) è la neuroinfiammazione, un processo in cui le cellule della microglia svolgono un ruolo cruciale. La microglia rappresenta le cellule immunitarie innate del sistema nervoso centrale e si attiva in risposta a vari stimoli tossici, polarizzandosi verso un fenotipo difensivo o infiammatorio. L'adenosina trifosfato (ATP) è una molecola che attiva la microglia agendo attraverso i recettori purinergici, in particolare i recettori P2X7 e P2X4, che sono canali ionici ligando-dipendenti. Il recettore P2X7 è principalmente coinvolto nelle vie pro-infiammatorie della microglia, mentre il ruolo del recettore P2X4 in questo contesto non è stato ancora studiato in dettaglio. Uno dei principali fattori di rischio per l'AD è l'espressione dell'apolipoproteina E4 (ApoE4), che è associata a un alterato contenuto lipidico in diverse cellule, tra cui quelle della glia e dei neuroni. Inoltre, sempre più evidenze scientifiche suggeriscono che il colesterolo sia coinvolto nella fisiopatologia dell'AD. Questo progetto di ricerca si concentra quindi sul legame tra il metabolismo del colesterolo negli astrociti e nei neuroni e l'attivazione della microglia in seguito alla stimolazione dei recettori purinergici ionotropici. Lo studio analizzerà come la

sovraespressione di ApoE4 negli astrociti e nei neuroni alteri il metabolismo del colesterolo. I metaboliti del colesterolo identificati verranno poi testati per valutare la loro capacità di modulare la corrente purinergica nella microglia, utilizzando la tecnica elettrofisiologica patch-clamp. Parallelamente, verranno esaminate le funzioni della microglia, come la migrazione e l'attività secretoria, in cellule attivate dall'ATP ed esposte a diversi metaboliti del colesterolo. Inoltre, la composizione lipidica delle membrane delle cellule microgliali verrà analizzata attraverso un approccio lipidomico, per determinare se l'esposizione ai metaboliti del colesterolo, in condizioni di attivazione dei recettori purinergici ionotropici, influenzi la struttura lipidica delle membrane. L'obiettivo finale dello studio è comprendere l'interazione tra neuroni e microglia, valutando la lunghezza dei neuriti e l'espressione delle proteine sinaptiche neuronali nelle condizioni descritte. Comprendere il possibile legame tra la sovraespressione di ApoE4, i metaboliti del colesterolo, la trasmissione purinergica ionotropica nella microglia e la composizione lipidica delle membrane rappresenta un approccio innovativo per esplorare i meccanismi alla base della fisiopatologia dell'AD. Approfondire queste conoscenze potrebbe portare all'identificazione di nuovi bersagli terapeutici per lo sviluppo di farmaci in grado di contrastare la risposta neuro infiammatoria nell'Alzheimer, offrendo nuove prospettive per il trattamento di questa malattia.

Risultati attesi: Studio dei meccanismi che regolano gli eventi fisiopatologici associati al morbo di Alzheimer, con l'obiettivo di identificare nuovi target terapeutici per lo sviluppo di farmaci capaci di modulare la risposta neuro infiammatoria correlata alla patologia.

Partenariato: Università degli Studi di Catania

Evidenze pubbliche:

- https://www.uniba.it/it/ricerca/dipartimenti/chimica/dipartimento/amministrazione-trasparente
- https://reclutamento.ict.uniba.it/assegni-di-ricerca/concorsi/2023-pr-03.228

Contributo MUR: 289.569,00 euro

Budget Uniba: 134.269,00 euro

Data avvio delle attività: 30/11/2023

Data fine delle attività: 29/11/2025

Pagina web progetto: https://www.uniba.it/it/ricerca/dipartimenti/chimica/ricerca/progetti-finanziati/bandi-prin-2022-pnrr/