

“2019 CALL FOR APPLICATIONS” FULL GRANT

GPR17ALS-1 - Nuove strategie per migliorare le funzioni trofiche e le capacità rimielinizzanti degli oligodendrociti nella SLA agendo sul recettore GPR17

New strategies to enhance the trophic functions and remyelinating abilities of adult NG2-glia in amyotrophic lateral sclerosis via the GPR17 receptor

PRINCIPAL INVESTIGATOR	<i>Marta Fumagalli</i> Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano
PARTNER 1	<i>Tiziana Bonifacino</i> Sezione di Farmacologia e Tossicologia, Dipartimento di Farmacia, Università degli Studi di Genova
VALORE DEL PROGETTO	200.000 euro
AMBITO DI RICERCA	Ricerca Pre-clinica – Full Grant
DURATA	36 mesi
DESCRIZIONE	<p>Studi recenti hanno dimostrato che la degenerazione dei motoneuroni è strettamente associata a demielinizzazione assonale e a ridotto supporto energetico da parte degli oligodendrociti (OL), le cellule che formano la guaina mielinica che avvolge i motoneuroni, contribuendo ai disturbi neurologici dei pazienti con Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA). Preservare il supporto trofico degli OL e aumentare le capacità rigenerative dei loro precursori (OPC) può quindi rappresentare un approccio innovativo per il trattamento della malattia. Un regolatore chiave della maturazione degli OPC è il recettore GPR17, espresso specificamente da una sottopopolazione di OPC durante il processo di differenziamento, ma assente nelle cellule mature. Recenti studi del gruppo di ricerca hanno dimostrato che un incremento di GPR17 è associato a perdita di mielina in diversi modelli sperimentali di neurodegenerazione e che approcci farmacologici che agiscono su questo recettore possono ripristinare la funzione degli OPC e favorire il recupero funzionale. Questi dati preliminari suggeriscono, dunque, che GPR17 possa essere un potenziale bersaglio farmacologico anche nella SLA.</p> <p>Obiettivo del progetto è valutare l'attività terapeutica di ligandi di GPR17 in modelli murini SOD1G93A analizzando la progressione della malattia e la sopravvivenza. Inoltre, sarà generata una nuova linea cellulare inducibile che permetterà di marcare con la proteina fluorescente GFP gli OPC esprimenti GPR17 e la loro progenie e di seguirli durante la progressione della malattia e dopo trattamento farmacologico. L'efficacia di questo approccio sarà corroborata da analisi immunoistochimiche e di microscopia elettronica. Infine, il trattamento con ligandi di GPR17 sarà testato anche su cellule staminali pluripotenti indotte derivate da pazienti SLA. I risultati determineranno l'efficacia di un approccio farmacologico basato su GPR17 nella SLA.</p>