



**fondazione**  
**cariplo**

**AREA Ricerca Scientifica**

Bando con scadenza "Ricerca biomedica sulle malattie legate all'invecchiamento"

Contributi deliberati dal CdA del 16 dicembre 2014

Organizzazione	Sede legale	Provincia	Titolo del progetto	Responsabile scientifico	Partenariato	Contributo deliberato (€)
Università degli Studi di Pavia	PAVIA	PV	Senile and systemic familial amyloidosis: crucial role of transthyretin cleavage in pathogenesis and treatment	Bellotti Vittorio	Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo	200.000
<b>Descrizione sintetica a cura dell'ente</b> L'amiloidosi cardiaca causata da transtiretina (TTR) è una patologia di crescente impatto nell'anziano. Il meccanismo patogenetico non è chiaro, ma un studio recente dei ricercatori proponenti e molti dati clinico-patologici suggeriscono che un importante ruolo patogenetico è svolto dal frammento proteolitico 49-127 della TTR. Vi è il presupposto scientifico per verificare un nuovo meccanismo molecolare di genesi dell'amiloidosi da TTR e capire le ragioni della deposizione cardiaca. Lo sforzo sinergico di ricercatori esperti negli aspetti clinici e biochimico molecolari della malattia permetterà di correlare le evidenze molecolari con la realtà clinica e patologica come emerge dalla storia naturale della malattia. Il dosaggio della forma troncata di TTR circolante e depositata verrà utilizzato al fine di una migliore stratificazione dei pazienti e il nuovo modello di fibrillogenesi bio-compatibile verrà utilizzato nella scoperta e validazione di nuovi farmaci.						
Università degli Studi di Brescia	BRESCIA	BS	iPS-derived human Cardiomyocytes: a powerful tool to investigate the cellular mechanisms of genetically determined Lone Atrial Fibrillation (CLARIFY)	Dell'Era Patrizia	Università degli studi di Milano	345.000
<b>Descrizione sintetica a cura dell'ente</b> La Fibrillazione Atriale (FA) è l'aritmia cardiaca più frequente, correlata all'invecchiamento e strettamente associata con l'insorgenza di ictus. Nel mondo occidentale la FA raggiunge un'incidenza nella popolazione anziana di circa il 15%, con costi sociali ed economici assai rilevanti. Nonostante gli intensi sforzi della ricerca biomedica, le basi molecolari e cellulari della FA sono ancora poco note, ma un grosso aiuto viene in questo senso dallo studio delle forme familiari di FA. In alcune famiglie sono state infatti individuate mutazioni di geni, co-segreganti con FA, che codificano per costituenti di specifici canali ionici; tuttavia tali molecole sono state studiate, fino a ora, in sistemi eterologhi non cardiaci. Anche le scoperte più recenti, che associano FA ad alterazioni di sequenze non codificanti, fattori di trascrizione o proteine del citoscheletro, non possono essere valutate in tali sistemi che mancano del corretto apparato intracellulare cardiomiocitario.						

Organizzazione	Sede legale	Provincia	Titolo del progetto	Responsabile scientifico	Partenariato	Contributo deliberato (€)
Università degli Studi di Brescia	BRESCIA	BS	NF-kB pathway dysregulation in Parkinson's disease	Pizzi Marina	Università degli Studi di Verona	350.000
<p><b>Descrizione sintetica a cura dell'ente</b>  L'accumulo di alfa-sinucleina (AS) e la redistribuzione dei complessi AS/trasportatore della dopamina sono alla base delle alterazioni sinaptiche della neuropatologia della malattia di Parkinson. Il gruppo di ricercatori ha recentemente dimostrato che topi KO per il fattore NF-kB/c-Rel sviluppano con l'invecchiamento alterazioni progressive tipiche della malattia di Parkinson (perdita di neuroni dopaminergici nigrali, accumulo di AS fibrillare, disfunzioni sinaptiche striatali, neuroinfiammazione e disturbi motori sensibili al trattamento con L-DOPA). È noto che, tra i fattori del complesso NF-kB, c-Rel induce la trascrizione di geni anti-apoptotici, mentre Rel-A acetilato guida la trascrizione di segnali infiammatori e pro-apoptotici. L'ipotesi di lavoro è che una ridotta funzione di c-Rel contribuisca alla patogenesi della MP. Dati preliminari indicano una significativa ridotta funzionalità del fattore c-Rel in cellule mononucleate periferiche (ematiche) di pazienti parkinsoniani.</p>						
Università degli Studi di Milano	MILANO	MI	HCN channel dysfunction in Alzheimer's disease	Moroni Anna	Columbia University Consorzio Interuniversitario Risonanze Magnetiche di Metallo Proteine	350.000
<p><b>Descrizione sintetica a cura dell'ente</b>  Il progetto intende investigare il ruolo della corrente ionica I<sub>h</sub> nella insorgenza e nella progressione della malattia di Alzheimer. La corrente I<sub>h</sub> è un regolatore universale dell'attività elettrica cerebrale. È particolarmente espressa a livello della corteccia entorinale (cellule stellate, strato II) e dell'ippocampo (neuroni CA1) dove controlla il potenziale di resting e l'eccitabilità delle cellule svolgendo un ruolo fondamentale nel controllo dell'attività elettrica del network ippocampale. Diversi studi hanno messo in luce una scomparsa di tale corrente, o meglio delle subunità proteiche HCN1 e HCN2 che la determinano, a livello del lobo temporale sia durante l'invecchiamento che nei pazienti affetti da Alzheimer. Dato che la perdita di HCN1 porta a un aumento di eccitabilità e predispone a epilessia limbica, tale alterazione potrebbe influenzare sia lo sviluppo che la progressione della patologia e contribuire ai deficit cognitivi rilevati in queste condizioni.</p>						

Organizzazione	Sede legale	Provincia	Titolo del progetto	Responsabile scientifico	Partenariato	Contributo deliberato (€)
Università Vita-Salute San Raffaele	MILANO	MI	Interplay between salt intake, hypertension and cardiovascular risk. Molecular and functional dissection of a new causal pathway	Rampoldi Luca	Università degli Studi di Milano	350.000
<p><b>Descrizione sintetica a cura dell'ente</b>  L'ipertensione è una patologia complessa che colpisce principalmente i soggetti anziani ed è riconosciuta come principale fattore di rischio per le malattie cardiovascolari, la principale causa di decessi nei paesi industrializzati. La regolazione della pressione sanguigna (BP) è in parte regolata dall'omeostasi renale del sale. Studi recenti hanno concluso che una modesta riduzione dell'assunzione di sale nella dieta determina un abbassamento della BP e riduce gli eventi cardiovascolari. Tuttavia, la risposta della BP alla variazione nell'assunzione di sale, cioè la sale-sensibilità, è eterogenea tra gli individui e caratterizza circa metà degli ipertesi. L'ipertensione sale-sensibile è, almeno in parte, sotto controllo genetico, ma i meccanismi che ne stanno alla base non sono chiariti. Recentemente sono state individuate alcune varianti comuni del gene UMOD, che ne determinano un'aumentata espressione, quali fattori di rischio per l'ipertensione.</p>						
Università degli Studi di Milano	MILANO	MI	Cell-type and subunit specific alterations of NMDA receptors in striatum at early stages of Parkinson's disease: from molecular pathogenesis to identification of new pharmacological targets	Gardoni Fabrizio	Università degli Studi di Perugia	300.000
<p><b>Descrizione sintetica a cura dell'ente</b>  Il morbo di Parkinson è una delle più diffuse patologie neurodegenerative associate all'invecchiamento. A oggi, non vi sono farmaci in grado di portare a remissione della progressione della malattia. Una completa caratterizzazione dei meccanismi patogenetici rappresenta una tappa fondamentale per l'identificazione di nuovi target farmacologici. La malattia è associata a una progressiva degenerazione dei neuroni dopaminergici nigrostriatali, con compromissione della funzionalità dei neuroni striatali. Anche se negli ultimi anni sono state descritte alterazioni funzionali della sinapsi glutamatergica a livello dei neuroni striatali, i meccanismi molecolari sinaptici responsabili di queste alterazioni, così come i sottotipi neuronali principalmente interessati non sono stati ancora chiariti. Queste alterazioni glutamatergiche sono presenti fin dai primissimi stadi della malattia e potrebbero di conseguenza rappresentare un nuovo ideale bersaglio farmacologico.</p>						

Organizzazione	Sede legale	Provincia	Titolo del progetto	Responsabile scientifico	Partenariato	Contributo deliberato (€)
Università degli Studi di Milano - Bicocca	MILANO	MI	Role of the NFAT signalling pathway in determining inflammation during aging and neurodegeneration	Granucci Francesca	Fondazione Humanitas per la Ricerca	320.000
<p><b>Descrizione sintetica a cura dell'ente</b></p> <p>Il morbo di Alzheimer è una malattia neurodegenerativa che rappresenta la principale causa di demenza nella popolazione anziana. L'elevata morbidity insieme agli alti costi socio-economici e la mancanza di specifici trattamenti evidenziano la necessità di ricerche che possano costituire la base per l'eventuale sviluppo di nuove strategie terapeutiche. La caratteristica principale della malattia è la formazione di placche di beta amiloide a livello cerebrale da cui hanno origine i processi neuroinfiammatori e neurodegenerativi. Recentemente è stato osservato che una famiglia di fattori di trascrizione, la famiglia NFAT, svolge un ruolo primario nella neurodegenerazione indotta da beta-amiloide. Chiarire, quindi, i meccanismi molecolari di attivazione e di azione di questa famiglia di fattori di trascrizione è fondamentale per l'identificazione di potenziali trattamenti farmacologici che agiscano appunto interferendo con le funzioni della via di NFAT.</p>						
Università degli Studi di Pavia	PAVIA	PV	Monoamine oxidases as molecular players of cardiac senescence and failure	Binda Claudia	INSERM	256.200
<p><b>Descrizione sintetica a cura dell'ente</b></p> <p>Il progressivo invecchiamento della popolazione che coinvolge soprattutto i Paesi industrializzati è in costante aumento e pone un serio problema sanitario. Oltre alle malattie neurodegenerative come il morbo di Parkinson e di Alzheimer, tra le principali patologie croniche che affliggono l'anziano vi sono quelle cardiovascolari. Un aspetto importante di queste malattie è rappresentato da un elevato metabolismo ossidativo a carico di neurotrasmettitori come norepinefrina e serotonina. Recenti studi hanno messo in luce che le monoammina ossidasi MAO A e MAO B, due enzimi il cui ruolo nell'ambito del sistema nervoso centrale è stato ampiamente studiato, regolano i livelli di queste ammine biogene anche nel tessuto cardiaco contribuendo significativamente alla produzione di specie reattive dell'ossigeno. Questi risultati pongono le basi per lo studio del ruolo delle MAO nell'insufficienza cardiaca come potenziali bersagli farmacologici per la cura di questo tipo di patologie.</p>						

Organizzazione	Sede legale	Provincia	Titolo del progetto	Responsabile scientifico	Partenariato	Contributo deliberato (€)
Università degli Studi di Milano	MILANO	MI	RAN-translation of normal and expanded nucleotide repeat containing transcripts to neurotoxic polypeptides in neurodegenerative diseases	Poletti Angelo	Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia Università degli Studi Trento	330.000
<p><b>Descrizione sintetica a cura dell'ente</b>  Sequenze nucleotidiche ripetute sono presenti nel genoma umano, sia in regioni di DNA silenti, sia nei geni. Quando trascritte, tali sequenze possono sia essere tradotte (come per le ripetizioni della tripletta CAG che codificano per un tratto di poliglutamine (polyQ)) o confinati alle regioni di RNA non tradotte (5'-UTR, 3'-UTR o sequenze introniche). Queste regioni ripetute sono altamente instabili e possono occasionalmente essere espanse. In particolare, le regioni espanse sono associate a malattie ereditarie neurodegenerative e neuromuscolari a esordio tardivo. Recentemente, diverse forme familiari di demenza frontotemporale sono state associate a ripetizioni GGGGCC espanse in maniera aberrante nella regione genomica C9ORF72. Questo tratto corrisponde a un tratto di RNA non tradotto, che tuttavia, ripiegandosi a uncino, è in grado di reclutare i ribosomi e indurre un processo di traduzione proteica non canonica (RAN) codificando per tre dipeptidi altamente idrofobici (DPRs). Questi ultimi si accumulano nei neuroni provocando la morte neuronale.</p>						
Consiglio Nazionale delle Ricerche - Istituto di genetica molecolare	ROMA	ROMA	The role of DNA damage in normal brain ageing and pathological neurodegeneration associated with Alzheimer's disease	d'Adda di Fagagna Fabrizio	Scuola Internazionale Superiore di Studi Avanzati Consorzio Interuniversitario Biotecnologie Università degli Studi del Piemonte Orientale	350.000
<p><b>Descrizione sintetica a cura dell'ente</b>  La popolazione Italiana sta invecchiando. Di conseguenza l'impatto sulla società e sulla economia Italiana delle malattie neurodegenerative legata alla vecchiaia sta aumentando. Il leader di questo progetto ha un forte background di studi sull'invecchiamento cellulare, avendo svelato per primo i meccanismi di senescenza cellulare causati dall'accorciamento dei telomeri, le estremità dei cromosomi. Recentemente ha dimostrato che anche cellule non proliferanti, compresi i neuroni del cervello accumulano danno ai telomeri. Collaborando con esperti di malattie neurologiche come l'Alzheimer e con una forte conoscenza degli eventi che possono portare alla rottura del DNA nelle cellule del cervello, questo team si prefigge di determinare l'accumulazione di danno al DNA nel cervello durante l'invecchiamento normale e patologico e di studiare i meccanismi molecolari che ne determinano la generazione.</p>						

Organizzazione	Sede legale	Provincia	Titolo del progetto	Responsabile scientifico	Partenariato	Contributo deliberato (€)
Università Vita-Salute San Raffaele	MILANO	MI	Targeting myeloid cell migration and differentiation at sites of chronic inflammation: role of the Stress Activated Protein Kinase Network	Pardi Ruggero	Yale University	346.930
<p><b>Descrizione sintetica a cura dell'ente</b>  Il progetto ha come campo di applicazione le malattie infiammatorie croniche ad elevata incidenza nell'anziano, quali l'aterosclerosi, con le sue complicanze cardiovascolari, le poli-artriti o la broncopneumopatia cronica ostruttiva. In queste malattie la risposta infiammatoria, la cui insorgenza ha una funzione protettiva, persiste a lungo e causa danni tissutali che aggravano il quadro clinico. La terapia di queste malattie è aspecifica (FANS, cortisonici, immunosoppressori) e gravata da effetti collaterali. In questo progetto ci proponiamo di analizzare a fondo le vie di attivazione delle cellule infiammatorie sottese a stimoli associati alla loro migrazione nei tessuti. Intendiamo identificare i meccanismi e testare come una perturbazione genetica di tali meccanismi possa modificare l'evoluzione della malattia. Svilupperemo poi un saggio funzionale per testare nuovi farmaci anti-infiammatori. Il progetto è una collaborazione tra due gruppi di ricerca in Italia e negli USA.</p>						
Università degli Studi di Milano	MILANO	MI	ACROSS- cArdiac paCemakerR ageing: cellular and mOlecular baSiS	Di Francesco Dario	Univ. di Manchester	313.000
<p><b>Descrizione sintetica a cura dell'ente</b>  L'invecchiamento della popolazione europea avanza celermente e comporta una serie di problemi sanitari a cui sono associati oneri sociali ed economici importanti. I problemi cardiovascolari in particolare sono in costante aumento a causa dell'invecchiamento della popolazione. Tra le malattie cardiovascolari che colpiscono maggiormente gli anziani particolarmente rilevanti sono le disfunzioni del pacemaker naturale del cuore, come la Malattia del Nodo del Seno, una sindrome che ha un alto costo sociale in quanto è responsabile di un gran numero di impianti di pacemaker artificiali. Questa sindrome è dovuta ad un deterioramento della capacità del nodo del seno di generare potenziali d'azioni spontanei. Intendiamo investigare le basi cellulari/molecolari di questa malattia.</p>						

Organizzazione	Sede legale	Provincia	Titolo del progetto	Responsabile scientifico	Partenariato	Contributo deliberato (€)
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta	MILANO	MI	Evaluation of autonomic, genetic, imaging and biochemical markers for Parkinson related dementia: longitudinal assessment of a PD cohort	Albanese Alberto	Università Vita-Salute San Raffaele	350.000
<p><b>Descrizione sintetica a cura dell'ente</b>  La malattia di Parkinson (MP) è una patologia degenerativa del sistema nervoso centrale che colpisce in Italia circa 230.000 persone. A causa dell'invecchiamento della popolazione questo numero è destinato a raddoppiare entro il 2030. La MP non è una patologia unicamente motoria e diverse condizioni non-motorie, quali disautonomia, disturbi cognitivi e demenza, hanno un ruolo importante all'interno del quadro clinico. La demenza è tra le condizioni più invalidanti e meno gestibili. Nei pazienti con MP la prevalenza generale di demenza si aggira tra il 23% ed 48%. L'eziopatogenesi è tutt'ora incerta, ma negli ultimi anni alcuni fattori di rischio ed alcuni meccanismi patofisiologici sono stati ipotizzati. Si ritiene che la patogenesi della demenza associata a MP sia il prodotto dell'interazione complessa di vari fattori. Attualmente mancano evidenze longitudinali che prendano in considerazione la combinazione di fattori diversi.</p>						
Università degli Studi di Milano	MILANO	MI	Elucidating how the Glutamate-Glutamine cycle controls neuronal degeneration in glial or neuronal cells.	Bellosta Paola	Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta	200.000
<p><b>Descrizione sintetica a cura dell'ente</b>  La malattia di Huntington è una malattia neurodegenerativa ereditaria causata dall'espansione di una ripetizione CAG nel primo esone del gene che produce una proteina con un tratto esteso di poliglutamine (polyQ). La malattia è caratterizzata dalla progressiva degenerazione dei neuroni, causata da eccesso di glutammato. Infatti il ciclo glutammato-glutamina è fondamentale per il mantenimento della funzionalità e della sopravvivenza dei neuroni. Le cellule gliali contribuiscono a mantenere questo equilibrio. La rimozione del glutammato dallo spazio sinaptico da parte delle cellule gliali è ridotta in un modello murino della malattia e nei pazienti, suggerendo che le cellule gliali partecipino nell'assicurare la sopravvivenza dei neuroni. Ma non è noto come il ciclo glutammato-glutamina contribuisca al meccanismo di morte neuronale nella malattia. Così come non è chiaro come la segnalazione nelle cellule gliali contribuisca al miglioramento della patogenesi. Per rispondere a queste domande i ricercatori propongono di utilizzare Drosophila, il moscerino della frutta già utilizzato con successo quale modello sperimentale per l'analisi di eventi cellulari e molecolari nelle malattie connesse a polyQ.</p>						

Organizzazione	Sede legale	Provincia	Titolo del progetto	Responsabile scientifico	Partenariato	Contributo deliberato (€)
Politecnico di Milano	MILANO	MI	Understanding the role of $\beta$ -amyloid Peptide HALogenation in AlzhEimer's DiseAse (PHAEDrA)	Resnati Giuseppe	Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta	325.000
<p><b>Descrizione sintetica a cura dell'ente</b>  Il progetto PHAEDrA si propone d'investigare presenza e ruolo di peptidi alogenati come biomarker di stress ossidativo nel morbo di Alzheimer, una patologia legata alla formazione di fibrille amiloidi. E' stato dimostrato in diverse patologie che esiste una correlazione diretta tra stress ossidativo e formazione di fibrille amiloidi. In particolare, alogenazione e nitrosazione peptidica indotte da stress ossidativo sono stati in precedenza proposti come meccanismi patogenici nel morbo di Parkinson. Nell'ambito di questo progetto sar� investigata la possibile alogenazione di frammenti peptidici e proteine rilevanti per il morbo di Alzheimer, quali la beta amiloide, mediante modelli in vitro atti a simulare condizioni di stress ossidativo e analisi di campioni provenienti da pazienti. Le propriet� di fibrillazione di tali peptidi alogenati saranno investigate al fine di stabilire se vi � una possibile correlazione tra alogenazione peptidica e fibrillazione nella patologia in esame.</p>						
Provincia Italiana della Congregazione delle Suore Ospitaliere del Sacro Cuore di Ges�-Villa San Benedetto Menni	ROMA	ROMA	Are Anxiety Disorders associated with accelerated cognitive decline and molecular mechanisms of dementia? A multi-centric Italian study in middle-aged and older patients and controls.	Perna Giampaolo Robert	Policlinico Santa Maria alle Scotte Consiglio Nazionale delle Ricerche-Istituto di Neuroscienze Associazione La Nostra Famiglia IRCCS Eugenio Medea	313.870
<p><b>Descrizione sintetica a cura dell'ente</b>  I fattori associati con lo sviluppo della demenza non sono tuttora chiariti. Identificarli � fondamentale per individuare i soggetti a rischio su cui indirizzare gli sforzi preventivi. I Disturbi d'Ansia (DA) potrebbero far parte di questi fattori. I DA hanno un'elevata prevalenza nei soggetti di mezz'et�/anziani. Dati preliminari, anche dei centri coinvolti in questo progetto, hanno mostrato che i soggetti anziani con DA sono caratterizzati da funzioni cognitive deficitarie e da alterazioni nella connettivit� cerebrale di diverse aree coinvolte nel funzionamento cognitivo, suggerendo l'utilit� di indagini pi� approfondite. Il progetto ha lo scopo generale di studiare l'associazione tra i DA, il deterioramento cognitivo e alcuni meccanismi molecolari implicati nella demenza. Ci� attraverso lo sforzo congiunto di Centri di Ricerca riconosciuti per le loro competenze nella ricerca clinica sui DA, nella neuropsicologia, nelle tecniche di analisi molecolare e di Brain Imaging.</p>						