



fondazione
cariplo

AREA Ricerca Scientifica

Bando con scadenza "Ricerca scientifica in ambito biomedico"

Contributi deliberati dal CdA del 18 dicembre 2012

Organizzazione	Sede legale	Provincia	Titolo del progetto	Responsabile scientifico	Partenariato	Contributo deliberato (€)
Consiglio Nazionale delle Ricerche, Istituto di ricerca genetica e biomedica	ROMA	ROMA	Molecular and cellular bases of intestinal mucosal pathology in Omenn Syndrome	Anna Villa	Università degli Studi di Milano Università degli Studi di Brescia	524.000
Descrizione sintetica a cura dell'ente La Sindrome di Omenn è una grave forma d'immunodeficienza primaria caratterizzata dalla presenza di gravi manifestazioni autoimmuni. Nonostante sia stato identificato il difetto genetico che sta alla base della malattia grazie a studi del nostro e di altri gruppi di ricerca, molto rimane da chiarire sui meccanismi molecolari e cellulari che portano all'insorgenza delle manifestazioni cliniche tra cui la profusa diarrea, l'eritrodermia e la produzione di autoanticorpi. L'obiettivo di questo progetto è di studiare i meccanismi alla base dell'autoimmunità e del processo infiammatorio utilizzando il modello murino da noi generato che riproduce fedelmente i segni clinici della malattia. In particolare, focalizzeremo i nostri studi sul danno a carico della mucosa intestinale e su come questo influisca sulla selezione della flora batterica e sulla patogenesi della malattia.						
Consiglio Nazionale delle Ricerche, Istituto di Neuroscienze	ROMA	ROMA	An integrated in vitro and in vivo imaging approach to myelin reconstruction: focus on GPR17, a new player in adult brain self-repair	Patrizia Rosa	Università degli Studi di Milano	225.000
Descrizione sintetica a cura dell'ente Un nuovo recettore P2Y-like, recentemente identificato e denominato GPR17, è coinvolto sia nella progressione del danno tissutale successivo ad insulto ischemico, che nella promozione dei meccanismi di riparo cerebrale. GPR17 partecipa a quest'ultima fase promuovendo la maturazione dei precursori degli oligodendrociti e il loro reclutamento in sede di danno, processo fondamentale per la rigenerazione della guaina mielinica e della plasticità neuronale. Ma se la sua espressione rimane sostenuta nelle fasi più tardive del differenziamento oligodendrogliale, si ha inibizione della mielinizzazione. GPR17 sembra quindi svolgere un ruolo importante nel definire temporalmente il differenziamento degli oligodendrociti ed è un molecola bersaglio su cui eventualmente agire per modulare i meccanismi molecolari implicati nei processi di mielinizzazione.						

Organizzazione	Sede legale	Provincia	Titolo del progetto	Responsabile scientifico	Partenariato	Contributo deliberato (€)
Fondazione Humanitas per la Ricerca	ROZZANO	MI	Junctional adhesion molecule-A: a new key regulator for colorectal cancer	Vetrano Stefania	Istituto FIRC di Oncologia Molecolare	460.000
<p>Descrizione sintetica a cura dell'ente Junctional Adhesion Molecule-A (JAM-A) è una proteina di adesione coinvolta nella formazione delle tight junction su cellule epiteliali e cellule endoteliali. Noi abbiamo dimostrato che JAM-A nell'intestino controlla l'omeostasi intestinale regolando l'integrità della barriera epiteliale. La sua assenza altera le funzioni di barriera intestinale e predispone l'intestino a un processo infiammatorio. Sebbene i meccanismi non sono del tutto chiari, sembra che l'alterazione delle molecole di adesione coinvolte nella regolazione della barriera intestinale rappresenti una fase iniziale della tumorigenesi del colon retto associato all'infiammazione. Dal momento che JAM-A non agisce solo come "gatekeeper" per la permeabilità paracellulare, ma media anche altre importanti processi cellulari come proliferazione e migrazione, entrambi processi critici per lo sviluppo del tumore, noi sospettiamo che JAM-A potrebbe essere coinvolto in diversi fasi del processo di carcinogenesi intestinale.</p>						
Fondazione Humanitas per la Ricerca	ROZZANO	MI	Contribution of T memory stem cells to successful immune recovery in humans following bone marrow transplantation	Enrico Lugli	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori Università di Modena e Reggio Emilia	525.000
<p>Descrizione sintetica a cura dell'ente L'immunodeficienza acquisita è causa di morbidità e mortalità post-trapianto di midollo in pazienti ematologici. Nonostante l'immunoricostituzione sia studiata in modelli murini e nell'uomo, i meccanismi cellulari, molecolari e di regolazione genica alla sua base non sono chiari. Qui, ci occuperemo di questo aspetto studiando un protocollo di trapianto sviluppato per favorire il recupero immunologico. La nostra ipotesi si basa sull'evidenza che non tutte i sottotipi di cellule immuni, per esempio di cellule T, hanno la stessa capacità immunoricostitutiva. Infatti, cellule T poco differenziate ricostituiscono più efficacemente, grazie alla loro maggiore capacità proliferativa e di sopravvivenza. Le più indifferenziate cellule T di memoria nell'uomo, le T staminali di memoria (TSCM) sono dotate di queste caratteristiche. Studiando la dinamica delle TSCM e di altre cellule T in questi pazienti identificheremo i regolatori genici e molecolari alla base della loro azione.</p>						

Organizzazione	Sede legale	Provincia	Titolo del progetto	Responsabile scientifico	Partenariato	Contributo deliberato (€)
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo	PAVIA	PV	Deciphering biological and clinicopathological roles of Particle-Rich Cytoplasmic Structure (PaCS), a new cell component that is connected to malignancies and to inherited bone marrow failure syndromes at risk of leukemic transformation	Carlo L. Balduini	Università degli Studi di Pavia Università degli Studi di Trieste	400.000
<p>Descrizione sintetica a cura dell'ente</p> <p>Da molti anni evidenze della letteratura hanno individuato nel sistema ubiquitina-proteasoma un attore importante nel processo dell'oncogenesi. L'interesse per questa tematica è ulteriormente aumentato con la recente dimostrazione che gli inibitori del proteasoma svolgono un potente effetto antitumorale sia in vitro che in vivo. A tutt'oggi però il ruolo svolto dal sistema ubiquitina-proteasoma nella genesi delle malattie neoplastiche non è noto. I partecipanti a questo progetto hanno recentemente individuato una nuova struttura cellulare contenente proteasoma (PaCS) che è risultata abbondantemente espressa sia in cellule neoplastiche che precancerose. Hanno inoltre evidenziato che le mutazioni nei geni ANKRD26 e SBDS, responsabili di due malattie ereditarie che compromettono l'emopoiesi e sono a rischio di trasformazione leucemica (ANKRD26-Related Trombocitopenia - ANKRD26-RT - e Sindrome di Shwachman-Diamond - SDS), causano anche accumulo di PaCS nelle cellule affette.</p>						
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo	PAVIA	PV	Human cytomegalovirus: prognostic factors of virus transmission to the fetus and congenital disease	Giuseppe Gerna	Université Libre de Bruxelles Institute for Research in Biomedicine, Bellinzona	320.000
<p>Descrizione sintetica a cura dell'ente</p> <p>L'infezione congenita da citomegalovirus umano (HCMV) interessa circa il 40% delle gestanti che contraggono l'infezione primaria da HCMV nel corso della gravidanza. Tuttavia, quali siano i fattori prognostici di trasmissione dell'infezione al feto, e quali i fattori prognostici di malattia da HCMV rispetto all'infezione congenita asintomatica, resta ancora sostanzialmente da stabilire. Lo scopo principale di questo progetto di ricerca sarà quello di identificare, al di là dei fattori prognostici già preliminarmente chiamati in causa, nuovi fattori prognostici indicativi di trasmissione al feto e di induzione di malattia nel feto infetto. Ciò consentirà una più efficace prevenzione dei danni causati da tale infezione. I dati preliminari già ottenuti incoraggiano a continuare tale linea di ricerca attraverso l'analisi di nuovi parametri da indagare con metodi nuovi.</p>						

Organizzazione	Sede legale	Provincia	Titolo del progetto	Responsabile scientifico	Partenariato	Contributo deliberato (€)
Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico	MILANO	MI	Novel therapeutic strategies for traumatic brain injury: identification of molecular targets in the complement system	Luca Longhi	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri	300.000
<p>Descrizione sintetica a cura dell'ente</p> <p>Il trauma cranico è la causa principale di mortalità nei giovani dei paesi industrializzati. La metà dei pazienti con trauma moderato-grave decede oppure sopravvive con grave disabilità residua con enormi costi per famiglie e società. Il danno traumatico cerebrale deriva da un danno biomeccanico che avviene al momento dell'impatto, seguito da uno secondario, prolungato, che nei pazienti che sopravvivono all'impatto è il maggiore responsabile del risultato dei pazienti. Il sistema del complemento, un componente del sistema immunitario, si attiva nel cervello traumatizzato e si ritiene che una sua eccessiva attivazione svolga un ruolo dannoso. Attualmente i meccanismi molecolari responsabili di questa attivazione e conseguente danno in seguito a trauma cranico sono ancora in buona parte sconosciuti. In questo progetto ci proponiamo di studiare gli effetti della modulazione del sistema del complemento in seguito a trauma cranico usando un approccio integrato sperimentale e clinico.</p>						
Fondazione Istituto Italiano di Tecnologia	GENOVA	GE	Predictive genomics of treatment response in leukaemia	Laura Riva	Università degli Studi di Milano Fondazione Istituto Europeo di Oncologia	678.000
<p>Descrizione sintetica a cura dell'ente</p> <p>La leucemia mieloide acuta (AML) è il tumore ematologico più frequente negli adulti, con un'incidenza annuale mondiale di 3-4 casi ogni 100.000 persone; rappresenta il ~75% di tutte le leucemie acute. La prognosi è ancora molto variabile tra i pazienti e il tasso di mortalità è elevato. La chemioterapia standard induce remissione della malattia nella maggioranza dei pazienti, ma nel 70% dei casi si ha una recidiva entro 5 anni e conseguente decesso. Le basi molecolari della chemioresistenza in AML non sono note e non ci sono marcatori per prevedere l'esito del trattamento. In alcuni pazienti, la ricrescita del tumore dopo la chemioterapia sembra associata alla selezione, durante il trattamento, di rari subcloni tumorali con specifiche mutazioni del DNA (mutazioni specifiche della recidiva) che potrebbero verificarsi a frequenze molto basse nelle AML primarie, probabilmente tra le popolazioni di cellule staminali leucemiche, sfuggendo così al rilevamento con analisi molecolari standard.</p>						

Organizzazione	Sede legale	Provincia	Titolo del progetto	Responsabile scientifico	Partenariato	Contributo deliberato (€)
Istituto Auxologico Italiano	MILANO	MI	Analysis of GluK2 as a new therapeutic target for Autosomal Recessive juvenile Parkinsonism (ARJP) in primary neurons, in a PARK2 animal model and in iPS cells from PARK2 patients	Jenny Sassone	Consiglio Nazionale delle Ricerche, Istituto di Neuroscienze	299.000
<p>Descrizione sintetica a cura dell'ente Mutazioni nel gene PARK2, che codifica per la proteina parkin, causano la più frequente forma di Parkinsonismo Giovanile a trasmissione Autosomica Recessiva. Il presente progetto si basa sull'ipotesi che la perdita di funzione di parkin potrebbe rendere i neuroni dopaminergici della sostanza nigra (SN) più vulnerabili alla tossicità causata dal neurotrasmettitore glutammato. Nell'ambito dei recettori ionotropici potenzialmente implicati, il presente progetto si focalizza sul recettore del kainato (KAR), perché importanti dati preliminari ottenuti dal PI in collaborazione con i partner partecipanti al progetto, indicano che la perdita di funzione di parkin causa, in cellule neuronali, una iper-attivazione di KAR. In particolare i dati dimostrano che la perdita di funzione di parkin causa un accumulo di GluK2 (totale e in membrana) in neuroni primari, che la parkin interagisce direttamente con la regione C-terminale della subunità GluK2, promuovendo la sua ubiquitinazione.</p>						
Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri	MILANO	MI	Mutant prion protein impairs delivery of voltage-gated calcium channels to the presynaptic membrane: mechanisms of neurotoxicity and potential therapeutic strategies	Roberto Chiesa	Consiglio Nazionale delle Ricerche, Istituto di Neuroscienze	390.000
<p>Descrizione sintetica a cura dell'ente Le malattie da prioni sono patologie degenerative incurabili del sistema nervoso centrale ad esito fatale. Esse originano dal cambiamento conformazionale della proteina prionica normale (PrP), in una forma alterata che si accumula nel cervello dove provoca morte neuronale (neurodegenerazione). Le malattie da prioni sono la malattia di Creutzfeldt-Jakob, la sindrome di Gerstmann-Sträussler-Scheinker, l'insonnia familiare fatale e il kuru, nell'uomo; l'encefalopatia spongiforme bovina e lo scrapie delle pecore, negli animali. Queste patologie possono essere sporadiche (ad eziologia ignota), infettive (dovute ad agenti infettivi non convenzionali, detti "prioni") o ereditarie (causate da mutazioni nel gene della PrP, che alterano la struttura della proteina e ne favoriscono la trasformazione nella forma patogena). Le sequenze di eventi indotti dalla proteina prionica mutata e responsabili della neurodegenerazione non sono ancora definiti in dettaglio.</p>						

Organizzazione	Sede legale	Provincia	Titolo del progetto	Responsabile scientifico	Partenariato	Contributo deliberato (€)
Università degli Studi del Piemonte Orientale Amedeo Avogadro	VERCELLI	VC	Deciphering the molecular basis of splenic marginal zone lymphoma by whole exome sequencing and functional genomics	Gianluca Gaidano	Università degli Studi di Torino	290.000
<p>Descrizione sintetica a cura dell'ente Il linfoma splenico della zona marginale (splenic marginal zone lymphoma, SMZL) è una neoplasia di linfociti B maturi che coinvolge la milza e dissemina a sangue periferico e midollo osseo. La diagnosi di SMZL ad oggi richiede la splenectomia. Benchè la maggioranza degli SMZL mostrino un andamento indolente con sopravvivenza mediana di 10 anni, il 25% dei casi presenta un decorso rapidamente progressivo e letale. Le basi molecolari di SMZL sono poco note. Recentemente, il nostro gruppo ha riportato che il 30% degli SMZL si associa a lesioni molecolari dei geni del pathway di NF-kB, che, tuttavia, non sono specifiche per questo linfoma. Malgrado questi avanzamenti, il SMZL rimane quindi uno dei pochi linfomi a cellule B orfano di lesioni genetiche specifiche. Sull'esempio di altre neoplasie dei linfociti B, la conoscenza delle basi genetiche dello SMZL potrebbe generare marcatori molecolari di diagnosi e prognosi, e potrebbe fornire le basi biologiche per strategie di "target therapy".</p>						
Università degli Studi di Brescia	BRESCIA	BS	Heparins for the study of the regulation of hepcidin expression and iron homeostasis in cells and animals	Paolo Arosio	Istituto di Ricerche Chimiche e Biochimiche G. Ronzoni	309.000
<p>Descrizione sintetica a cura dell'ente L'ormone epcidina è il principale regolatore dell'omeostasi del ferro che regola l'efflusso del ferro dai tessuti. La sua sintesi nel fegato è regolata dallo stato del ferro, infiammazione ed eritropoiesi, e sue deregolazioni sono associate a anemie infiammatorie o delle malattie croniche. E' importante comprendere la sua regolazione per lo sviluppo di agonisti o antagonisti per curare patologie con deregolazione di epcidina quali la anemie infiammatorie. Noi abbiamo mostrato che l'eparina è un potente inibitore della espressione delle epcidina in vitro, in topi e nei pazienti. Essa agisce sul cammino centrale di regolazione dell'epcidina interferendo con BMP6 (bone morphogenetic protein-6). Il progetto studierà in dettaglio il meccanismo di inibizione di epcidina da eparina in modelli cellulari ed animali, il ruolo degli eparan solfato proteoglicani endogeni, e individuerà eparine senza attività anticoagulante ed ma con alta attività anti-epcidina come possibili agenti terapeutici.</p>						

Organizzazione	Sede legale	Provincia	Titolo del progetto	Responsabile scientifico	Partenariato	Contributo deliberato (€)
Università degli Studi di Milano	MILANO	MI	Diabetic peripheral neuropathy: relationships between neuroactive steroids and myelin lipid synthesis	Melcangi Cosimo	Università Milano Bicocca	460.000

Descrizione sintetica a cura dell'ente

La neuropatia periferica si manifesta in circa il 60% dei soggetti diabetici di tipo 1 e di tipo 2. Studi recenti hanno evidenziato, in un modello sperimentale di diabete di tipo 1, che la neuropatia è caratterizzata da alterazioni della guaina mielinica e da una ridotta velocità di conduzione nervosa. Dati recentemente pubblicati nel nostro laboratorio hanno dimostrato che il nervo sciatico di animali diabetici presenta oltre ad un'alterata composizione lipidica anche ridotti livelli di steroidi neuroattivi. Queste osservazioni sono in accordo con il ruolo fisiologico e protettivo esplicato da queste due famiglie di molecole a livello della componente mielinica del sistema nervoso periferico. Risulta quindi interessante osservare che l'attivazione dei recettori nucleari Liver X Receptors (LXRs) esplica effetti neuroprotettivi in questo modello sperimentale ripristinando i livelli fisiologici di alcuni steroidi neuroattivi e riportando la mielina ad una corretta composizione lipidica.

Università degli Studi di Milano	MILANO	MI	Pathogenetic role of differentially expressed/spliced genes in Spinal Muscular Atrophy	Stefania Corti	IRCCS Eugenio Medea	260.000
----------------------------------	--------	----	--	----------------	---------------------	---------

Descrizione sintetica a cura dell'ente

L'atrofia muscolare spinale (SMA) è una malattia neurologica genetica ad esito fatale. È caratterizzata da una selettiva degenerazione dei motoneuroni (MN) causata da mutazioni nel gene SMN1 che possono generare alterazioni nella trascrizione e/o nello splicing dell'RNA. Non è definito il ruolo di tali eventi nella degenerazione dei MN. Abbiamo precedentemente analizzato sia i profili di espressione genica globale che di splicing alternativo dei MN derivati da induced pluripotent stem cell (iPSC)-SMA. I risultati ottenuti confermano la presenza di geni differenzialmente espressi e/o sottoposti a splicing differenziale. Lo scopo del presente progetto è quello di estendere queste analisi ad altre linee cellulari SMA e di analizzare il ruolo patogenetico delle alterazioni di espressione/splicing attraverso l'utilizzo di modelli in vitro e in vivo, contribuendo a chiarire i meccanismi molecolari della SMA e di altre patologie neurodegenerative.

Organizzazione	Sede legale	Provincia	Titolo del progetto	Responsabile scientifico	Partenariato	Contributo deliberato (€)
Università degli Studi di Milano	MILANO	MI	Investigating the role of pro-protein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) released from smooth muscle cells on atherogenesis	Alberto Corsini	Università degli Studi di Parma INSERM	450.000
<p>Descrizione sintetica a cura dell'ente Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 (PCSK9) is an important regulator of hepatic low-density lipoprotein (LDL) receptors and plasma cholesterol levels. Although PCSK9 is mainly of hepatic origin, we have recently documented that it is also secreted by the smooth muscle cells (SMC) of the arterial wall and it is detectable in human atherosclerotic plaques. By using in vitro cultured cells we demonstrated that PCSK9, secreted by SMCs, reduces macrophages LDLR levels. Additionally, preliminary data indicates that PDGF strongly induces PCSK9, and that PCSK9 is required for proper SMC migration. Finally, LDLR has been shown to down-regulates ABCA1 expression implicating a role of PCSK9 on reverse cholesterol efflux. From these evidences it is tempting to speculate that PCSK9, expressed locally in the atherosclerotic plaque, may play a role on atherogenesis. Thus this study will help to define the role of PCSK9 in atherogenesis and coronary heart disease.</p>						
Università degli Studi di Milano	MILANO	MI	Prenatal stress and its epigenetic impact on depression: a translational approach in search of biomarkers for diagnosis and early intervention	Marco Andrea Riva	Università degli Studi di Bari Istituto Superiore di Sanità	300.000
<p>Descrizione sintetica a cura dell'ente L'esposizione ad eventi avversi durante la vita intrauterina o nelle prime fasi della vita postnatale (early life stress, ELS) ha un ruolo importante nello sviluppo di depressione e di patologie stress-correlate. Si ritiene che uno dei principali meccanismi attraverso cui tali eventi possano determinare alterazioni persistenti strutturali e funzionali del sistema nervoso centrale sia rappresentato dalle modificazioni epigenetiche che alterano l'attività di specifici geni senza cambiare il codice genetico. Questo progetto trae spunto dall'osservazione che alcuni sistemi, quali i recettori degli ormoni glucocorticoidi (GR) e fattori neurotrofici, come BDNF, fortemente implicati nell'eziologia e nella manifestazione dei disturbi depressivi, possono essere modulati dall'esposizione a stress nelle prime fasi della vita attraverso meccanismi epigenetici.</p>						

Organizzazione	Sede legale	Provincia	Titolo del progetto	Responsabile scientifico	Partenariato	Contributo deliberato (€)
Università degli Studi di Milano Bicocca	MILANO	MI	Strategies to increase Hemoglobin F in beta Thalassemia: the network of molecular interactions of the gamma globin repressors Sox6, CoupTF2 and Bcl11a	Antonella Ronchi	Università di Cagliari Fleming Institute	250.000
<p>Descrizione sintetica a cura dell'ente Le Beta-Talassemie (BT) e l'Anemia Falciforme (HbS) sono anemie dovute all'assenza di catene beta-globiniche adulte funzionanti. Esse sono fra le più comuni malattie genetiche nel mondo, con diverse migliaia di pazienti solo in Italia. Rari pazienti BT e HbS, in cui persiste un'elevata produzione di catene globiniche fetali gamma anche in età adulta, presentano una forma più lieve di anemia rispetto ai pazienti con bassa gamma-globina, in quanto quest'ultima rimpiazza la catena beta nel tetramero emoglobinico. E' stato dimostrato che la distruzione del gene Bcl11a, codificante un repressore del gene gamma, migliora notevolmente l'anemia nel modello murino di HbS (e per analogia nella BT), grazie all'aumento di produzione di gamma-globina. In questo progetto studieremo le interazioni molecolari e funzionali di fattori trascrizionali che regolano il gene gamma globinico, con il fine ultimo di una sua riattivazione nei pazienti in cui il gene beta non funziona.</p>						
Università degli Studi di Milano Bicocca	MILANO	MI	REgionAl differences in Lung microvascular permeability: the hidden feature leading to pulmonary hypertension? (REAL)	Ilaria Rivolta	Politecnico di Milano	195.500
<p>Descrizione sintetica a cura dell'ente L'ipertensione polmonare è una condizione definita in base al valore della pressione media dell'arteria polmonare: maggiore di 25 mmHg a riposo e maggiore di 30 mmHg durante attività fisica. Nonostante dal punto di vista fluido-dinamico rispecchi un aumento nelle resistenze vascolari del polmone in seguito a vasocostrizione pre-capillare e riduzione del letto vascolare, restano da chiarire ancora molti aspetti a riguardo. Studi mirati all'identificazione delle basi molecolari dell'ipertensione polmonare hanno dimostrato che molti sono i processi patologici che contribuiscono allo sviluppo e alla progressione di questa patologia. Resta ancora una domanda a cui rispondere: quale evento scatena e mantiene la riduzione del letto vascolare polmonare? Alcune indicazioni potrebbero derivare dallo studio della risposta vascolare polmonare all'ipossia, nota per essere associata ad un aumento della pressione dell'arteria polmonare.</p>						

Organizzazione	Sede legale	Provincia	Titolo del progetto	Responsabile scientifico	Partenariato	Contributo deliberato (€)
Università Vita Salute San Raffaele	MILANO	MI	Spinocerebellar ataxia type 28, from molecular pathogenesis to preclinical treatment	Casari Giorgio	Università degli Studi di Padova	363.000

Descrizione sintetica a cura dell'ente

Una nuova forma di atassia spinocerebellare ad esordio giovanile (SCA28) è stata associata a mutazioni del gene AFG3L2, codificante una proteasi mitocondriale. Il complesso etero-polimerico formato da AFG3L2 e da paraplegina esercita diverse funzioni, tra cui la degradazione di proteine aberranti e la modulazione della morfologia mitocondriale. Recentemente abbiamo caratterizzato il modello murino di SCA28 e riscontrato una forma di degenerazione specifica delle cellule di Purkinje (dark cell degeneration) responsabile dei principali sintomi cerebellari. Dati preliminari ci conducono ad un meccanismo patogenetico che include l'alterata internalizzazione mitocondriale di calcio. Il progetto si propone di indagarne gli intimi meccanismi molecolari e di sperimentare approcci terapeutici farmacologici e genetici sul modello preclinico.