

Denominazione:

Laboratorio di Ricerca sulle Malattie Neurodegenerative

Responsabile :

Dott.ssa Daniela Rossi
e-mail: daniela.rossi@fsm.it

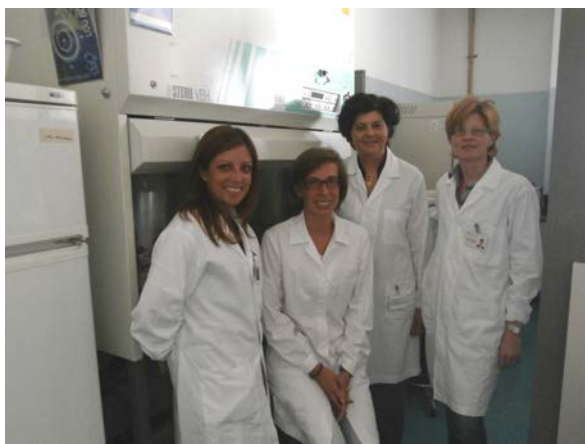
Istituto di appartenenza:

Istituto Scientifico di Pavia

Ubicazione:

Via Salvatore Maugeri 10
Tel. 0382 592064

Personale del laboratorio: Dott.ssa Liliana Brambilla, Dott.ssa Francesca Martorana



Attività del Laboratorio

Il Laboratorio di Ricerca sulle Malattie Neurodegenerative svolge attività di ricerca preclinica, a orientamento traslazionale, nell'ambito delle patologie del sistema nervoso.

Un interesse particolare è rivolto alla Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA), una malattia che colpisce le cellule neuronali motorie, causando la perdita progressiva e irreversibile della normale capacità di deglutizione, dell'articolazione della parola e del controllo dei muscoli scheletrici. Questa patologia evolve con una paralisi che può avere un'estensione variabile, fino alla compromissione dei muscoli respiratori e alla morte prematura di individui adulti. Lo studio degli eventi fisiopatologici che stanno alla base di questa malattia trova fondamentale supporto nell'esperienza pluriennale, maturata da alcuni centri della Fondazione, in ambito clinico-assistenziale dei pazienti affetti da SLA. Recentemente gli interessi del Laboratorio sono stati estesi anche ad un'altra patologia del motoneurone, l'Atrofia Muscolare Spinale (SMA). Questa malattia si può manifestare con un ampio spettro di gravità clinica. La forma più diffusa, e anche quella più grave, rappresenta la più frequente causa di mortalità infantile a carattere genetico. Le forme non letali di SMA sono caratterizzate da indebolimento muscolare, che può portare a differenti gradi di disabilità motoria con implicazioni di tipo riabilitativo.

Aree di Ricerca

L'attività di ricerca del laboratorio è fortemente orientata allo studio delle basi molecolari che sottendono allo sviluppo e che regolano la progressione di specifiche malattie neurologiche. Tali studi hanno come obiettivo l'identificazione di marcatori molecolari per lo sviluppo di nuovi

approcci per la diagnosi precoce di queste malattie e l'individuazione di bersagli molecolari su cui agire con nuove terapie farmacologiche mirate.

Progetti di ricerca in corso

- Studio dei processi neuroinfiammatori associati alla SLA, con lo scopo di identificare e validare nuovi biomarcatori e bersagli molecolari per il miglioramento dell'efficacia terapeutica.
- Sviluppo di modelli cellulari neuronali e gliali per il monitoraggio *in vitro* di eventi molecolari oltre che per lo screening rapido di farmaci di potenziale interesse per il trattamento della SLA.
- Messa a punto di modelli cellulari neuronali di SMA adatti allo studio dei processi degenerativi tipici della malattia e all'analisi dell'efficacia di nuove strategie terapeutiche.
- Sviluppo e validazione preclinica di molecole farmacologiche ad azione neuroprotettiva. Studio dell'impatto sulla *performance* motoria e sulla progressione delle malattie del motoneurone.

Pubblicazioni Selezionate

1. Bezzi P, Carmignoto G, Pasti L, Vesce S, Rossi D, Lodi Rizzini B, Pozzan T and Volterra A. (1998). Prostaglandins stimulate calcium-dependent glutamate release in astrocytes. *Nature*, 391, 281-285.
2. Rossi D, Cozzio A, Flechsig E, Klein MA, Rüllicke T, Aguzzi A and Weissmann C. (2001). Onset of ataxia and Purkinje cell loss in PrP null mice inversely correlated with Dpl level in brain. *EMBO J.*, 20, 694-702.
3. Anderson L, Rossi D, Linehan J, Brandner S, and Weissmann C. (2004). Transgene-driven expression of the Doppel protein in Purkinje cells causes Purkinje cell degeneration and motor impairment. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 101, 3644- 3649.
4. Rossi D, Brambilla L, Valori CF, Bezzi P, Giaccone G, Capobianco R, Mangieri M, Kingston A and Volterra A. (2005). Defective TNF α -dependent control of astrocyte glutamate release in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J. Biol. Chem.*, 280, 42088-42096.
5. Rossi D, Brambilla L, Valori CF, Crugnola A, Roncoroni C, Yokota T, Bredesen DE, and Volterra A. (2008). Focal damage of astrocytes in amyotrophic lateral sclerosis. *Cell Death Differ.*, 15, 1691-1700.
6. Rossi D, Martorana F, Brambilla L. (2011). Implications of Gliotransmission for the Pharmacotherapy of CNS Disorders. *CNS Drugs*, 25(8), 641-658.
7. Martorana F, Brambilla L, Valori CF, Bergamaschi C, Roncoroni C, Aronica E, Volterra A, Bezzi P, and Rossi D. (2012). The BH4 domain of Bcl-X_L rescues astrocyte degeneration in Amyotrophic Lateral Sclerosis by modulating intracellular calcium signals. *Hum Mol Genet.*, 21(4), 826-840.
8. Benedusi V, Martorana F, Brambilla L, Maggi A, and Rossi D. (2012). The Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ (PPAR γ) controls natural protective mechanisms against lipid peroxidation in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J. Biol. Chem.*, 287(43), 35899-35911.
9. Valori CF, Brambilla L, Martorana F, and Rossi D. (2013). The Multifaceted Role of Glial Cells in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Cell Mol Life Sci.* 2013 Aug 3. [Epub ahead of print]

Brevetti

Attualmente è in corso di elaborazione una domanda di brevetto relativo ad una nuova molecola farmacologica che ha dato risultati promettenti a livello preclinico nel contesto della SLA.

Attività Educazionale

I membri del Laboratorio hanno contribuito con seminari all'attività formativa di studenti delle Università degli Studi di Milano e Pavia. Inoltre, svolgono attività di supervisione di tesisti e

dottorandi per gli stessi Atenei. L'attività divulgativa dei risultati della ricerca è esercitata mediante seminari e comunicazioni a congressi nazionali ed internazionali.