

Metabolone glicolitico in vescicole extracellulari da cellule staminali di liquido amniotico: ruolo nel controllo della attivazione dell'inflammasoma

Le vescicole extracellulari, strutture membranose di derivazione cellulare, sono profondamente coinvolte nella comunicazione intercellulare. Recentemente è stato evidenziato un ruolo immunomodulatorio per le vescicole extracellulari di derivazione staminale. In questo contesto il nostro gruppo di lavoro intende analizzare la capacità delle vescicole extracellulari di derivazione staminale di inibire l'attivazione della piattaforma molecolare dell'inflammasoma e la maturazione di IL-1 β ad essa correlata, elementi chiave sia nel processo infiammatorio che nella immunomodulazione. Lo studio del meccanismo molecolare sottostante la azione delle vescicole extracellulari può contribuire alla definizione di nuove modalità di condizionamento del microambiente.

Effetti biologici di nanoparticelle metalliche di origine industriale: possibili implicazioni per la salute nella realtà umbra

Il progetto è volto a valutare la relazione tra sostanze inquinanti e loro effetto su infertilità e danni neuronali. Nello specifico, obiettivo del progetto sarà quello di valutare gli effetti di differenti nanoparticelle metalliche prodotte in laboratorio, sia sulla vitalità e funzionalità di cellule del Sertoli di suino prepubere che, sulla vitalità e su aspetti biologici correlati allo stress glicativo di colture cellulari neuronali umane SH-SY5Y e murine.

Infezione SARS-CoV-2: valutazione della presenza di ACE 2 e TMPRSS2 in suino pre-pubere vs adulto

Il progetto è volto a valutare un'eventuale diversa localizzazione o diverso livello di espressione di enzimi chiave per l'infezione di SARS-CoV-2: ACE 2 e la trans-membrana serina proteasi 2 (TMPRSS2). Nello specifico lo studio in oggetto si prefigge di valutare la presenza di ACE 2 e TMPRSS2 a livello di reni, polmoni e testicolo di suino pre-pubere rispetto al suino adulto, mediante studi di caratterizzazione immunoistochimica, e studi di espressione genica e proteica mediante Real-time PCR e Western blotting analisi.

Studio sull'invecchiamento muscolare: realizzazione di un prodotto fitoterapico anti-aging

Il progetto affronta il problema della sarcopenia, ossia l'atrofia muscolare che si accompagna all'invecchiamento, e che dipende in gran parte da un invecchiamento delle cellule satelliti (CS), le cellule staminali adulte del muscolo scheletrico. Il progetto indagherà i meccanismi molecolari alla base della senescenza di CS isolate da agobiopsie di muscoli di soggetti anziani sarcopenici, e valuterà l'efficacia di formulazioni erboristiche nel riportare la funzionalità delle CS sarcopeniche a livelli paragonabili alla controparte giovane, con l'obiettivo di realizzare un prodotto fitoterapico in grado di contrastare l'invecchiamento muscolare e migliorare la qualità di vita della popolazione anziana.

Studio dell'interazione tra l'oncosoppressore p53 e HOPS nella patologia oncologica umana

Nei tumori umani, la p53 presenta un'alta frequenza di mutazione (~50%) poiché, quando non è possibile alcun meccanismo di riparazione del DNA o di apoptosi, si ha l'insorgere di processi tumorali. Studi recenti dimostrano che l'emivita e la localizzazione citoplasmatica di p53 è in parte mediata dalla proteina HOPS. L'obiettivo del progetto è di valutare il possibile ruolo di HOPS come molecola in grado di riattivare e regolare la funzione citoplasmatica di p53 al fine di innescare l'apoptosi e la distruzione delle cellule cancerose. Le informazioni che scaturiranno dalla realizzazione del progetto saranno di notevole impatto nella medicina traslazionale per una terapia oncologica di precisione.

Ricerca del microbiota nel Liquido Amniotico Umano attraverso un nuovo metodo di arricchimentoUmano attraverso un nuovo metodo di arricchimento

Il presente progetto è inserito nella linea di ricerca: Cellule Staminali da Liquido Amniotico, caratterizzazione biologica e loro ruolo immunoregolatorio. In particolare recentemente abbiamo iniziato a caratterizzare anche le vescicole extracellulari che queste cellule rilasciano confrontandole con il Liquido Amniotico. L'insieme dei dati della letteratura e alcuni nostri dati preliminari ci hanno fatto ipotizzare che, esista effettivamente un microbiota nel LA, e che questo possa arricchirsi nelle frazioni delle EVs. Si ipotizza che il microbiota o molecole biologiche appartenenti allo stesso co-purificano con le vescicole extracellulari del liquido amniotico (LA-EVs), casualmente, a causa della forza centrifuga applicata, o perché associato ad esse, analizzando tali EVs sarebbe possibile ottenere campioni maggiormente concentrati rappresentativi della variabilità del microbiota del LA. Inoltre, se il microbiota e/o le endotossine e/o le parti del microbiota co-purificano con le EVs possiamo pensare ad un nuovo ruolo diretto o indiretto delle EVs nell' induzione delle tolleranza che può essere traslato anche ad altri fluidi biologici.

Deciphering the molecular and functional heterogeneity of myeloid cells in cancer	Il progetto ha i seguenti obiettivi principali: i) sezionare i meccanismi chiave che guidano la differenziazione di sottoinsiemi mieloidi promotori di tumori distinti; ii) caratterizzare il contributo di distinti sottogruppi mieloidi alla progressione del cancro; iii) chiarire nuovi segnali micro e macro ambientali che guidano la diversione della differenziazione delle cellule mieloidi. Il progetto di ricerca perseguirà un'analisi a livello di sistema dei cambiamenti cellulari, trascrizionali ed epigenetici alla base della regolazione dell'eterogeneità delle cellule mieloidi, concentrandosi su quattro pacchetti di lavoro (WP) interrelati: i) identificazione di firme genomiche / epigenetiche di sottoinsiemi mieloidi distinti nel cancro portatori; ii) caratterizzazione di questi sottoinsiemi mieloidi e loro contributo alla crescita tumorale; iii) interazione molecolare tra c-FLIP e p50 NF-B nella mielopoiesi di emergenza e nella generazione di sottoinsiemi mieloidi distinti; iv) ruolo del metabolismo degli amminoacidi come effetto microambientale di disfunzioni immunitarie.
Linking tryptophan catabolism to amyotrophic lateral sclerosis: from the pathogenesis to the pharmacological treatment	Il progetto di ricerca ha due obiettivi principali: - studiare il catabolismo del triptofano (Trp), sia nell'ospite che nel microbiota, in un modello murino di sclerosi laterale amiotrofica (SLA), come meccanismo patogenetico della malattia; - esaminare il meccanismo d'azione molecolare dell'edaravone, un farmaco recentemente approvato per il trattamento della SLA, e la sua potenziale correlazione con le vie di degradazione del Trp.
Novel IDO1 inhibitors at the forefront of cancer immunotherapy: from compound screening to preclinical validation in pancreatic ductal adenocarcinoma and glioblastoma multiforme	Lo scopo principale di questo progetto è sviluppare una serie di inibitori IDO1 ben caratterizzati (i) come strumenti farmacologici per aiutare a comprendere l'utilità insieme ai limiti dell'inibizione IDO1 nel cancro; (ii) come nuovo approccio terapeutico per frenare la progressione dell'adenocarcinoma duttale pancreatico (PDAC) e del glioblastoma multiforme (GBM) da solo o, più probabilmente, in combinazione con altri inibitori del checkpoint.
Commercialization of catalytic enhancers targeting IDO1 for multiple sclerosis	ENHANCIDO valuterà la fattibilità commerciale e tecnica di nuove piccole molecole che inducono la tolleranza immunitaria come trattamenti superiori per la sclerosi multipla (SM). La Prof.ssa Ursula Grohmann ha sviluppato una serie di piccole molecole nuove, somministrate per via orale, efficaci e sicure che inducono la tolleranza immunitaria ad alterare il decorso precedentemente inesorabile della malattia. Queste molecole di alta qualità sono modulatori allosterici positivi (PAM) dell'enzima immunoregolatorio IDO1. I PAM della Prof.ssa Grohmann aumentano l'attività IDO1, riducono la gravità della malattia nei modelli murini di SM acuta e non mostrano effetti fuori bersaglio. All'interno di ENHANCIDO, valuteremo se i PAM IDO1 sono fattibili come trattamenti innovativi per il RRMS.
A new perspective for effective blockade of immunoregulatory IDO1 in cancer immunotherapy	Scopo del progetto è (i) chiarire il ruolo e gli aspetti molecolari della segnalazione IDO1 come nelle cellule immunitarie e tumorali; (ii) caratterizzare il profilo di inibitori catalitici IDO1 noti in termini di modulazione della segnalazione IDO1; (iii) indagare il potenziale immunoterapeutico degli inibitori della segnalazione IDO1.
Caratterizzazione funzionale di un nuovo sito allosterico della chinasi Src come bersaglio di farmaci antitumorali innovativi	Il progetto si propone di approfondire il meccanismo d'azione della spermidina (una poliamina biogena in grado di attivare la chinasi Src) e di valutare la sua attività biologica sulle principali vie di segnalazione mediate dalla Src nelle cellule tumorali.

Realizzazione di “organoidi” e “tumoroidi” da tessuti murini e tessuti neoplastici umani	Gli organoidi, colture cellulari tridimensionali (3D), si stanno affermando quale modello di malattia innovativo e più avanzato rispetto alle classiche colture cellulari <i>in vitro</i> (2D). Il progetto si configura come tipicamente interdisciplinare e traslazionale, consentendo il trasferimento di risultati ottenuti da modelli murini a “organoidi” e “tumoroidi” umani, ai fini della comprensione di processi cancerogenetici atti a ricercare fattori prognostici e predittivi di risposta alla terapia, con importante rilevanza traslazionale in campo oncologico. A tale scopo, lo studio si propone di ottenere il perfezionamento di organoidi da cellule staminali adulte murine, creare organoidi e tumoroidi umani, per lo studio di meccanismi di cancerogenesi, la caratterizzazione morfologica e immunofenotipica e lo studio di interazioni fra cellule tumorali e infiltrato linfocitario intratumorale indotto, volti all’individuazione di meccanismi di immunoescape tumorale e identificazione di nuovi potenziali bersagli per l’immunoterapia.
Validazione del sistema di conservazione con soluzione refrigerata “Histocold”	<p>“Histocold” è una soluzione preservante refrigerata recentemente commercializzata per il trasporto dei pezzi istologici dalla sala operatoria fino ai laboratori di Anatomia Patologica.</p> <p>I tessuti derivati da prelievi per patologie neoplastiche, infiammatorie, degenerative etc. rappresentano campioni biologici irripetibili, utilizzando i quali l’Anatomopatologo è tenuto a fornire una diagnosi basandosi su quadri morfologici e/o caratteristiche molecolari. Per garantire tale risultato, il tessuto in esame deve essere conservato e trasportato in maniera ottimale ai laboratori di Anatomia Patologica. Ad oggi il trasporto, del materiale biologico, viene fatto in formalina, che è il fissativo universalmente utilizzato e riconosciuto per questo scopo. Tuttavia, la formalina risponde ai criteri di classificazione come sostanza cancerogena e purtroppo attualmente, non sono ancora disponibili valide alternative ad essa come liquido per la raccolta e il trasporto dei campioni istologici. Lo studio si propone di fornire un’adeguata validazione della soluzione “Histocold” quale liquido di trasporto alternativo alla formalina per i pezzi istologici dalla sala operatoria fino ai laboratori di Anatomia Patologica, analizzando le caratteristiche di conservazione della morfologia, dell’antigenicità e della preservazione degli acidi nucleici di tali campioni tissutali.</p>
Development of a small-molecule therapy for PH1 based on the combined administration of B6 vitamers and pharmacological chaperones	Il progetto ha come scopo la sintesi e lo sviluppo di ligandi dell’alanina: gliossilato aminotransferasi che agiscono come chaperones farmacologici, cioè che siano in grado di promuovere il corretto ripiegamento di varianti dell’enzima associate ad Iperossaluria primaria di Tipo I
Understanding the pathomechanisms underlying PH3	L’obiettivo del progetto è la definizione dei meccanismi molecolari alla base dell’Iperossaluria primaria di Tipo III, mediante lo sviluppo di modelli cellulari con la tecnica CRISPR/Cas9 e di modelli animali. Il progetto è svolto in collaborazione con il Prof. Nicola Brunetti-Pierri del TIGEM di Napoli
Exploring the dual targeting of host and microbial sphingosine-1-phosphate lyase as antimicrobial strategy in cystic fibrosis	Il progetto si propone di individuare composti che agiscono da inibitori della sfingosina fosfato liasi, i quali siano in grado di migliorare il trattamento delle infezioni da funghi nei pazienti con fibrosi cistica. Tali molecole dovrebbero agire sia sul paziente, migliorandone la risposta immunitaria, che sul fungo, riducendone la vitalità.

AmBisome in the metagenomic era: a proof-of-concept study on the reciprocal interaction between antifungals and the host microbiota	Gli obiettivi del progetto AmBiMeta sono volti a definire il contributo del microbiota intestinale e delle vie aeree sull'attività antifungina di AmBisome nonché l'impatto sulla composizione microbica e metabolica di AmBisome. L'attività di AmBisome è anche valutata in relazione all'uso di antibiotici ad ampio spettro. Lo scopo è di identificare segnali microbici e/o metabolici che siano predittivi di una risposta ottimale ad AmBisome.
MicroTher: Drug Discovery from the Microbiota	MicroTher valuterà la fattibilità commerciale del composto postbiotico recentemente identificato, 3-IAld, per il trattamento della sindrome metabolica e dell'infiammazione intestinale, entrambe responsabili dell'iperpermeabilità intestinale. Le attuali strategie di trattamento per queste malattie sono inefficaci, invasive, costose o associate a effetti collaterali.
Pharmacology and therapeutics of inhaled indoles, as aryl hydrocarbon receptor ligands, in cystic fibrosis	Combattere le infezioni e diminuire l'infiammazione cronica a livello polmonare sono interventi necessari nel paziente con fibrosi cistica. Per questo l'aumento della resistenza agli antibiotici nonché la tossicità legata alla somministrazione cronica dei farmaci anti-infiammatori possono rappresentare un serio problema. Questo progetto vuole portare un contributo nuovo in questa direzione. Infatti, proponiamo uno studio sulle proprietà anti-infiammatoria ed antimicrobica di un derivato indolico chiamato indolo-3-aldeide (3-IAld). Gli indoli sono sostanze endogene di derivazione microbica di cui sono note le proprietà antimicrobiche, non associate a resistenza, nonché regolatrici della funzionalità mucosale. Da qui il crescente interesse allo studio di tali sostanze, chiamate più generalmente "postbiotici", finalizzato ad un loro possibile utilizzo in ambito terapeutico, quali possibili sostituti di probiotici.
Host directed medicine in invasive fungal infection	Nonostante le nuove possibilità di trattamento e l'incremento di strumenti diagnostici, le infezioni fungine invasive sono ancora associate una mortalità e una morbilità estremamente elevate. Gli esperti ritengono che sia necessario un approccio diretto sull'ospite per superare questo problema. Il Consorzio del progetto HDM-FUN propone un approccio transdisciplinare per identificare i fattori ospite-patogeno necessari per interventi medici diretti.
Exploiting the mast cells plasticity for predictive signatures of Candida albicans commensalism vs pathogenicity in celiac disease	La celiachia è una malattia immuno-mediata risultante da un'interazione tra dieta, genoma e immunità. Mentre molti pazienti rispondono a una dieta priva di glutine con la risoluzione dei sintomi, un numero considerevole di individui ha problemi continui con conseguenze potenzialmente gravi. Candida albicans è un commensale fungino dell'intestino umano spesso implicato in malattie infiammatorie intestinali ed è stato segnalato che Candida può innescare lo sviluppo della malattia attraverso il coinvolgimento di mastociti. Lo studio è volto a capire l'importanza dell'interazione Candida/mastociti nella celiachia.
Ritmo circadiano e infezioni: studio della regolazione circadiana di virulenza e metabolismo nei funghi	Il progetto "Ritmo circadiano e infezioni: studio della regolazione circadiana di virulenza e metabolismo nei funghi" si occupa di definire se e come i ritmi circadiani funzionano a livello molecolare in specie microbiche come A. fumigatus e C. albicans, e l'impatto che questa regolazione può avere sia nella virulenza del fungo che nella risposta immunitaria dell'ospite, agendo attraverso una modulazione del metabolismo del triptofano e dell'enzima IDO.

Effetti acuti di agenti chemioterapici sulla regolazione di cellule del Sertoli di suino prepubere

L'infertilità che si riscontra in età adulta conseguente ai trattamenti chemioterapici in età prepubere è dovuta ad alterazione della spermatogenesi e della funzione endocrina del testicolo. Le cellule di Sertoli (SC), ritenute fino a pochi anni fa delle mere cellule di sostegno per le cellule spermatogeniche, sono oggi considerate il direttore d'orchestra della spermatogenesi. Dato che nel nostro laboratorio abbiamo già messo a punto il metodo per isolare e purificare le SC da testicoli di suino prepubere, l'obiettivo principale sarà valutare gli effetti tossici acuti di molecole chemioterapiche sull'espressione di geni specifici della funzionalità della SC (AMH, Inibina B, GDNF) su colture di SC di suino prepubere, sottoposte al trattamento con concentrazioni crescenti di Cisplatino, Doxorubicina e 4-Hydroperoxycyclophosphamide (40HP) (metabolita attivo della ciclofosfamida) a concentrazioni pari a quelle rilevate nel siero di pazienti sottoposti al trattamento chemioterapico (Crom, 1981; Urien & Lokiec, 2004). La novità dello studio sta nel fatto che in letteratura non esistono dati relativi agli effetti del trattamento con chemioterapici su cellule di Sertoli di suino. In prospettiva, si potrebbero aprire studi simili anche nell'uomo con la possibilità di terapie conservative (nel caso del prepubere, sono attualmente impossibili per l'assenza di spermatozoi da crioconservare) o riparative mirate verso le SC.

Evaluation of the oral probiotics/postbiotics combination therapy able to reestablish the mucosal integrity in induced oral mucositis

Studi recenti hanno dimostrato che il microbiota orale e intestinale potrebbe essere rilevante per il trattamento della mucosite, ma non è stato identificato alcun chiaro modello animale e nessuna singola formulazione probiotica è emersa da studi clinici sull'uomo. In questo progetto, verranno identificati i meccanismi critici che rispondono ai batteri commensali, che fanno parte del microbiota umano e alle molecole metaboliche derivate dal microbioma o "postbiotici", esplorando una nuova via immunitaria dei mammiferi mediata dai recettori xenobiotici. Verrà definita la combinazione probiotica responsabile del mantenimento di una naturale omeostasi tra i patogeni opportunisti e l'ospite sfruttando un potente modello murino standardizzato di mucosite orale indotta da chemioterapici

Cannabis Sativa Light e interazioni biologiche con popolazioni cellulari del cavo orale

L'assunzione di sostanze stupefacenti rappresenta un problema sociale e sanitario sia per i loro potenziali effetti tossici che per le problematiche legate alla possibile dipendenza da assunzione continuativa. I principali componenti della Cannabis sono il Delta-9-tetraidrocannabinolo (THC), responsabile dell'effetto psicotropo, e il Cannabidiolo (CBD) esente da tale effetto. Concentrazioni inferiori allo 0,2% di THC identificano la variante Light della Cannabis Sativa. Obiettivo dello studio in corso in collaborazione con l'Odontoiatria sarà quello di chiarire l'effetto del CBD (C₂₁H₃₀O₂ e P.M. 314.5 Da) sulle cellule della mucosa orale non cancerose e su quelle tumorali, aumentando la conoscenza delle proprietà di tale molecola. A tal fine saranno utilizzati modelli cellulari del cavo orale non tumorali, quali cheratinociti e fibroblasti gengivali, e linee rappresentative di carcinoma della mucosa orale (carcinoma a cellule squamose TR146 e SCC-15), sottoponendole a trattamenti con CBD dose e tempo dipendenti e mimando in tal modo ciò che si presume avvenga in vivo nel cavo orale in seguito all'uso sporadico o continuativo della Cannabis. Il CBD utilizzato (EcoHemp, Rovigo) è sotto forma di cristalli disciolti in etanolo o oli. La somministrazione alle linee cellulari prevede l'utilizzo di una miscela composta da terreno e soluzione contenente i cristalli sciolti a diverse concentrazioni. Il trattamento con CBD sarà effettuato con dosi che vanno da 0,1 a 30 mM e per tempi compresi tra 1 giorno e una settimana. Le indagini comprenderanno l'analisi della vitalità cellulare attraverso un saggio colorimetrico (MTT); l'analisi della morfologia cellulare attraverso l'impiego del Microscopio Ottico a Contrasto di Fase e del Microscopio Elettronico a Scansione (SEM); la valutazione dell'apoptosi e del ciclo cellulare attraverso l'impiego della citofluorimetria; l'insorgenza di un possibile stato infiammatorio mediante valutazione dell'espressione di citochine e chemochine infiammatorie, come IL12, IL6 ma anche MCP1 e IL8. I risultati così ottenuti ci permetteranno di: 1) comprendere la relazione tra dose ed effetto a livello dei tessuti orali; 2) evidenziare eventuali alterazioni morfologiche e metaboliche che le diverse concentrazioni di CBD provocano in seguito al contatto ripetuto e prolungato con le cellule del cavo orale; 3) analizzare i potenziali effetti terapeutici e le possibili ripercussioni cliniche del CBD sulle patologie oncologiche del cavo orale; 4) identificare i possibili livelli soglia di concentrazioni di sicurezza biologica.

Ruolo dello stress glicativo nello sviluppo di metastasi ossee nel cancro della prostata

Il carcinoma prostatico (CaP) a stadio avanzato conduce a metastasi ossee (osteotropismo) nel 90% dei pazienti. Sebbene sia ormai certo che la natura metastatica del CaP sia prevalentemente legata ad alterazioni nella funzionalità degli osteoblasti, i meccanismi alla base di questo osteotropismo sarebbero largamente favoriti dalle complesse e dinamiche interazioni esistenti tra le cellule tumorali prostatiche e il microambiente osseo, attraverso il rilascio di fattori chemiotattici, angiogenici, di adesione e di crescita. Il metilgliosale (MG), un dicarbonile altamente reattivo derivato dai processi metabolici, costituisce uno dei più potenti precursori dei prodotti finali di glicazione avanzata (AGEs), il cui accumulo intracellulare genera stress glicativo. Gli addotti dicarbonilici (AGEs) derivati dal MG esercitano complessi effetti pleiotropici su molti processi cellulari sia normali sia patologici, come la modulazione dell'attività e della stabilità biologica delle proteine e la generazione di stress ossidativo. Il presente lavoro di ricerca si pone l'obiettivo di valutare in vitro se, e attraverso quale meccanismo, lo stress glicativo dipendente da MG è coinvolto nel processo di formazione delle metastasi ossee nel CaP. Il raggiungimento di tale obiettivo potrà aprire nuove possibilità di ricerca per studi in vivo nello stesso ambito con l'intento generale di migliorare gli interventi terapeutici e ridurre la morbilità e la mortalità associati a questo stadio ad esito infausto della malattia. Lo studio in vitro verrà condotto utilizzando la linea cellulare PC3 di CaP derivante da metastasi ossee e colture primarie di osteoblasti cresciute. In seguito al trattamento di 6 e 24 ore, verrà effettuata una valutazione della vitalità mediante saggio MTT e conta cellulare, della lisi per estrazione delle proteine totali e successiva loro determinazione quantitativa, della lisi per estrazione dell'RNA totale, successiva retro-trascrizione e per valutare l'espressione di specifici messaggeri attraverso Real-Time PCR in particolare di geni come RAGE, Glo1, marcatori specifici del CaP (PSA and PSMA), marcatori specifici della funzionalità degli osteoblasti (fosfatasi alcalina, RUNX2, RANKL, BMP e osteopontina), marcatori di EMT (vimentin, α -SMA) e i pathway di segnalazione dipendenti da TGF- β 1 e/o β -catenina, tipicamente coinvolti nella induzione di EMT. Inoltre, i campioni verranno sottoposti ad analisi per la determinazione, mediante saggio ELISA e/o WB, dei livelli di MG-H1, il maggiore AGE di derivazione del MG. Successivamente, per dimostrare un possibile ruolo causativo dello stress glicativo nell'induzione delle alterazioni ossee possibilmente osservabili, le valutazioni di cui sopra verranno eseguite nei lisati o mezzi di coltura di osteoblasti pre-trattati o meno con lo specifico agente di rimozione del MG (amminoguanidina, AG) e/o sottoposti a silenziamento e/o over-espressione della Glo1.

Ruolo delle cellule microgliali nell'invecchiamento fisiologico del sistema nervoso centrale

L'invecchiamento è caratterizzato dal decadimento delle prestazioni fisiche, ma soprattutto da compromissione delle capacità cognitive di ogni individuo. Sebbene non esista un accordo sui meccanismi che causano ciò, la neuroinfiammazione sembra essere una delle principali cause dell'invecchiamento cognitivo. Questo alterato profilo infiammatorio del cervello è collegato ad alterazioni funzionali della microglia, l'elemento immunocompetente del SNC. In effetti, molti studi dimostrano che la microglia nel cervello umano subisce fenomeni di senescenza cellulare durante l'invecchiamento e questo limita la capacità della microglia di funzionare in maniera corretta. In altre parole, il progressivo stato infiammatorio del cervello e la senescenza microgliale che si verificano durante l'invecchiamento sono probabilmente due eventi correlati. Valutare lo stato di attivazione microgliale e indurre fenotipi antinfiammatori può quindi essere di interesse per prevenire e rallentare il declino cognitivo. Molti fattori sono comunque coinvolti nel determinare il fenotipo microgliale. L'attivazione pro-infiammatoria delle cellule microgliali che si verifica con l'invecchiamento provoca la distruzione delle relazioni con altri tipi di cellule, come i neuroni e tra i segnali necessari per mantenere le corrette relazioni neurone-microglia, gli assi TREM2-DAP12 e CX3CL1-CX3CR1 sono determinanti. L'obiettivo di questo progetto è rivolto a chiarire il ruolo di queste vie di segnalazione nella senescenza microgliale e nel rapporto microglia/neuroni con particolare riferimento alle proprietà antiinfiammatorie della vitamina D e al suo eventuale ruolo regolatorio verso i suddetti assi di segnalazione.

<p>Decoding the cross-talk between immune metabolism and the environmental sensor Aryl hydrocarbon receptor (AHR), for novel immunotherapeutic strategies against inflammatory and tumor diseases</p>	<p>Fattori ambientali, nutrienti alimentari, inquinamento, sono sempre più riconosciuti per essere coinvolti nella regolazione dell'omeostasi immunitaria. In tale contesto, un numero crescente di evidenze sperimentali ha messo in evidenza come il recettore degli idrocarburi arilici (AhR), un recettore attivato da ligando, rappresenti uno dei nodi centrali della rete di comunicazione tra l'ambiente e il sistema immunitario. L'obiettivo principale di questo progetto è quello di svelare nuovi meccanismi dipendenti da AhR, che regolano i processi immunitari, in risposta a specifici ligandi prototipo quali ambientali, metaboliti della dieta o prodotti dal microbiota per poi associarli a specifiche funzioni delle DCs.</p>
<p>Tackling Interleukin 4 Induced 1, IL4i1, as a novel target enzyme for tumor immunotherapy</p>	<p>Sebbene il sistema immunitario possa riconoscere gli antigeni tumorali e uccidere le cellule tumorali in vitro, il riconoscimento dell'antigene tumorale da solo non è sufficiente per eradicare i tumori in vivo. Recenti studi hanno identificato un nuovo enzima immunoregolatorio coinvolto nella degradazione di amminoacidi aromatici essenziali (fenilalanina, tirosina e triptofano), definito l'interleukin 4 (IL-4)-inducibile 1 (IL4i1). L'obiettivo principale di questo progetto è identificare il ruolo immunoregolatorio dell'enzima IL4i1 nell'immunoterapia antitumorale. Inoltre, questo progetto si propone di identificare il ruolo di questo enzima in specifiche cellule del sistema immunitario quali le cellule dendritiche ed i macrofagi.</p>
<p>Dissecting dendritic cell subsets as key to installing tolerance to FVIII in hemophilia A</p>	<p>L'emofilia A è una malattia ereditaria causata da un fattore VIII della coagulazione funzionale assente o carente (FVIII). La disponibilità di concentrati di fattori di alta qualità ha notevolmente contribuito a migliorare la qualità della vita e ridurre la morbilità nella comunità dell'emofilia nell'ultimo quarto di secolo. Tuttavia, una delle complicazioni cliniche più impegnative per le persone con emofilia rimane lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti contro il FVIII, che rende inefficace la terapia sostitutiva. In questo progetto, intendiamo testare sperimentalmente l'ipotesi che sottopopolazioni specializzate di cellule dendritiche, che producono derivati del triptofano, possano essere necessarie per l'induzione di tolleranza al FVIII nell'emofilia.</p>
<p>Study of NR2F6 in Immune responses</p>	<p>Recenti risultati hanno messo in evidenza la possibilità che NR2F6 possa essere un nuovo regolatore di checkpoint immunitari in specifici tipi di cellule immunitarie, inclusi i linfociti T e le cellule mieloidi. L'obiettivo di questo studio è identificare il ruolo del recettore nucleare NR2F6 nella regolazione delle risposte immunitarie ed in particolare nei processi di immunità e tolleranza.</p>
<p>Targeting cellular prion protein in multiple sclerosis</p>	<p>Studi crescenti suggeriscono che la proteina prionica cellulare (PrPC) partecipi alla regolazione dell'immunità cellulare e svolga un ruolo regolatore nell'omeostasi della mielina. Pertanto, in questo progetto miriamo a decifrare i meccanismi immunologici che coinvolgono la modulazione farmacologica di PrPC attraverso l'uso di modelli preclinici di sclerosi multipla. Un altro obiettivo è rappresentato dall'ottimizzazione chimica della struttura di molecole scaffold capaci di interagire con PrPC per ottenere proprietà farmacologiche migliori.</p>
<p>Biomarkers of immune response to gene transfer</p>	<p>L'immunità sia preesistente che indotta al momento della somministrazione contro i vettori virali per la terapia genica quali quelli adenovirali (AAV) rappresenta una delle barriere immunologiche nella terapia genica. L'obiettivo principale di questo studio è svelare i pathways immunologici coinvolti nello sviluppo della tolleranza ai vettori rAAV nella terapia genica. Questi studi potrebbero portare alla scoperta di biomarcatori di successo / fallimento della terapia genica e cosa più importante, alla generazione di nuovi approcci terapeutici per modulare il sistema immunitario durante tale trattamento.</p>

Identificazione del ruolo di HOPS nell'immunità antitumorale mediata dalle cellule dendritiche

HOPS (Hepatocyte Odd Protein Shuttling), è una proteina nucleo-citoplasmatica che contribuisce al controllo della proliferazione cellulare regolando la sintesi proteica. Nonostante HOPS sia stato identificato per la prima volta nelle cellule dendritiche la sua funzione in queste cellule ancora non è stata chiarita. Pertanto, l'obiettivo del presente progetto è quello di studiare la funzione di HOPS nelle cellule dendritiche e come la sua assenza possa condizionare la loro attività antitumorale.