

Titolo del progetto: The D-Rhythm. Il ruolo della vitamina D e delle alterazioni del ritmo circadiano nelle malattie neurodegenerative: uno studio clinico e biologico sulle malattie di Parkinson e Alzheimer.

Principal Investigator: Dott. Massimo Marano, Unità di Neurologia, Neurofisiologia e Neurobiologia e di “Endocrinologia” dell’Università Campus Bio-Medico di Roma e

Co-Investigatore: Dott. Andrea Palermo, Unità di Endocrinologia, Università Campus Bio-Medico di Roma; Dott.ssa Jessica Rosati, Unità di “Riprogrammazione Cellulare”, Istituto CSS-Mendel di Roma, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo

Abstract

Le malattie neurodegenerative sono un gruppo di malattie eterogenee che colpiscono prevalentemente la popolazione anziana e conducono al deterioramento delle funzioni cognitive (come attenzione e memoria) e motorie.

Tutte le malattie neurodegenerative sono accumulate dal peggioramento dei sintomi nel tempo, a causa di processi che non sono stati ancora ben decifrati. Probabilmente diversi fattori ambientali causano l’insorgenza biologica del disturbo a seguito di un’interazione con il profilo genetico del soggetto. Questi elementi ed altri poi saranno responsabili del mantenimento e della progressione del danno e del manifestarsi dei sintomi. Non essendo ben nota le cause, non esistono cure.

La malattia di Alzheimer e quella di Parkinson sono i capostipiti di questo gruppo di malattie, in quanto più frequenti e storicamente più studiate. La prevalenza della malattia di Parkinson, attualmente riscontrata in circa 2% dei soggetti sopra i 60 anni, potrebbe oltretutto raggiungere e superare quella della malattia Alzheimer. Allo stato attuale infatti quest’ultima è altamente frequente con una prevalenza che si attesta intorno al 4% dei soggetti nello stesso range d’età. Tra i fattori capaci di influenzare l’esordio e la progressione di queste malattie, la qualità del sonno e le caratteristiche del ritmo circadiano rivestono un ruolo rilevante, seppur non sia del tutto noto il motivo biologico. Le alterazioni dello stato di veglia e del sonno sembrano infatti associate ad un peggiore fenotipo (insieme delle manifestazioni cliniche) di malattia, in un rapporto indipendente reciproco. Entrambi sembrano rivestire un ruolo importante in fattori quali la regolazione nello sviluppo e mantenimento neuronale, la regolazione dei ritmi cerebrali, di sistemi affini come quello autonomo (regolatore della funzione cardiovascolare ed intestinale, tra le altre) e di alcuni concettualmente più distanti come quello immunitario.

Le alterazioni del metabolismo della vitamina D sono anch’esse altamente frequenti nella popolazione anziana generale. Il metabolismo di questa vitamina risente di diversi fattori ambientali, come la supplementazione della stessa con la dieta, l’esposizione della pelle alla luce solare e lo stato del sistema osteomuscolare. Carenze di vitamina D sembrano contraddistinguere le malattie degenerative cerebrali nonostante non sia ben chiaro se tale alterazione possa rappresentare un epifenomeno della malattia neurologica o una delle possibili cause.

Recenti tecniche di biologia molecolare hanno permesso di poter ricreare modelli affidabili di tessuto cerebrale ottenuto da pazienti affetti da malattie neurodegenerative; è infatti possibile, tramite il prelievo di un campione di cute contenente lo strato basale del derma (ricco in fibroblasti), riprogrammare cellule già parzialmente differenziate a cellule staminali pluripotenti

(o *induced pluripotent stem cells, iPSCs*). Le *iPSCs* possono a loro volta essere indirizzate verso la formazione di tessuti nervosi completi e funzionanti “in provetta”, le cosiddette neurosfere. La possibilità di studiare le neurosfere ottenute da pazienti affetti da malattia di Parkinson o di Alzheimer rappresenta l’occasione unica di studiare il modello più affidabile del tessuto nervoso di un paziente senza prelevare lo stesso in maniera invasiva. In tal modo è possibile riprodurre condizioni ambientali intorno al “piccolo cervello” e vedere la risposta dello stesso come modello affidabile del comportamento biologico cerebrale del paziente qualora fosse esposto a condizioni simili.

L’obiettivo del presente studio, coordinato dall’Unità di Neurologia, Neurofisiologia e Neurobiologia e di Endocrinologia dell’Università Campus Bio-Medico di Roma e l’Unità di “riprogrammazione cellulare” dell’Istituto CSS-Mendel di Roma dell’IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, è quello di studiare le interazioni tra le alterazioni del metabolismo della vitamina D ed l’espressione dei geni responsabili della regolazione del ritmo circadiano studiato su neurosfere ottenute da pazienti affetti da malattia di Parkinson ed Alzheimer caratterizzate in fenotipo e genotipo. A questo si affiancherà un lavoro di indagine clinica volto a studiare con valutazioni obiettive, scale cliniche ed esami strumentali, le medesime alterazioni e la loro influenza sul fenotipo clinico delle malattie su soggetti portatori delle stesse.

Questo studio porterà alla creazione di un modello mai studiato prima di malattia e potrà aprire un’ulteriore breccia nel muro che esiste tra la ricerca di base, la conferma clinica e la possibilità di trovare nuove vie terapeutiche nel campo delle malattie neurodegenerative.