****

**“PROGETTI DI GRUPPI DI RICERCA 2020”** A0375-2020-36751

**TITOLO:** “*Stimolazione dei circuiti cerebrali compensatori per il mantenimento della memoria in modelli preclinici della malattia di Alzheimer”*

POR FESR LAZIO 2014 – 2020

**ONIMO:** NeuroComp **CUP:** B85F20003280002

**PAROLE CHIAVE:** Malattia di Alzheimer, compensazione neurale, stimolazione cerebrale

**DATA INIZIO E FINE DEL PROGETTO:**15/04/2021-15/04/2023

**Finanziamento totale:** 149.205,00 €

**ODR Richiedente:** Università La Sapienza Dipartimento di Biologia e Biotecnologie BBCD

**Responsabile scientifico :** Prof. Andrea Mele

 **Finanziamento assegnato:** 76.398,00 €

**ODR Mandante:** Istituto di Farmacologia Traslazionale CNR

**Responsabile IFT**: Dr. Annabella Pignataro

 **Finanziamento a favore dell’IFT:** 72.807,00 €

**Personale da reclutare presso l’IFT:** due unità di personale per svolgere l’attività di ricerca.

**ABSTRACT:**

Tra i pazienti affetti da malattie neurodegenerative, alcuni individui mostrano la capacità paradossale di mantenere una memoria intatta attivando reti neurali alternative alle reti neurali canoniche dove si manifestano i primi segni di degenerazione. Questo fenomeno, indicato come “compensazione neurale” è stato a lungo considerato come una prerogativa del cervello umano. L’unità IFT ha recentemente fornito le prime evidenze di compensazione neurale in un modello murino della malattia di Alzheimer mostrando che i topi Tg2576 portatori del gene mutato della proteina precursore della proteina amiloide (APP: Amyloid Precursor Protein) mantenevano una memoria intatta senza attivare l'ippocampo come i topi wild-type, ma sovra-attivando l'amigdala.

In linea con tali evidenze, rilevanti dati preliminari ottenuti dall’unità Sapeinza indicano che nel modello murino, una forma di compensazione neuronale avviene non solo nella fase presintomatica dell’AD ma anche in condizioni wild-type. Tale fenomeno è caratterizzata dal reclutamento di aree cerebrali alternativi ai network di memoria canonici che, se propriamente stimolate inducono la formazione di una memoria più forte e duratura.

Questi dati dimostrano che alterazioni molecolari e adattamenti compensatori avvengono nel cervello prima dello sviluppo dei disturbi cognitivi grazie all’attivazione di “circuiti aletrnativi”. Tali circuiti “alternativi” hanno due proprietà importanti: (i) sono attivati precocemente; (ii) sono meno deteriorati rispetto ai circuiti canonici. Potrebbero essere quindi considerati come siti di stimolazione in una prospettiva terapeutica volta a intervenire quando le prestazioni di memoria sono ancora intatta con l’obiettivo di prolungare la funzione compensatoria dei circuiti alternativi (integri) piuttosto che restaurare i circuiti canonici (deteriorati).



**OBIETTIVI:**

L’obiettivo generale del progetto è di identificare nuovi e specifici target cerebrali da stimolare tramite tecniche non invasive per prolungare l’efficienza dei circuiti compensatori per il mantenimento di uno stato cognitivamente asintomatico. Nello specifico sarà effettuata:

* Mappatura delle strutture compensatorie attivate nel modello murino di Alzheimer in fase pre-sintomatica e nei topi wild-type adulti in seguito all’esecuzione di task cognitivi
* Stimolazione circuiti compensatori nel nel modello murino di Alzheimer al fine di (i) ritardare l’isorgenza del deficit cognitivo in fase presintomatica e di (ii) recuperare i deficit comportamentali in fase sintomatica

**METODOLOGIE E TECNICHE DI INDAGINE:**

Le tecniche d’indagine proposte nel progetto prevedono l’utilizzo del modello murino di Alzheimer Tg2576 e di topi wild-type adulti. I task di memoria cui i topi saranno sottoposti sono il task di condizionamento avversivo al contesto, il task di condizionamento avversivo al suono ed il task di apprendimento massivo e distribuito.

.

Sarà eseguita un'analisi macroscopica dell'attivazione cerebrale utilizzando il proto oncogene c-fos per identificare le regioni attivate o ipo-attivate durante la formazione della memoria. La selezione delle regioni cerebrali canoniche e compensatorie sarà stabilita analizzando il rimodellamento sinaptico (cambiamenti della densità e del grado di maturazione delle spine dendritiche) indotto dall’apprendimento nelle singole regioni. La stimolazione dei circuiti cerebrali selezionati sarà effettuata attraverso tecniche di optogenetica e attraverso protocolli di stimolazione tDCS.