



Spoke 2 Neuroplasticità e connettività

Potenziale approccio terapeutico basato sull'interazione tra autofagia e ipoglicemia nella gestione della neurodegenerazione legata allo sviluppo e all'età

Keyword: neurodevelopmental disorders; neurodegenerative diseases; hypoglycemic-diet, autophagy, excitation/inhibition balance

OBIETTIVO DELL'ATTIVITÀ DI RICERCA

Obiettivo del progetto è stato quello di definire come la regolazione metabolica e la capacità degradativa della cellula neuronale impattino sull'equilibrio eccitazione/inibizione al fine di identificare nuovi approcci terapeutici per i disturbi del neurosviluppo e neurodegenerativi.

A tal fine si è identificato l'effetto di diete ipoglicemiche e di alterazioni del processo autofagico sull'attività neuronale in diversi modelli preclinici di patologie del neurosviluppo.

Queste evidenze pongono le basi per integrare gli studi metabolici e dei processi degradativi neuronali al fine di indagare l'influenza delle diete ipoglicemiche sull'autofagia e sviluppare nuovi approcci per malattie neurologiche.

PROBLEMA AFFRONTATO

L'equilibrio tra eccitazione e inibizione nel cervello è cruciale per il corretto funzionamento delle sue reti neurali; alterazioni di questo equilibrio possono portare a una varietà di disturbi neurologici, come l'epilessia o disturbi dello spettro autistico con compromissione delle funzioni comportamentali.

La regolazione metabolica tramite diete a basso indice glicemico e i processi cellulari come l'autofagia svolgono un ruolo importante nel controllo di questo equilibrio in quanto possono migliorare la trasmissione e plasticità sinaptica favorendo un corretto funzionamento del cervello.

A tal fine abbiamo identificato il ruolo neuroprotettivo dei processi autofagici e delle diete ipoglicemiche.

Autofagia e controllo dell'eccitabilità

L'autofagia è un insieme di processi fondamentali per l'omeostasi neuronale, poiché elimina le proteine danneggiate, gli organelli disfunzionali e gli aggregati tossici. Alterazioni nell'autofagia sono associate a malattie neurodegenerative (come il Parkinson, l'Alzheimer, la SLA, e l'Huntington) e a disturbi del neurosviluppo (come le epilessie genetiche). Il nostro gruppo ha evidenziato preclinici di epilessie del neurosviluppo con associata ipereccitabilità delle reti neurali.

Diete Ipoglicemiche e controllo dell'eccitabilità

Le diete a basso contenuto di glucosio, come la dieta chetogenica, sono state inizialmente utilizzate per trattare l'epilessia resistente ai farmaci data la loro capacità nel ridurre l'eccitabilità neuronale in quanto i corpi chetonici fungono da fonti energetiche alternative, stabilizzando l'attività sinaptica. Il nostro gruppo ha scoperto come le diete a basso indice glicemico oltre ad essere sostenibili, svolgono un controllo dipendente dal genere dovuto ad una interazione funzionale con fattori ormonali.

Applicazioni Terapeutiche

Oltre al controllo dell'eccitabilità le diete ipoglicemiche svolgono ruoli neuroprotettivi quali: (i) effetti anti-infiammatori; (ii) attivazione dell'autofagia; (iii) Miglioramento della funzione mitocondriale. Per tali ragioni, le strategie dietetiche ipoglicemiche sono in fase di esplorazione per il trattamento di malattie neurologiche quali: epilessia resistente ai farmaci (efficacia comprovata della dieta chetogenica); malattia di Alzheimer (neuroprotezione basata sui chetoni); Parkinson e Schlerosi Amiotrofica Laterale (riduzione dello stress ossidativo); Disturbi dello Spettro Autistico (potenziali benefici sinaptici e antinfiammatori). Inoltre, la diminuzione della efficienza del processo autofagico è un marcatore di invecchiamento e una delle ragioni della maggiore suscettibilità dei soggetti anziani a sviluppare malattie neurologiche neurodegenerative.

I risultati positivi ottenuti tramite regolazione del processo autofagico e diete ipoglicemiche suggeriscono una potenziale azione sinergica delle due strategie volta ad aumentare l'efficacia terapeutica. Pertanto, strategie metaboliche basate sul controllo del processo autofagico indotto da diete ipoglicemiche offrono promettenti possibilità per il controllo dell'eccitabilità e questo potrebbe essere applicato non solo per il trattamento dei disturbi del neurosviluppo, ma anche per malattie neurodegenerative.

VANTAGGI

1. Sviluppo di Nuovi Approcci Terapeutici

- Avanzamento delle terapie per i disturbi del neurosviluppo (epilessia, autismo) attraverso interventi metabolici.
- Trattamenti farmacologici mirati per le malattie neurodegenerative (Alzheimer, Parkinson, SLA) tramite il potenziamento dell'autofagia e la riduzione dell'accumulo di proteine tossiche.
- Terapie combinate che integrano approcci metabolici e farmacologici per migliorare i risultati nei pazienti.

2. Medicina Personalizzata e Nutrizione di Precisione

- Identificazione di biomarcatori per personalizzare gli interventi dietetici e farmacologici.
- Ottimizzazione delle diete chetogeniche e ipoglicemiche per popolazioni di pazienti specifiche.

3. Prevenzione e Invecchiamento Sano

- Riduzione del declino cognitivo e dei disturbi neurologici legati all'età attraverso la promozione di diete alimentari e stili di vita che agevolano i processi di sopravvivenza neuronale.
- Strategie per migliorare la funzione mitocondriale e ridurre lo stress ossidativo.

4. Innovazione nello Sviluppo di Farmaci e Nutraceutici

- Scoperta di nuove molecole che regolano l'autofagia e il metabolismo cerebrale.
- Creazione di integratori nutrizionali neuroprotettivi e alimenti funzionali.

5. Impatto Economico e Sanitario

- Riduzione dei costi sanitari diminuendo il carico delle malattie neurologiche croniche
- Miglioramento della qualità della vita per i pazienti con disturbi del neurosviluppo e neurodegenerativi.

In sintesi, questa ricerca apre la strada a terapie innovative, strategie preventive e soluzioni sanitarie personalizzate, con benefici significativi sia per gli individui che per i sistemi sanitari.



SETTORI DI APPLICAZIONE

I settori di applicazione potenziale per un prodotto sviluppato nel campo dell'autofagia e delle diete ipoglicemiche per il trattamento delle neuropatologie legate allo sviluppo e all'invecchiamento potrebbero includere:

1. Settore Farmaceutico e Biotecnologico

- Sviluppo di farmaci pro-autofagici per il trattamento delle malattie neurodegenerative (Alzheimer, Parkinson, SLA) e dei disturbi del neurosviluppo (epilessie genetiche, autismo).
- Sviluppo di nutraceutici e integratori che modulano l'autofagia e il metabolismo neuronale, come 2DG o precursori dei corpi chetonici.
- Terapie combinate che integrano farmaci con interventi nutrizionali per migliorare l'efficacia terapeutica.

2. Medicina di Precisione e Terapie Personalizzate

- Approcci dietetici personalizzati basati su biomarcatori metabolici per pazienti con epilessia, autismo o declino cognitivo.
- Test diagnostici per monitorare la regolazione dell'autofagia e l'efficacia delle diete ipoglicemiche nei pazienti.

3. Settore della Nutrizione

- Programmi nutrizionali per le malattie neurologiche in cliniche e ospedali specializzati.
- Diete chetogeniche terapeutiche per epilessia resistente ai farmaci e malattie neurodegenerative.
- Alimenti funzionali arricchiti con composti che promuovono l'autofagia e la neuroprotezione.

4. Ricerca e Sviluppo in Neuroscienze e Metabolismo

- Studi preclinici e clinici su strategie metaboliche per migliorare la funzione cerebrale.
- Tecnologie di screening per identificare nuovi composti che regolano l'autofagia e il metabolismo neuronale.

5. Settore del Benessere e Longevità

- Programmi di prevenzione dell'invecchiamento cerebrale basati sulla dieta e sulla regolazione dell'autofagia.
- Biohacking e ottimizzazione cognitiva attraverso protocolli dietetici mirati e integratori.

In sintesi, le applicazioni di questa ricerca vanno dalla terapia farmacologica alla nutrizione clinica e alla prevenzione dell'invecchiamento cerebrale, con potenziali impatti sulla sanità, sull'industria farmaceutica e sul benessere della popolazione.

UTENTI FINALI

Gli utenti potenziali di questo argomento di ricerca potrebbero includere:

1. Pazienti e Caregiver

- Pazienti pediatrici con disturbi neuroevolutivi (ad esempio, epilessie genetiche, autismo) che potrebbero beneficiare di interventi dietetici o metabolici.
- Pazienti con malattie neurodegenerative (ad esempio, Alzheimer, Parkinson, SLA) che cercano trattamenti alternativi o complementari.
- Soggetti anziani che cercano di prevenire o rallentare il declino cognitivo e altre condizioni neurologiche legate all'età.

2. Professionisti Sanitari

- Neurologi, geriatri e pediatri che trattano pazienti con malattie neurodegenerative e disturbi neuroevolutivi.

- Dietisti e nutrizionisti clinici che sviluppano interventi dietetici personalizzati per condizioni neurologiche.
- Farmacologi e clinici coinvolti nella prescrizione o nella ricerca di trattamenti farmacologici che mirano all'autofagia e al metabolismo cerebrale.

3. Aziende Farmaceutiche e Biotecnologiche

- Aziende farmaceutiche che sviluppano farmaci o nutraceutici mirati a migliorare l'autofagia o a colpire i percorsi metabolici coinvolti nelle malattie neurologiche.
- Aziende biotecnologiche focalizzate su terapie innovative per le malattie neurodegenerative e sulla modulazione del metabolismo cerebrale.

4. Ricercatori e Accademici

- Neuroscienziati, farmacologi e biologi che studiano la funzione cerebrale, le malattie neurodegenerative e i meccanismi molecolari dell'autofagia.
- Ricercatori sul metabolismo che investigano come gli interventi metabolici possano influenzare la salute neurologica.

Questi utenti potrebbero adottare i risultati di questa ricerca per migliorare i loro trattamenti, ottimizzare gli esiti dei pazienti e sviluppare prodotti o servizi innovativi.

RISULTATO FINALE DELL'ATTIVITÀ DI RICERCA

Gli utenti potenziali di questo argomento di ricerca potrebbero includere:

1. Pazienti e Caregiver

- Pazienti pediatrici con disturbi neuroevolutivi (ad esempio, epilessie genetiche, autismo) che potrebbero beneficiare di interventi dietetici o metabolici.
- Pazienti con malattie neurodegenerative (ad esempio, Alzheimer, Parkinson, SLA) che cercano trattamenti alternativi o complementari.
- Soggetti anziani che cercano di prevenire o rallentare il declino cognitivo e altre condizioni neurologiche legate all'età.

2. Professionisti Sanitari

- Neurologi, geriatri e pediatri che trattano pazienti con malattie neurodegenerative e disturbi neuroevolutivi.
- Dietisti e nutrizionisti clinici che sviluppano interventi dietetici personalizzati per condizioni neurologiche.
- Farmacologi e clinici coinvolti nella prescrizione o nella ricerca di trattamenti farmacologici che mirano all'autofagia e al metabolismo cerebrale.

3. Aziende Farmaceutiche e Biotecnologiche

- Aziende farmaceutiche che sviluppano farmaci o nutraceutici mirati a migliorare l'autofagia o a colpire i percorsi metabolici coinvolti nelle malattie neurologiche.
- Aziende biotecnologiche focalizzate su terapie innovative per le malattie neurodegenerative e sulla modulazione del metabolismo cerebrale.

4. Ricercatori e Accademici

- Neuroscienziati, farmacologi e biologi che studiano la funzione cerebrale, le malattie neurodegenerative e i meccanismi molecolari dell'autofagia.
- Ricercatori sul metabolismo che investigano come gli interventi metabolici possano influenzare la salute neurologica.

Questi utenti potrebbero adottare i risultati di questa ricerca per migliorare i loro trattamenti, ottimizzare gli esiti dei pazienti e sviluppare prodotti o servizi innovativi.

APPLICAZIONI NOTE / DEMO / CASI DI STUDIO/ REFERENZE

Parisi B, Esposito A, Castroflorio E, Bramini M, Pepe S, Marte A, Guarnieri FC, Valtorta F, Baldelli P, Benfenati F, Fassio A, Giovedì S.

Apache is a neuronal player in autophagy required for retrograde axonal transport of autophagosomes.

Cell Mol Life Sci. 2024 Oct 5;81(1):416. doi: 10.1007/s00018-024-05441-7. PMID: 39367928; PMCID: PMC11455771.

Esposito A, Pepe S, Cerullo MS, Cortese K, Semini HT, Giovedì S, Guerrini R, Benfenati F, Falace A, Fassio A.

ATP6V1A is required for synaptic rearrangements and plasticity in murine hippocampal neurons.

Acta Physiol (Oxf). 2024 Aug;240(8):e14186. doi: 10.1111/apha.14186. Epub 2024 Jun 5. PMID: 38837572.

Pepe S, Aprile D, Castroflorio E, Marte A, Giubbolini S, Hopestone S, Parsons A, Soares T, Benfenati F, Oliver PL, Fassio A.

TBC1D24 interacts with the v-ATPase and regulates intraorganellar pH in neurons.

iScience. 2024 Dec 1;28(1):111515. doi: 10.1016/j.isci.2024.111515. PMID: 39758816; PMCID: PMC11699390.

Michetti C, Ferrante D, Parisi B, Ciano L, Prestigio C, Casagrande S, Martinoia S, Terranova F, Millo E, Valente P, Giovedì S, Benfenati F, Baldelli P.

Low glycemic index diet restrains epileptogenesis in a gender-specific fashion.

Cell Mol Life Sci. 2023 Nov 10;80(12):356. doi: 10.1007/s00018-023-04988-1. PMID: 37947886; PMCID: PMC10638170.

Penzo C. et al.

The epilepsy gene TBC1D24 regulates intra-organellar pH homeostasis in neurons.

Poster presentation. Congresso società italiana di Fisiologia Roma Settembre 2024.

Fassio A. et al.

The epilepsy gene TBC1D24 regulates intraorganellar pH homeostasis in neurons ad synapse.

Oral presentation. XXIII Meeting of the FEPS & XLI Meeting of SECF (Granada, September 2024).

Valente PL: Fase regionale della quattordicesima edizione delle "Olimpiadi delle Neuroscienze",2025.

Caterina Michetti: Giornale Radio e TG3 Leonardo (2024) (2024)

VALORIZZAZIONI POSSIBILI

Partecipazione a festival scientifici, convegni di settore e eventi di divulgazione per le scuole e partecipazione a bandi competitivi per finanziamenti alla ricerca:

Caterina Michetti: Award per intervento congresso International Society of Neurochemistry (ISN) (New York 2025).

Caterina Michetti: Jerome Lejeune, Ministero della Salute Ricerca finalizzata,

Anna Fassio: intervento selezionato per la partecipazione al simposio "Dissecting brain network functions by multimodal optical tools". Società Italiana di Neuroscienze PISA 2025

Anna Fassio: presentazione simposio "v-ATPase from physiological role in neurosecretion to the pathophysiology of neurodevelopmental disorders" FENS 2026 Barcellona.

Pierluigi Valente: Fase regionale della quattordicesima edizione delle "Olimpiadi delle Neuroscienze", edizione 2026.



Progetti inviati per finanziamenti competitivi in qualità di PI o collaboratori:
Ricerca Finalizzati-Giovani Ricercatori 2024; ERDERA Joint Transnational Call 2025; JEROME LEJEUNE
research grant 2025.

IMMAGINI/SCHEDA TECNICA



RESPONSABILI SCIENTIFICI

Pietro Baldelli (DIMES-spoke 2)

Anna Fassio (DIMES-spoke 2)

Collaboratori: Silvia Giovedì (DIMES-spoke 1); Franco Onofri (DIMES-spoke 3); Caterina Michetti (DIMES) e
Pierluigi Valente (DIMES).



Finanziato
dall'Unione europea
NextGenerationEU



Ministero
dell'Università
e della Ricerca



Italiadomani
PIANO NAZIONALE
DI RIPRESA E RESILIENZA



MNESYS: A multiscale integrated approach to the study of the nervous system in health and disease
Partenariato Esteso per la tematica Neuroscienze e Neurofarmacologia PNRR Missione 4, Componente 2, Investimento 1.3

CONTATTI

Pietro Baldelli

<https://rubrica.unige.it/personale/VUZXltg>

Anna Fassio

<https://rubrica.unige.it/personale/VUZXWllq>

Mnesys è una grande rete collaborativa di ricerca sulle Neuroscienze e la Neurofarmacologia, concepita dall'Università degli Studi di Genova e partecipata da 25 partner pubblici e privati che vede impegnati oltre 500 ricercatori. L'università di Genova in qualità di Spoke Leader della tematica 6 ne coordina le singole attività di ricerca ma, attraverso i suoi ricercatori, è coinvolta in numerosi altri "rami di ricerca".

Il Settore valorizzazione della ricerca, trasferimento tecnologico e rapporti con le imprese è a disposizione di qualsiasi stakeholder per discutere eventuali collaborazioni:

trasferimentotecnologico@unige.it | Tel. 010 209.5922 | <https://spoke6mnesys.unige.it>