

Borsa di Studio finanziata da fondi PNRR ex D.M. 118 del 02/03/2023

**Missione 4,
componente 1,
linea di
investimento 4.1**

Dottorati PNRR

Tematica di Ricerca

La disfunzione del pathway delle chinurenine e disturbi mentali: identificazione di nuovi bersagli molecolari e strategie terapeutiche innovative per il trattamento della schizofrenia

English version

Kynurenine pathway dysfunction and mental disorders: identification of new molecular targets and innovative therapeutic strategies for schizophrenia therapy

Dottorato di Ricerca

ITALIANO: Scienze della Vita e Biotecnologie

ENGLISH: Life Sciences and Biotechnology

Tipologia di Impresa e mesi frequenza obbligatoria (se previsto)

Mesi frequenza obbligatoria all'estero

6

Obiettivi generali della ricerca

I disturbi mentali sono la principale causa di anni vissuti con disabilità in tutto il mondo. Tra questi, la schizofrenia (SZ) il cui "peso economico" è in aumento anche in Paesi in cui è facilitato l'accesso alle cure, il che è in linea con la scarsa efficacia dell'attuale terapia. Questo scenario è per lo più spiegato dalla 1) scarsa conoscenza dell'eziopatogenesi delle psicosi; 2) mancanza di marcatori biologici per l'identificazione di sottotipi clinicamente significativi; 3) adozione di approcci farmacologici non personalizzati. Diverse evidenze suggeriscono un ruolo causale dell'acido chinurenico (KYNA), un membro del pathway delle chinurenine (KP), nei disturbi cognitivi associati alla SZ e nello sviluppo di psicosi indotto dall'esposizione a derivati della cannabis durante il neurosviluppo. Tramite un approccio di ricerca multidisciplinare (metodiche biochimiche, neurochimiche, comportamentali), il progetto di ricerca mira a: 1) chiarire il ruolo del KP nell'eziopatogenesi della SZ e nello sviluppo di psicosi indotto dall'esposizione a derivati della cannabis durante il periodo prenatale e/o adolescenza; 2) identificare i metaboliti del KP come potenziali biomarcatori di patologia; 3) sviluppare innovative strategie terapeutiche. In particolare, avvalendosi anche di un esclusivo modello transgenico murino [topi knockout per il gene esprime l'enzima chinurenina 3 mono-ossigenasi (KMO), indirettamente coinvolto nella biosintesi di KYNA; topi $Kmo^{-/-}$], verrà valutato l'impatto dell'aumento dei livelli di KYNA nel periodo prenatale/adolescenza sulle funzioni cognitive, sulla trasmissione neurochimica e su altri parametri biochimici e comportamentali in età adulta. Inoltre, sarà valutato l'effetto del trattamento con inibitori della chinurenina aminotrasferasi di tipo II (KAT II), uno degli enzimi maggiormente coinvolti nella sintesi di KYNA, sulle disfunzioni cognitive e neurochimiche indotte dall'aumento dei livelli di KYNA nel periodo prenatale/adolescenza. Nell'insieme il progetto consentirà l'avanzamento delle conoscenze sui meccanismi correlati alle disfunzioni cognitive nella SZ e allo sviluppo di psicosi indotto dall'esposizione a derivati della cannabis durante il neurosviluppo e, possibilmente l'identificazione di strategie terapeutiche innovative. Si prevedono inoltre cicli di alta formazione relativamente alle principali tematiche oggetto della ricerca (che permetteranno di procedere con le attività mantenendo un adeguato livello di aggiornamento

scientifico. E' previsto un periodo all'estero, per complessivi 6 mesi, in un laboratorio ritenuto tra quelli di riferimento sulla ricerca inerente il KP.

English version

Mental disorders are the leading cause of years lived with disabilities worldwide. Among these, schizophrenia (SZ) whose "economic impact" is increasing even in Countries where access to treatment is facilitated, which is in line with the low efficacy of current therapy. This scenario is mostly explained by 1) poor knowledge of psychosis etiopathogenesis; 2) lack of biological markers for the identification of clinically significant subtypes; 3) non-personalized pharmacological approaches. Several data suggest a causative role of kynurenic acid (KYNA), a member of the kynurenine pathway (KP), in cognitive disorders associated with schizophrenia (SZ) or psychotic-like symptoms induced by early exposure to cannabis derivatives. Through a multidisciplinary research approach (biochemical, neurochemical, behavioral methods), the research project aims: 1) to clarify the role of KP in SZ etiopathogenesis and in psychotic-like symptoms induced by early exposure to cannabinoids; 2) to identify KP metabolites as potential pathology biomarkers; 3) to develop innovative therapeutic strategies. In particular, also by benefiting from an exclusive transgenic mouse model [knockout mice for the gene expressing the enzyme kynurenine 3 mono-oxygenase (KMO), indirectly involved in the biosynthesis of KYNA; $Kmo^{-/-}$] mice, the impact of increased KYNA levels in the prenatal period on cognitive functions, as well as on the levels of various neurotransmitters and other biochemical and behavioral parameters in adulthood, will be evaluated. Furthermore, the effect of treatment with kynurenine aminotransferase II (KAT II) inhibitors, the enzyme responsible of the majority of KYNA synthesis, on cognitive and neurochemical dysfunctions induced by high KYNA levels in the prenatal period will be evaluated. Overall, the project will allow the advancement of knowledge on the mechanisms related to cognitive dysfunctions in SZ and to psychotic-like symptoms induced by early exposure to cannabis derivatives. Furthermore, it will be possible to identify innovative therapeutic strategies. High-level training cycles are also envisaged relating to the main topics covered by the research (which will allow the activities to proceed while maintaining an adequate level of scientific updating. A 6 months period at an international laboratory considered among those of reference for research concerning the KP, is foreseen

Impatto in relazione a uno o più dei seguenti fattori: (i) miglioramento della sostenibilità ambientale; (ii) accelerazione di processi di trasformazione digitale; (iii) promozione dell'inclusione sociale

Con riferimento all'impatto della ricerca proposta in relazione al miglioramento della sostenibilità ambientale, questo progetto non prevede azioni dirette. Il progetto, tuttavia, adotterà una gestione della sperimentazione atta a contenere i consumi energetici (sperimentazioni in parallelo), e la produzione di rifiuti speciali/tossici (lettiere e materiale di origine animale, che saranno smaltiti in accordo con la normativa). Inoltre, sono previste sostituzioni di alcuni materiali tossici usati nelle procedure sperimentali (per fissazione di tessuti, per analisi biologiche, ecc.) riducendo l'impatto ambientale delle metodologie utilizzate.

English version

Concerning the impact of the proposed research in relation to the improvement of environmental sustainability, this project does not foresee direct actions. However, the project will adopt a research management aimed at containing energy consumption (experiments in parallel), and the production of special/toxic waste (litters and material of animal origin, which will be disposed of in accordance with the legislation). Furthermore, replacements of some toxic materials used in experimental procedures (for tissue fixation, for biological analyses, etc.) are envisaged, thus reducing the environmental impact of the experimental methodologies.