

***Titolo del progetto:***

***Role of Overweight and EBV Infection in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis: Metabolic Overwork as Key Mechanism Leading to Loss of Immune-Tolerance***

Responsabile	Prof. Marco Salvetti
Tipo (Progetto di Ateneo, Progetto Esterno competitivo/Non competitivo, Studio Clinico, Linea di ricerca)	Bando Prin 2022 - Decreto Direttoriale n. 104 del 02-02-2022 Settore ERC LS4 "Physiology in Health, Disease and Ageing"
Enti Finanziatori	Ministero dell'Università e della Ricerca
Ambito di Ricerca	Neurologia
Durata	24 mesi
Inizio	18/09/2023
Fine	18/10/2025
Budget Totale	€ 81.000,00
Cofinanziamento	€ 39.439,00
Sede	Dipartimento di Neuroscienze Salute Mentale e Organi di Senso
Gruppo di Ricerca	Prof. Marco Salvetti Prof.ssa Mara Cirone
Partner di Progetto	Università degli Studi di Napoli Federico II Scuola Politecnica e delle Scienze di Base
Sintesi dell'attività di Ricerca	<p>Le prove epidemiologiche suggeriscono un'associazione tra sovrappeso/obesità, una storia di mononucleosi infettiva (IM) dovuta all'infezione primaria da virus di Epstein-Barr (EBV), alti anticorpi anti-antigene nucleare EBV (EBNA-1) e suscettibilità alle malattie autoimmuni, in particolare alla sclerosi multipla (SM). I meccanismi alla base di questa associazione sono solo in parte compresi e sembrano includere percorsi iperattivi di rilevamento di nutrienti/energia. Lo stato metabolico ha un ruolo centrale nel controllo dell'autotolleranza immunologica attraverso i nutrienti e l'accumulo di energia nel tessuto adiposo. Abbiamo precedentemente dimostrato che l'adipocitochina leptina favorisce le risposte pro-patogene nell'autoimmunità promuovendo uno switch T helper (Th)1/Th17 e inibendo al contempo la proliferazione delle cellule T regolatrici (Treg). Inoltre, prove sperimentali ed epidemiologiche suggeriscono che gli individui sovrappeso/obesi mostrano una maggiore frequenza di infezioni virali (ad es. EBV, influenza, ecc.)</p>



	<p>e/ouuna risposta immunitaria alterata contro questi patogeni rispetto ai soggetti magri. Sulla base di queste scoperte, ipotizziamo che il carico di lavoro metabolico, indotto dall'esposizione a un eccessivo apporto calorico giornaliero e a un sovraccarico nutrizionale insieme a una risposta immunitaria alterata all'EBV, possa agire come fattori ambientali dominanti congiunti che interrompono l'autotolleranza immunologica, portando a una maggiore frequenza di SM nelle società più ricche. Ipotizziamo che il superlavoro metabolico alteri la generazione e il mantenimento di reti di regolazione immunitaria, ponendo le basi per una risposta immuno-infiammatoria eccessiva che porta a un rischio aumentato di sviluppare infiammazione cronica e autoimmunità nei paesi più avanzati, industrializzati e ricchi. Meccanicisticamente, intendiamo analizzare come segnali di pressione metabolica come un eccesso di singoli nutrienti (lipidi, carboidrati, proteine) o leptina possano alterare la risposta immunitaria contro l'EBV e influenzare la generazione, l'omeostasi e la funzione delle cellule Treg. Utilizzando un approccio integrato "multi-OMICS" che includerà coorti di pazienti con SM e sofisticati modelli animali umanizzati esposti a diversi regimi dietetici, analizzeremo a livello molecolare come il carico di lavoro metabolico possa alterare l'attività delle cellule Treg e la risposta immunitaria contro l'EBV. Insieme, gli studi qui proposti affronteranno questioni rilevanti sull'immunobiologia delle cellule Treg umane, fornendo una giustificazione per nuove manipolazioni metaboliche in malattie autoimmuni come la SM.</p>
Altre Informazioni	
Link utili di approfondimento	