

Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR), Missione 4 “Istruzione e ricerca” – Componente 2 “Dalla ricerca all’impresa”, Investimento 1.3 “Partenariati estesi”

Iniziativa finanziata dall’Unione europea — NextGenerationEU.

A multiscale integrated approach to the study of the nervous system in health and disease (MNESYS)

Codice progetto MUR: **PE00000006** – CUP UNINA: **E63C22002170007**

Project title: Controllo neuronale della funzione di barriera intestinale

Tutor: Prof Gabriella Aviello

L'omeostasi intestinale è regolata dall'azione sinergica di molteplici meccanismi di difesa, quali la produzione di muco, l'integrità epiteliale, la tolleranza immunitaria e l'equilibrio redox¹. Negli ultimi decenni, diversi studi hanno stabilito l'esistenza di una comunicazione diretta tra il sistema nervoso enterico (SNE) situato nella parete intestinale e la mucosa. Questa interazione neuro-immunitaria è di fondamentale importanza per la salute dell'intero organismo²; infatti, associate ad un malfunzionamento del SNE si ricordano sia patologie intestinali che extra-intestinali, quali neuropatie monogeniche, disturbi del neurosviluppo e patologie neurodegenerative. Recenti studi di sequenziamento dell'RNA, effettuati su campioni di colon umano e murino, hanno identificato popolazioni distinte di neuroni enterici³. Tuttavia, la nostra comprensione del ruolo del SNE nella regolazione della funzione di barriera intestinale è incompleta a causa della natura e della localizzazione di questi neuroni. In un precedente studio abbiamo dimostrato che un alterato stato redox influisce negativamente sulla produzione di muco a livello intestinale⁴. Dati preliminari generati nei nostri laboratori suggeriscono che in un modello di disturbo del neurosviluppo, la barriera intestinale non è funzionale e che una ridotta produzione di muco sembra sia associata proprio ad uno stato redox alterato. Utilizzando un approccio multi-modello, proponiamo un progetto multidisciplinare che coinvolga neuroscienze, immunologia e farmacologia al fine di studiare il controllo neuronale dei meccanismi di difesa della mucosa intestinale e il ruolo dell'equilibrio redox nella comunicazione tra SNE e mucosa. Questo progetto beneficerà di collaborazioni consolidate con gruppi di ricerca in Irlanda e nel Regno Unito, grazie alle quali lo studente di dottorato riceverà ulteriore supporto nella ricerca e opportunità di formazione. La ricerca proposta in questo progetto ha il potenziale per rivelare un importante enigma nel controllo neuronale della funzione di barriera intestinale, e potrà identificare i meccanismi che regolano l'interazione neuro-immunitaria al fine di valutare nuovi approcci terapeutici per preservare o ristabilire l'omeostasi intestinale.

Referenze bibliografiche

1. Aviello G, Knaus UG. NADPH oxidases and ROS signaling in the gastrointestinal tract. *Mucosal Immunol.* 2018 Jul;11(4):1011-1023. doi: 10.1038/s41385-018-0021-8.
2. Wang H et al. Enteric neuroimmune interactions coordinate intestinal responses in health and disease. *Mucosal Immunol.* 2022 Jan;15(1):27-39. doi: 10.1038/s41385-021-00443-1.
3. Morarach K et al. Diversification of molecularly defined myenteric neuron classes revealed by single-cell RNA sequencing. *Nat Neurosci.* 2021 Jan;24(1):34-46. doi: 10.1038/s41593-020-00736-x.
4. Aviello G et al. Colitis susceptibility in mice with reactive oxygen species deficiency is mediated by mucus barrier and immune defense defects. *Mucosal Immunol.* 2019 Nov;12(6):1316-1326. doi: 10.1038/s41385-019-0205-x.