

**PROPOSTA PROGETTUALE**  
**DOTTORATO IN DOTTORATO IN SCIENZA DEL FARMACO**  
**CICLO XLI\***

**Tutor:** Giuseppina Mattace Raso

**Co-tutor:** Claudio Pirozzi

**TITOLO DEL PROGETTO**

Valutazione dell'effetto della PEA nelle malattie del sistema nervoso centrale: ruolo del microbiota intestinale come target farmacologico.

**Descrizione del progetto (max 300 parole)**

La palmitoiletanolamide (PEA) è una N-aciletanolammina endogena dotata di proprietà antinfiammatorie, analgesiche e neuroprotettive. Fisiologicamente prodotta in risposta a stress cellulare e presente in alimenti come tuorlo d'uovo e soia, la PEA è un integratore sicuro ed efficace per diverse patologie del sistema nervoso centrale (SNC) (1). Studi preclinici hanno evidenziato il suo potenziale terapeutico nei disturbi neuroevolutivi e neurodegenerativi, tra cui i disturbi dello spettro autistico (ASD) e la malattia di Parkinson (PD) (2,3). Sebbene siano stati proposti diversi meccanismi, principalmente correlati a processi immunitari e neuroinfiammatori, il ruolo del microbiota intestinale nel mediare gli effetti della PEA resta ancora poco esplorato.

Recenti evidenze indicano nelle vescicole extracellulari derivanti dal microbiota (mEVs) mediatori fondamentali della comunicazione intestino-cervello (4-6). Un tempo ritenute semplici vettori di scarto, le mEVs sono oggi riconosciute per la loro capacità di influenzare la funzione cerebrale e l'espressione genica, suggerendo un possibile ruolo nella patogenesi e nel trattamento dell'ASD.

Il primo obiettivo di questo progetto è indagare l'azione delle mEVs come possibili mediatori dell'interazione intestino-cervello nell'ASD, utilizzando un modello murino di attivazione immunitaria materna (MIA) indotta da esposizione prenatale al poly(I:C) (7-14). Lo studio valuterà se gli effetti protettivi della PEA siano mediati da variazioni nella distribuzione delle mEVs, analizzandone l'impatto su intestino, cervello e comportamento autistico-simile.

Il secondo obiettivo esplorerà l'effetto antidiscinetico della PEA nella PD, in un modello murino indotto da iniezione intrastriatale di 6-OHDA e dal trattamento con L-DOPA. Il progetto analizzerà se la PEA possa modulare il microbiota intestinale e i suoi metaboliti, migliorando l'assorbimento della L-DOPA e riducendo la gravità delle discinesie.

In sintesi, il progetto mira a identificare nuovi meccanismi microbiota-mediati alla base dell'azione della PEA, per sviluppare strategie innovative mirate all'asse intestino-cervello in ASD e PD.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Mattace Raso G et al. (2014). *Pharmacol Res*, 86, 32-41.
2. Cristiano C et al. (2018). *Brain Behav Immun*, 74, 166-175.
3. Avagliano C et al. (2016). *Pharmacol Res*, 113(Pt A):276-289.
4. Wei S et al. (2020). *J Cell Physiol*, 235, 4843.

5. Han EC et al. (2019). *FASEB J*, 33, 13412.
6. Lee KE et al. (2020). *Microbiome*, 8, 107.
7. Zuckerman L et al. (2003). *Neuropsychopharmacology*, 28, 1778–1789
8. Meyer U et al. (2011). *Expert Rev Neurother*, 11, 29–32
9. Meyer U et al. (2009). *Psychopharmacology (Berl)*, 206, 587–602
10. Meyer U et al. (2006). *Brain Behav Immun*, 20, 378–388
11. Talukdar PM et al. (2020). *Mol Neurobiol*, 57, 4345–4361
12. Reisinger SN et al. (2016). *Neurobiol Stress*, 4, 34–43
13. Ding S et al. (2019). *Behav Brain Funct*, 15, 1–10
14. Kreitz S et al. (2020). *Brain Behav Immun*, 83, 56–67
15. Jenner P et al. (2004). *Neurology*, 62:S47-S55.

## FONDI

MNESYS (PE0000006)—A Multiscale Integrated Approach to the Study of the Nervous System in Health and Disease (DN. 1553 11.10.2022).

\*Per il dottorato in *RNA Therapeutics and gene therapy* selezionare anche una delle seguenti aree tematiche):

- Mechanisms of Diseases and Drug Target Identification
- Design and Delivery of New Gene Therapy and RNA-Based Medicines
- Validation and Safety In Preclinical and Clinical Studies