

## Progetto di ricerca e piano di attività

**Progetto di ricerca:** Diabetes-associated systemic inflammation and Alzheimer disease progression from preclinical to clinical stage: from complex models to single cell level.

**Abstract:** Le evidenze scientifiche accumulate negli anni hanno dimostrato che una lunga fase preclinica precede la comparsa del sintomo “demenza” nella malattia di Alzheimer (AD). Questo ha aperto una nuova area di indagine, relativa a fattori che possono modificare la durata della fase che precede la conversione clinica verso la demenza. Fra questi, non solo fattori cerebrali, ma fattori sistemici che possono anticipare o accelerare la comparsa dei sintomi cognitivi. Tra questi, l’infiammazione cronica sembra essere un determinante chiave, come dimostrato dalle evidenze epidemiologiche dell’associazione fra sindrome metabolica (che comprende obesità, infiammazione sistemica e diabete) e malattia di Alzheimer. Il diabete di tipo 2, caratterizzato da uno stato infiammatorio modesto, ma persistente, raddoppia il rischio di AD e accelera il declino cognitivo, suggerendo un possibile legame meccanicistico tra iperglicemia, infiammazione periferica e disfunzione amiloide. Nonostante ciò, il rapporto tra mediatori infiammatori circolanti, neuroinfiammazione e alterato metabolismo dell’amiloide rimane poco compreso. Il progetto mira a chiarire come l’infiammazione periferica diabetica influenzi l’evoluzione dell’AD nelle fasi precliniche in modelli murini di comorbidità, allo scopo di identificare pathway molecolari chiave e nuovi potenziali target terapeutici.

### Ente finanziatore

Ministero della Ricerca, progetto PRIN 2022 SCORRIMENTO - D.D. 1401/2024 – Giardino Luciana – Titolo progetto “Diabetes-associated systemic inflammation and Alzheimer disease progression from preclinical to clinical stage: from complex models to single cell level” - Cod. progetto 2022L5WYZ7\_001 - CUP J53C24003290006

## **Piano di attività dell'incarico di ricerca.**

**Titolo:** Realizzazione e caratterizzazione dello sviluppo del diabete di tipo 1 e 2 nel topo Tg2576, e sua influenza sul declino cognitivo in età adulta.

### **Piano di attività.**

Il progetto esplora il ruolo dell'infiammazione sistemica associata al diabete come possibile fattore che anticipa o accelera la progressione dei sintomi clinici in un modello murino di malattia di Alzheimer, in particolare nelle fasi precliniche. Il diabete di tipo 2, è caratterizzato da una condizione di infiammazione cronica di basso grado, associata a insulino-resistenza e disfunzione delle cellule  $\beta$  pancreatiche. Tale stato infiammatorio sistemico può influenzare processi centrali quali neuroinfiammazione, metabolismo dell'amiloide, integrità della unità neurovascolare e vulnerabilità neuronale. Nel modello murino Tg2576, caratterizzato da progressivo accumulo intracellulare di APP/A $\beta$ , comparsa di declino cognitivo dai 6-7 mesi di età, e formazione di placche amiloidi extracellulari dai 9 mesi, l'induzione del diabete in età precoce rappresenta un paradigma ideale per comprendere se e come l'iperglicemia e l'infiammazione periferica possano modulare l'insorgenza e la severità dei sintomi cognitivi e della patologia amiloide. Le attività dell'incarico si collocano nel Task 1.2 del progetto PRIN, e porteranno alla caratterizzazione di un modello murino di comorbilità AD-diabete e alla raccolta dei dati fenotipici e cognitivi necessari per correlare la condizione sistemica diabetica con biomarcatori centrali e periferici.

### *Obiettivo generale.*

L'obiettivo generale dell'incarico è sviluppare, validare e caratterizzare modelli murini di diabete di tipo 1 e 2 nel topo transgenico Tg2576, allo scopo di valutare come l'iperglicemia cronica e l'infiammazione sistemica possano influire sulla progressione preclinica della malattia di Alzheimer, sul metabolismo dell'amiloide e sul declino cognitivo.

*Obiettivi specifici.* Obiettivi specifici, da raggiungere attraverso le attività di seguito descritte, sono i seguenti:

- (i) Messa a punto di un modello di diabete tipo 1 nei topi Tg2576 e wild-type mediante somministrazione di streptozotocina (STZ) secondo protocolli

consolidati, con monitoraggio della stabilità dell'iperglicemia nei giorni successivi all'induzione.

- (ii) Messa a punto di un modello di diabete tipo 2 nei topi Tg2576 e wild-type tramite somministrazione di dieta ad alto contenuto lipidico (HF diet).
- (iii) Monitoraggio dello sviluppo della iperglicemia con prelievi seriali capillari.
- (iv) Monitoraggio della performance cognitiva mediante test da scegliere fra Morris Water Maze, Spontaneous Locomotion, Y-Maze, Puzzle Box Test, Traffic Cage, per la valutazione di apprendimento e memoria, di una funzione esecutiva (problema solving) e dei ritmi circadiani.
- (v) preparazione del dataset conforme ai principi ALCOA., analisi dei dati e loro integrazione.
- (vi) Partecipazione al sacrificio degli animali e alle attività di biobanking, includendo la raccolta di sangue, tessuti cerebrali e campioni periferici necessari per le successive analisi molecolari, istologiche e proteomiche previste nelle Task 1 e 2 del PRIN.

**Durata:** 12 mesi