



ALLEGATO 1 – PROGETTO DI RICERCA

Modulazione dell'attività piastrinica indotta da istoni circolanti, quali triggers della sepsi e target terapeutici

Gli istoni sono proteine nucleari cariche positivamente che possono essere rilasciate a livello extracellulare durante diversi meccanismi di danno cellulare, morte cellulare e come parte delle trappole extracellulari durante il meccanismo difensivo denominato "ETosi".

Precedenti risultati del nostro gruppo di ricerca hanno dimostrato che gli istoni circolanti possono promuovere l'attivazione di monociti e piastrine, oltre ad indurre l'aggregazione di queste ultime in un modello ex vivo di sangue intero. Questi processi biologici sono stati evidenziati nelle condizioni di sepsi e crescenti dimostrazioni sottolineano il ruolo cruciale degli istoni extracellulari nella sepsi, sia di origine batterica che virale. Infatti, è stato riscontrato che i pazienti con sepsi classica e virale presentano livelli aumentati di istoni circolanti, i cui valori aumentano all'aumentare della gravità della patologia.

È noto che gli istoni inducono l'aggregazione piastrinica, l'espressione del fattore V/Va e l'attività della protrombinasi, portando all'attivazione della trombina indipendentemente dalla via intrinseca della coagulazione. Gli istoni inibiscono anche l'attivazione della trombomodulina e della proteina C, riducendo così la risposta anticoagulante naturale.

È stato dimostrato che classi selezionate di glicosaminoglicani possono limitare gli effetti dannosi degli istoni liberi, principalmente attraverso l'interazione di cariche.

Su queste basi, il presente progetto di ricerca si propone di indagare il ruolo e l'impatto degli istoni circolanti sulla funzione piastrinica mediante aggregometria piastrinica, un test di laboratorio che misura la capacità delle piastrine di aggregarsi in risposta a vari agonisti/antagonisti. Questo test biochimico-clinico viene utilizzato anche in medicina di laboratorio per valutare la funzionalità piastrinica, spesso eseguito come test di screening per disturbi emorragici e per monitorare i farmaci antiplastrinici.

Il progetto si concentrerà sullo studio dei meccanismi attraverso i quali gli istoni circolanti attivano le piastrine, promuovono aggregazione piastrinica, determinando inoltre come diverse classi di farmaci anticoagulanti/antitrombotici (a base di glicosaminoglicani) possano agire quali trattamenti anti-istonici, limitando i danni istoni-correlati.

I risultati conseguiti con tali studi creeranno le basi per ulteriori studi traslazionali e preclinici sui modelli di sepsi virale e batterica.