

TITOLO: Leptomeningeal stem/progenitor cells: a novel cellular source for the treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis (PRIN 2009)

DATA INIZIO: 17/10/2011

DURATA: 24 mesi

DIPARTIMENTI CHE PARTECIPANO: Dipartimento di scienze Neurologiche, Neuropsicologiche, Morfologiche e Motorie

RESPONSABILE DEL PROGETTO: Bruno Bonetti

FINANZIAMENTI o FONDI DI RICERCA GESTITI DALL'ATENEO:

Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca

- IMPORTO TOTALE: 167.861 €

- TIPO: finanziamento MIUR

Università degli studi di Verona

- IMPORTO TOTALE: 71.941 €

- TIPO: cofinanziamento ateneo/ente

OBIETTIVI:

- 1° anno

- o WP1. Isolamento e caratterizzazione delle CSLe da meningi di topo adulto e valutazione del potenziale differenziativi in senso oligodendrogliale.
- o WP2. Valutazione della capacità delle CSLe di produrre in vitro fattori di crescita neurali e caratterizzazione delle molecole di adesione espresse dalle CSLe.
- o WP3. Studio di migrazione delle CSLe negli organi linfoidi e valutazione del loro potenziale anti-infiammatorio sia in vitro che ex-vivo.

- 2° anno

- o WP4. Valutazione degli effetti clinici e patologici nel modello di EAS indotto da MOG dopo trattamento con CSLe.
- o WP5. Analisi dell'effetto mielinizzante delle CSLe valutando sia la differenziazione oligodendrogliale in situ che la capacità di attivare i PO endogeni.
- o WP6. Studio della nicchia staminale negli animali EAS e valutazione del potenziale clinico delle CSLe isolate da topi EAS in modelli di trapianto autologo/singeno.

ABSTRACT: La sclerosi multipla (SM) è una patologia auto-immune del SNC caratterizzata da infiammazione, demielinizzazione e degenerazione assonale. Attualmente, i farmaci approvati, in grado di modificare l'andamento della SM risultano efficaci soprattutto nelle forme relapsing di SM, in quanto agiscono principalmente sopprimendo la risposta immunitaria. Nel tessuto neurale si può riscontrare uno spontaneo processo ripartivo mediato dall'attivazione di precursori degli oligodendrociti (PO), i quali, è stato dimostrato, dopo trapianto nelle aree demielinizzate del SNC, sono in grado di promuovere il processo di rimielinizzazione, differenziando in cellule che producono mielina. Questo fenomeno non è però sufficiente a sostenere un recupero funzionale stabile delle architetture del SNC nei pazienti SM ed il trattamento della componente neurodegenerativa, dell'insufficiente processo di rimielinizzazione e della perdita assonale e/o neurale in SM, è ancora lontano dall'essere messo a punto.

Le terapie cellulari possono rappresentare un promettente strumento nel trattamento dei disordini neurologici grazie alla loro capacità di modulare la risposta immunitaria e al loro effetto neuro-protettivo. Tra i tessuti da cui isolare cellule staminali adulte, recentemente è stato dimostrato dal nostro gruppo, che le leptomeningi contengono una popolazione di cellule/precursori staminali con spiccato potere differenziativi in senso neuronale, denominate Cellule Staminali da Leptomeningi (CSLe). Le leptomeningi risultano piuttosto accessibili tramite un intervento neurochirurgico minimamente invasivo. Il nostro gruppo ha dimostrato che le CSLe possono essere

isolate dalle leptomeningi di embrioni murini e da topi adulti ed indotte a differenziare in senso neuronale. Lo scopo principale di questo progetto è quello di caratterizzare il potenziale oligodendrogenetico delle CSLe umane e murine adulte ed il loro effetto terapeutico nel modello cronico di EAS, valutando variazioni cliniche ed istologiche in seguito ad iniezione sistemica seguendo sia un protocollo preventivo che terapeutico. In questi esperimenti verranno studiate migrazione e permanenza delle CSLe negli organi linfoidi e nel SNC ed i meccanismi molecolari mediati dalle cellule iniettate. Particolare attenzione sarà rivolta sia al loro potere differenziativo in senso oligodendrogliale una volta che raggiungono le lesioni EAS, che all'effetto trofico esercitato sui PO endogeni.

AREE DI RICERCA DEL PROGETTO: Area 06 Scienze Mediche