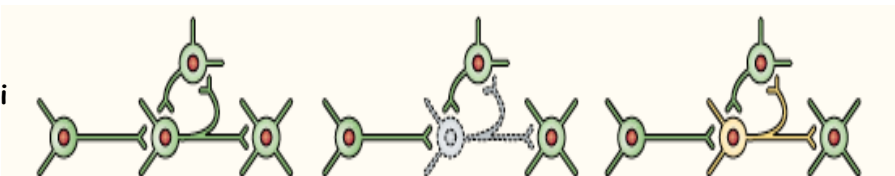


Le **Terapie di SOSTITUZIONE CELLULARE** si propongono come approccio elettivo per la cura di patologie che coinvolgono la degenerazione di specifiche popolazioni cellulari. L'idea alla base è che i fenotipi neuronali danneggiati dalla patologia (e le loro connessioni) possano essere sostituiti tramite trapianto di cellule sane, i cui effetti benefici all'interno del circuito ospite si realizzerebbero anche grazie al supporto trofico da esse fornito.

Degenerazione selettiva: (HD, SCAs)

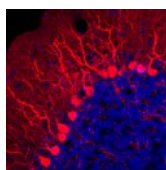
- Sostituzione dei fenotipi danneggiati
- Ristabilimento delle connessioni afferenti/efferenti



(Rossi e Cattaneo, 2004)

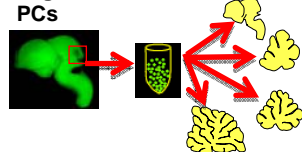
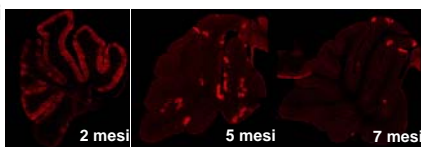
Attraverso i nostri esperimenti cerchiamo di mettere a punto strategie di sostituzione cellulare per la cura di malattie degenerative a carico di due sistemi:

Il Cervelletto



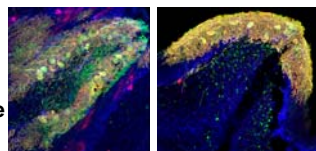
Alcune forme di **atassia spino-cerebellare (SCA)** sono caratterizzate dalla perdita progressiva delle cellule di Purkinje (PCs), i neuroni di proiezione della corteccia cerebellare.

Disponiamo di diversi modelli murini di atassia cerebellare, che evidenziano una progressiva e massiccia degenerazione delle PCs

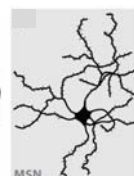
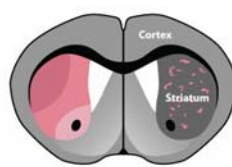


Trapiantiamo progenitori embrionali sani di cellule di PCs in cervelletti atassici a diverse età di sviluppo

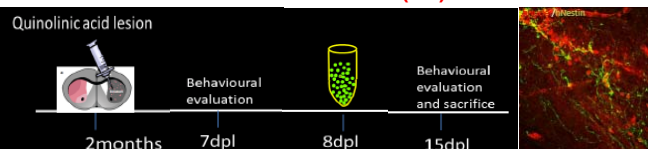
Attraverso analisi morfologiche, immunohistochemiche e comportamentali indaghiamo le proprietà delle cellule trapiantate nell'ambiente mutante



Lo Striato



I neuroni spinosi di taglia media (MSNs) del corpo striato rappresentano il target primario della degenerazione del **morbo di Huntington (HD)**



Analizziamo il potenziale differenziativo di una linea di cellule staminali embrionali umane (H9) dopo trapianto in modelli animali di HD ottenuti sperimentalmente mediante iniezione di acido chinolinico nello striato



Attraverso specifici training motori valutiamo l'effetto del trapianto sull'insorgenza e la progressione dei sintomi della malattia

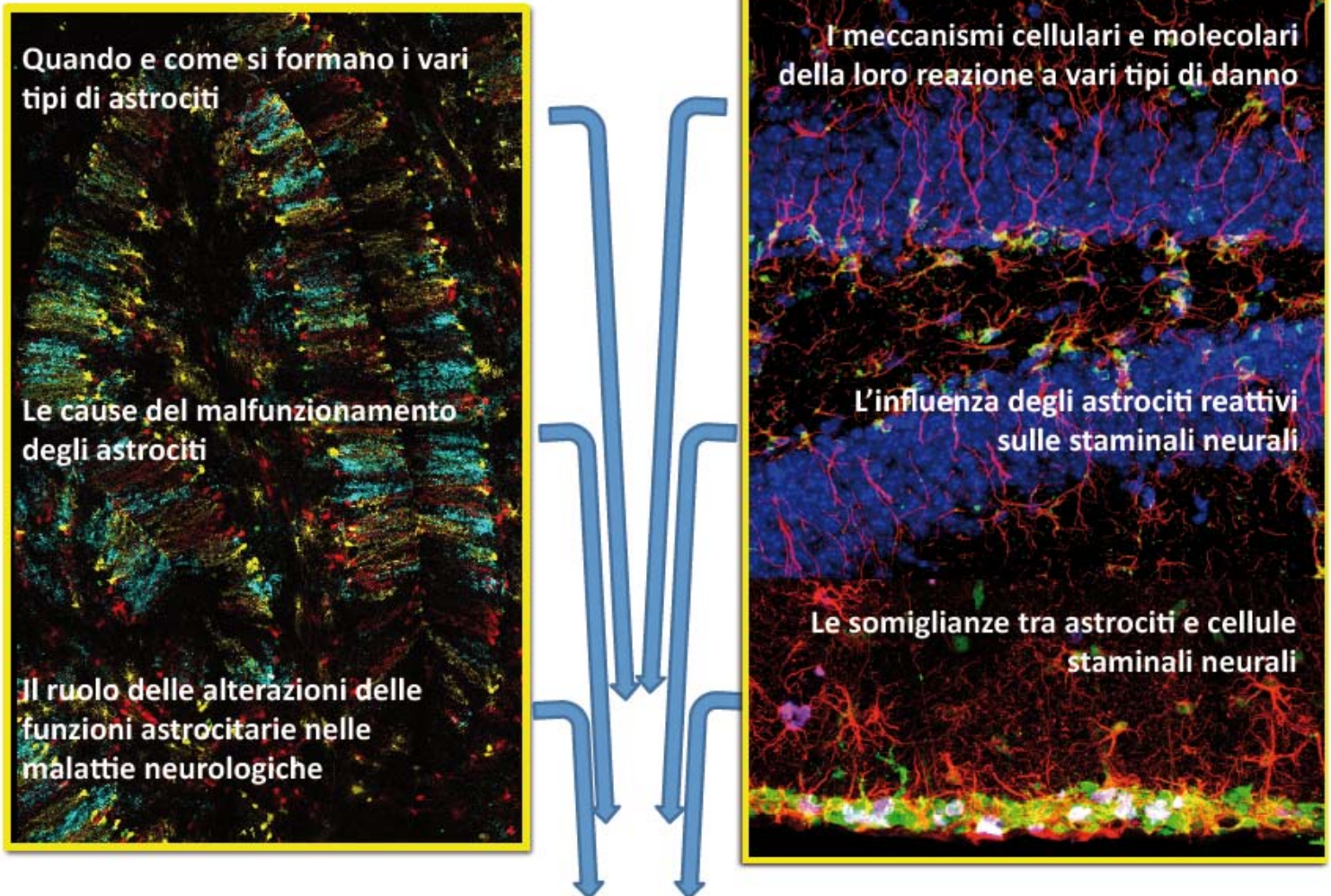
In particolare studiamo:

- ✓ la capacità delle cellule trapiantate di sostituire le cellule di PCs e i MSNs danneggiati, rispettivamente, nelle atassie cerebellari e nella Corea di Huntington;
- ✓ i meccanismi di sopravvivenza e integrazione delle cellule trapiantate all'interno dell'ambiente ospite;
- ✓ l'abilità delle cellule trapiantate di sostenere il normale funzionamento del cervello mutante e di ridurre la degenerazione dei neuroni endogeni;
- ✓ il potenziale recupero della funzione motoria in seguito a trapianto.

ASTROCITI: SUPPORTO DEI NEURONI e DIFESA CONTRO IL DANNO

GLI ASTROCITI: nel tessuto nervoso sono le cellule *più numerose*. Sostengono i neuroni nel loro funzionamento e controllano l'ambiente intorno ad essi. In caso di lesione, *reagiscono difendendo* il tessuto sano o *producendo ulteriore danno*, a seconda delle condizioni patologiche. In molte malattie neurologiche sono cause primarie o concause della patologia.

Quali aspetti studiamo?



A cosa serve studiare gli astrociti?

Vogliamo identificare **meccanismi** che, **corretti** o **potenziati con terapie adatte (farmacologiche, cellulari, biotecnologiche)**, promuovano la **protezione** e la **riparazione** nelle malattie neurologiche (ALZHEIMER, HUNTINGTON, PARKINSON, SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA, SCLEROSI MULTIPLA, TRAUMI, ISCHEMIA/ICTUS, EPILESSIA).

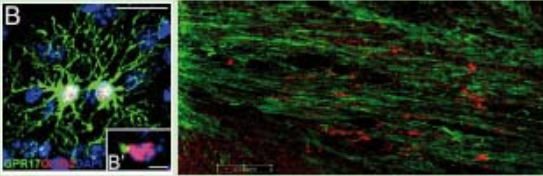


LA MIELINA E LE CELLULE CHE LA PRODUCONO: GLI OLIGODENDROCITI

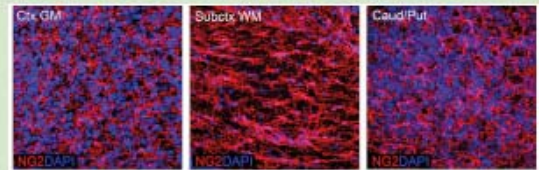
LA MIELINA: è il rivestimento dei processi neuronali che permette il corretto funzionamento dei nostri circuiti nervosi. E' danneggiata in tante patologie (la Sclerosi Multipla, l'Alzheimer, l'Ischemia/Ictus, la Leucodistrofia) ma è scarsamente riparata. Questo provoca malfunzionamento e manda in neuroni in sofferenza e degenerazione. Il nostro cervello però è ricco di cellule immature proliferanti (**PROGENITORI DEGLI OLIGODENDROCITI**) che nello sviluppo producono tantissima mielina: **perché non lo fanno nel cervello adulto o malato?**

Quali aspetti studiamo?

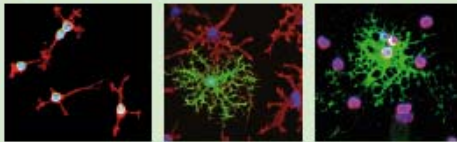
I meccanismi che regolano la proliferazione dei progenitori degli oligodendrociti e la produzione di mielina durante lo sviluppo



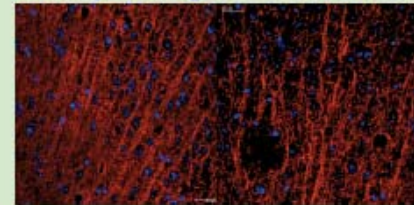
I meccanismi cellulari e molecolari della reazione dei progenitori degli oligodendrociti al danno



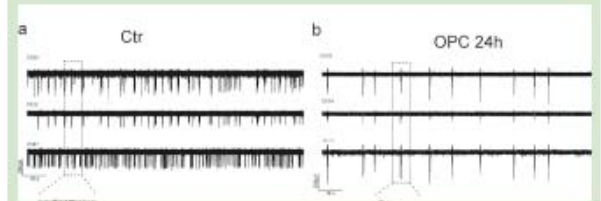
Se e come esperienze dannose (ipossia, stress alla nascita) possono modificare in maniera permanente la produzione di mielina e qual è l'impatto di questi cambiamenti



Le alterazioni degli oligodendrociti nelle patologie e il loro contributo alle malattie

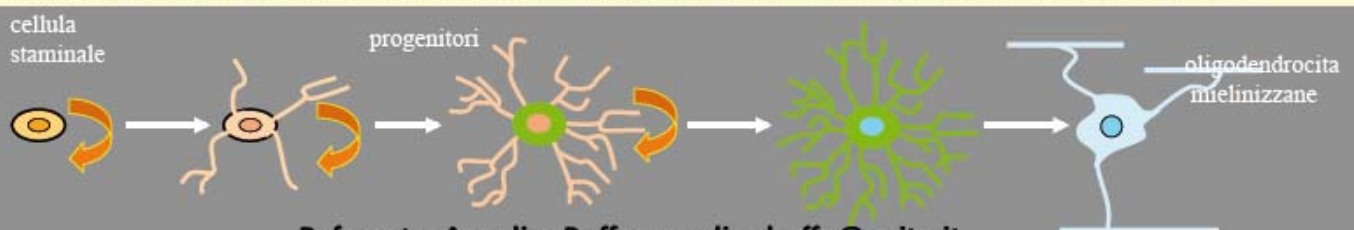


Quali segnali si scambiano oligodendrociti e neuroni



A cosa serve studiare gli oligodendrociti?

Studiamo come funzionano gli oligodendrociti nel tessuto nervoso sano e in diverse malattie per capire **come promuovere la formazione della mielina perduta** o malformata e quindi **riparare** il sistema nervoso **NELLA SCLEROSI MULTIPLA, NELL' ALZHEIMER, NELLE LEUCODISTROFIE**



Referente: Annalisa Buffo, annalisa.buffo@unito.it