

Lo Staff della Marina Romoli Onlus ha deciso di supportare due progetti di ricerca del Prof. Simone Di Giovanni dell'Imperial College di Londra.

PROGETTO 1: Pharmacological activation of CBP/p300 for repair and recovery in experimental chronic severe spinal cord injury. Finanziato nel 2019 con donazione di 30.000,00 £.

PRINCIPAL INVESTIGATOR: [Simone Di Giovanni, Imperial College London](#)

Breve descrizione del progetto:

Uso combinatorio di un attivatore di piccole molecole di CBP con arricchimento ambientale per migliorare la rigenerazione assonale e il recupero funzionale nella transizione cronica e grave del midollo spinale

Premesso che:

- La lesione del midollo spinale porta ad una grave disabilità neurologica ed alla mancanza di un significativo recupero funzionale;
- le terapie attuali sono limitate alla neuroriabilitazione e alla neuromodulazione e non riescono a promuovere un significativo recupero della funzione nella maggior parte dei pazienti;
- il recupero funzionale dipende da diversi fattori tra cui un miglioramento della plasticità assonale e sinaptica delle fibre risparmiate e ferite, che devono anche germogliare e / o rigenerarsi per formare nuove connessioni;
- è necessario aumentare la neuroplasticità e la capacità neuronale rigenerativa al di sopra di una soglia critica che consentirà la massima efficacia nel recupero funzionale in combinazione con la neuroriabilitazione;
- gli approcci terapeutici nei pazienti con lesione cronica del midollo spinale sono raramente studiati e rimangono un'esigenza insoddisfatta per la grande popolazione di pazienti attualmente affetti da SCI;
- questa necessità deve essere soddisfatta con urgenza nei modelli preclinici di lesioni spinali gravi e croniche per fornire le prove necessarie per supportare i futuri studi sui pazienti.

Dati i risultati riscontrati da precedenti ricerche effettuate, il progetto di ricerca presentato mira a studiare un nuovo approccio che combina l'aumento farmacologico del potenziale rigenerativo degli assoni sensoriali e motori danneggiati con EE per promuoverne la plasticità e la rigenerazione per ottenere un significativo recupero funzionale. In particolare, si andrà ad attivare la proteina che lega il CREB (CBP) con il rilascio sistemico settimanale di TTK21 in un modello clinicamente rilevante di lesione cronica grave da transezione del midollo spinale nei topi. Ciò consentirà di migliorare l'espressione genica che supporta la plasticità e la crescita rigenerativa, che sarà combinata con l'EE finalizzato a consolidare la plasticità assonale e sinaptica, nonché a promuovere la ricrescita direzionale.

Il progetto si è concluso con la pubblicazione consultabile a questo link: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36126035/>

PROGETTO 2: IDENTIFICATION OF FIBER TRACT-SPECIFIC CELLULAR MICRODOMAINS AFTER ACUTE AND CHRONIC SPINAL CORD INJURY. Finanziato nel 2021 e nel 2022 con donazione di 140.000,00 £ da Marina Romoli Onlus e RIIM.

PRINCIPAL INVESTIGATOR: [Simone Di Giovanni, Imperial College London](#)

Breve descrizione del progetto:

Mappa molecolare della lesione spinale cronica per identificare nuovi target terapeutici.

La mancanza di rigenerazione neuronale a seguito di lesione del midollo spinale è la limitazione più grave che limita la ri-connettività dei circuiti interrotti e il ripristino della funzione. I tratti neuronali sensoriali e motori collassano e si ritraggono immediatamente dopo una lesione e non riescono a ricrescere indefinitamente, ponendo un ostacolo insormontabile alla riparazione in tutti i pazienti affetti da trauma midollari. È stato dimostrato che un ambiente sfavorevole nel midollo spinale mediato da varie cellule come gli oligodendrociti, astrociti, periciti e meccanismi immunologici promuovono la retrazione assonale e limitano la ricrescita dei tratti nervosi. Tuttavia, le strategie terapeutiche volte ad antagonizzare questi meccanismi inibitori hanno finora portato a un successo limitato nel promuovere la rigenerazione neuronale.

Per superare questa limitazione, questo progetto di ricerca mira a sfruttare il recente sviluppo della trascrittomica spaziale con risoluzione cellulare nella lesione spinale cronica. Questa metodologia permetterà di identificare i dettagli molecolari e cellulari che caratterizzano il microambiente cellulare spinale in prossimità degli neuroni danneggiati, permettendo lo sviluppo di nuovi trattamenti per promuovere la riparazione del danno e la rigenerazione.

Nei topi verrà eseguita una transezione del midollo spinale a livello toracico e dopo il tracciamento degli neuroni sensoriali e motori, la trascrittomica spaziale verrà eseguita a 4, 6 e 8 settimane dopo la lesione, permettendo di identificare le cellule che si accumulano in prossimità dei neuroni danneggiati nella lesione cronica. Questi studi riveleranno l'identità cellulare nei microdomini cellulari specifici dei tratti neuronali che non ricrescono, consentendo di testare la loro rilevanza per la ricrescita assonale, la plasticità sinaptica e il recupero dei sistemi sensoriali e motori dopo lesioni midollari

PROGRESS REPORT AGG. AL 04.01.2023

Titolo: Identificazione di microdomini cellulari in prossimità di assoni danneggiati dopo trauma midollari

Cosa abbiamo scoperto?

Studi di trascrittomica con risoluzione cellulare dopo trauma del midollo spinale di tipo severo nel topo giovane (3-4 mesi) e anziano (20 mesi) hanno evidenziato un arricchimento di cellule T tra 2 e 4 settimane dopo la lesione che esprimono vari markers associati con citotossicità che non erano stati riscontrati fino ad ora in modelli di traumi midollari o in pazienti. Queste cellule sono particolarmente concentrate intorno agli assoni danneggiati e sono più numerose nel topo più anziano rispetto a quello giovane. Questo è importante perché studi in topi in età avanzata potrebbero riflettere meglio la patologia umana. Infatti, il mio laboratorio ha recentemente ottenuto dati preliminari di immunoistochimica su midolli umani dopo traumi midollari e in individui anziani che hanno permesso di individuare questo tipo di cellule T citotossiche anche nell'uomo.

Ulteriori esperimenti hanno dimostrato che se eliminiamo la maggioranza di queste cellule T usando anticorpi monoclonali, è possibile ridurre la retrazione assonale a promuovere ricrescita dopo traumi midollari nel topo.

Stiamo al momento eseguendo esperimenti con chimere dove abbiamo effettuato trapianto midollare di queste cellule T così come di cellule T inattive, per dimostrare la loro diretta patogenetica nel danneggiare gli assoni.

Importanza

Questi studi aprono la possibilità di sviluppare terapie immunologiche per promuovere processi riparativi dopo traumi midollari. Siccome terapie immunologiche sono usate in malattie autoimmuni, nel trattamento dei tumori e malattie neurologiche in pazienti correntemente, hanno un alto valore transazionale.

Esperimenti programmati

1. Identificazione di specifici recettori e antigeni che possono essere responsabili della comunicazione tra cellule T e neuroni o tra cellule T e altre cellule immuni come la microglia con lo scopo di interferire specificamente con questi meccanismi per promuovere processi riparativi dopo traumi midollari
2. Identificare meccanismi responsabili per il reclutamento di queste cellule T dal sangue periferico al midollo spinale con lo scopo di bloccare la loro migrazione nel midollo e impedire il danno assonale
3. Estendere gli studi di trascrittomico spaziale ad alta risoluzione

Implicazioni future

Sia gli studi focalizzati su cellule T che gli studi di trascrittomico spaziale ad alta risoluzione promettono di chiarire meccanismi chiave della comunicazione tra cellule reattive alla lesione midollare e il circuito neuronale danneggiato. Il passo successivo è rappresentato dalla manipolazione farmacologica di questi meccanismi per promuovere la riparazione del circuito spinale danneggiato.