

Centro Studi per la Neurodegenerazione: CESNE

Le malattie neurodegenerative sono la principale causa di disabilità e di morte nei paesi industrializzati. Poiché le cellule nervose perdurano per tutta la vita dell'individuo, la loro degenerazione è un processo inevitabilmente accoppiato all'invecchiamento. Questo processo tuttavia può essere anticipato da una serie di cause di natura ambientale, genetica o da una combinazione delle due. Disturbi neurodegenerativi comprendono un gruppo di malattie neurologiche in cui categorie specifiche di neuroni muoiono, portando a deficit cognitivi, compromissione motoria o disfunzione del sistema nervoso autonomo. Si prevede che il 25% della popolazione europea avrà più di 65 anni entro il 2030, il che indica come queste malattie rappresenteranno sempre più le principali sfide mediche e sociali per la popolazione europea.

L'ostacolo principale nella lotta alle malattie neurodegenerative è la mancanza di terapie in grado di rallentare il processo di compromissione funzionale, alterazioni morfologiche, ed infine morte delle cellule nervose. Questo perché, a differenza di altre malattie come il cancro dove è possibile isolare il tumore e generare modelli sperimentali accessibili, lo studio dei meccanismi patologici alla base della morte neuronale richiede l'impiego di modelli che possano ricapitolare la malattia per via indiretta. Solo l'analisi combinata del maggior numero possibile di modelli sperimentali - cellulari, animali e di derivazione da pazienti - può dunque fornire un quadro che si avvicini il più possibile alla situazione reale. Questo approccio è ormai chiaro sia agli scienziati che agli enti finanziatori: vengono privilegiati i grandi consorzi a scapito dei singoli, con schemi di finanziamento che promuovono le grandi collaborazioni e la condivisione delle risorse.

In uno scenario dove l'aggregazione di varie esperienze e competenze è un elemento essenziale per affrontare questa sfida ed attrarre investimenti internazionali, un gruppo di docenti dell'Università di Padova ha avviato ormai da tempo un dialogo vivace e una condivisione di risorse volto allo studio dei meccanismi alla base della neurodegenerazione che comprende malattie del sistema extrapiramidale Parkinson, Huntington, Taupatie primarie, atassie, distonie nelle quali alterazioni dell'aggregazione proteica, disfunzioni dei meccanismi di produzione energetica mitocondriale e neurodegenerazione/infiemmazione due fenomeni che spesso coesistono. Il recente riconoscimento da parte dell'ERN (European Reference Network) del Centro per le Malattie Rare Neurologiche (ERN-RND) presso la Clinica Neurologica dell'Azienda Ospedale Università di Padova (unico nel Triveneto) impone non solo la creazione di una rete assistenziale ma anche lo sviluppo di banche di tessuti e ricerca biomolecolare ad impronta traslazionale.

Va sottolineato che nell'ultimo decennio tecnologie di nuova generazione sono state inventate per lo studio dell'interattoma proteico, la struttura di proteine complesse ed aggregati proteici, la caratterizzazione metabolica di singoli pazienti, che si affiancano alle tecnologie di analisi genetica sistematica di famiglie ed individui, per identificare le basi genetiche di molte malattie neurodegenerative. Ad esempio l'invenzione del Cryo-EM, che permette la risoluzione atomica di strutture proteiche non cristallizzabili (e quindi non analizzabili mediante diffrazione ai raggi X), frequentissime nelle proteinosi neurodegenerative umane, i nuovi apparecchi di proteomica ad alta risoluzione, per effettuare la determinazione quantitativa delle differenze proteiche tra pazienti e controlli e l'analisi del complessoma proteico, cioè delle aggregazioni proteiche quaternarie, normali e patologiche, gli strumenti di metabolomica, in grado di analizzare centinaia di metaboliti rilevanti in pazienti e controlli, la microscopia ad alta

risoluzione, in grado, mediante tecniche di computazione basate sulla trasformazione di Fournier, di superare la legge di Abbe, ed ottenere in microscopia ottica risoluzioni <100 nanometri, fino a 10-20 nanometri. Lo sviluppo di 2D e 3D (organoidi) derivati da cellule IPSC ottenibili da cellule diploidi facilmente prelevabili da pazienti e controlli (ad es. fibroblasti cutanei), permettono di riprodurre aspetti fondamentali della neurodegenerazione sia in singoli istotipi neurali e gliali (2D), sia in miniorgani (ad es. minicervelli) (3D), costituiti dalle principali cellule componenti il neuropilo e le strutture grigie del cervello umano. Vi è inoltre un tumultuoso sviluppo di approcci terapeutici di tipo sia farmacologico sia genetico, che hanno avuto risultati promettenti in mammiferi sperimentali, ed ora sono stati sperimentati in trial terapeutici di fase III in pazienti; esempi sono le terapie anti-splicing nella atassia (SCA2), l'uso di oligonucleotidi antisense, (RG6042) nella corea di Huntington oppure le nuove terapie geniche in sperimentazione nelle forme di Parkinson genetico.

Infine negli ultimi anni, ricerche innovative svolte anche dal nostro gruppo in collaborazione col dipartimento di Gastroenterologia hanno dimostrato che la sinucleina (α S) si accumula all'interno dei nervi enterici dei pazienti con malattia di Parkinson e che questa proteina è un normale componente del sistema nervoso enterico. E' possibile che la produzione di α S sia indotta in risposta alle infezioni virali nel sistema gastroenterico nei bambini e che se l'infezione o l'infiammazione persiste, la produzione di sinucleina aumenti diventando tossica, depositandosi sulla membrana nervosa interna, compromettendo la funzione neurale e potenzialmente danneggiando i neuroni del tronco encefalo.

E' quindi indispensabile che un'Università di avanguardia scientifica come Padova si attrezzi rapidamente sia mediante l'allestimento di adeguate infrastrutture, sia attraverso il consolidamento di collaborazioni scientifiche nazionali ed internazionali (ad es. il Tecnopolo di Milano), sia attraverso l'acquisizione di nuove competenze e abilità tecnologico-scientifiche.

Lo scopo del Centro Studi CESNE è di riunire in un organo formale la complementarità di competenze e le consolidate interazioni di un folto gruppo di esperti in anatomia, neurologia, genetica, biologia, gastroenterologia e neuropsicologia, per agevolare ed arricchire l'approccio allo studio di queste malattie in un'ottica necessariamente trasversale e competitiva ai finanziamenti internazionali. Sfruttare al meglio le sinergie esistenti tra i ricercatori di UniPD consentirà di ottimizzare le risorse economiche esistenti e possibilmente accelerare la comprensione dei meccanismi alla base della neurodegenerazione.

Seguendo l'esempio di altre università europee:

<https://www.neurodegeneration.uni-goettingen.de/>

<https://www.lunduniversity.lu.se/lucat/group/v1001033>

<https://www.ndcn.ox.ac.uk/research/neurodegeneration-inflammation-research-group>

<https://wwwfr.uni.lu/lcsb/research>

Il gruppo di ricercatori collabora per gli aspetti clinici all'interno dell'ERN-RND ed è già titolare di numerosi e prestigiosi progetti di ricerca finanziati da enti nazionali ed internazionali oltreché consistenti donazioni private.

Riteniamo che formalizzare questa collaborazione in un centro studi consentirebbe:

- 1) di armonizzare le risorse tecnologiche già esistenti e definire in modo pragmatico investimenti ed allocazione di future risorse
- 2) di incrementare la visibilità internazionale permettendo ai ricercatori di presentarsi all'interno di un contenitore comune nel rispetto dell'identità di ciascun Dipartimento
- 3) di interagire con il mondo dell'industria farmaceutica, le associazioni dei pazienti e gli enti pubblici
- 4) di sviluppare sinergie con il Padova Neuroscience Center e validare l'analisi dei sistemi e dei network cerebrali in modelli di degenerazione animali e in casistiche cliniche selezionate

Obbiettivi:

- Identificare i meccanismi genetici, biochimici e molecolari alla base delle neurodegenerazione incluso il ruolo dell'infiammazione del sistema gastrointestinale e del sistema nervoso enterico
- Sviluppare modelli cellulari innovativi lo studio dei processi di aggregazione proteica, del ruolo del microbioma intestinale, dell'infiammazione e dei cambiamenti della capacità mitocondriale di trasduzione dell'energia
- Validare biomarcatori di malattia nei biofluidi.
- Definire processi terapeutici innovativi in collaborazione con esponenti del mondo scientifico, dell'industria farmaceutica e con rappresentanti del mondo laico e delle associazioni di pazienti

Comitato di Supervisione (Advisory board)

Accademia: Donato Di Monte (DZNE), Tiago Outeiro (Gottingen), Maria Grazia Spillantini

Industria: Gennaro Pagano (Roche), Daniele Bravi (Six Degrees Consulting)

Clinici: Rejko Krüger (Luxembourg), Vincenzo Bonifati (Rotterdam), Enza Maria Valente (Pavia, Mondino)

Terza Missione

- Coinvolgere le associazioni dei pazienti nella definizione delle scelte di ricerca scientifica
- Ospitare eventi divulgativi per la popolazione dove illustrare le attività di ricerca ed i laboratori
- Promuovere il trasferimento tecnologico e la commercializzazione delle conoscenze sviluppate nell'ambito dei progetti di ricerca anche attraverso una alla gestione della proprietà intellettuale in relazione con gli stessi progetti

Stakeholders: Pezzoli (Fondazione Grigioni), Associazione PD Padova - Luciano Arcuri (Padova), Associazione Huntington Onlus

P I partecipanti sono:

- Dipartimento di Neuroscienze: Angelo Antonini (PI), Miryam Carecchio, Florinda Ferreri, Andrea Landi, Veronica Macchi, Andrea Porzionato, Massimo Zeviani;
 - Dipartimento di Biologia: Marco Bisaglia, Marisa Brini, Luigi Bubacco, Laura Civiero, Paola Costantini, Elisa Greggio, Lucia Manni, Graziano Martello, Ildikò Szabò, Elena Ziviani;
 - Dipartimento di Scienze Biomediche: Tito Cali, Maria Pennuto, Carlo Viscomi;
 - Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino: Leonardo Salviati, Matteo Cassina;
 - Dipartimento di Psicologia Generale: Roberta Biundo;
 - Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Oncologiche e Gastroenterologiche: Fabio Farinati, Salvatore Pucciarelli, Francesco Russo, Edoardo Savarino, Gaya Spolverato.
-

