

Id. proposta – linea di attività: AIM1844221 – 1

Area: “Salute”

Mesi all'estero: 6

S.C. 05/G1 “Farmacologia, Farmacologia Clinica e Farmacognosia”

posti RTDA n. 1

S.S.D. BIO/14 “Farmacologia”

Sintetica descrizione dello stato dell'arte e delle collaborazioni eventualmente già in essere

Deficit della neurotrasmissione dopaminergica rappresentano un substrato neurobiologico comune di patologie psichiatriche, come le dipendenze e i disturbi depressivi (Russo and Nestler, 2013; American Psychiatric Association 2013). La riduzione del rilascio di dopamina è associata a ridotta motivazione e anedonia, che possono indurre turbe dell'affettività e comportamenti maladattivi, come ricerca e assunzione compulsiva di sostanze d'abuso (Plescia et al., 2013; Spiga et al., 2014). L'approccio farmacologico classico, che mira a modulare il signaling dei neurotrasmettitori in tutto il cervello, ha avuto finora un successo limitato. Lo stesso neurotrasmettitore è infatti implicato in numerosi processi, laddove è la combinazione integrata di numerose neurotrasmissioni in specifici circuiti neuronali a controllare funzioni complesse e comportamenti. Al fine di ripristinare l'omeostasi nella neurotrasmissione, un approccio innovativo è rappresentato dall'uso di fattori neurotrofici, quali il brain-derived neurotrophic factor, BDNF, e il glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF (Tenenbaum and Humbert-Claude, 2017; Kumar et al. 2017). Tali molecole interagiscono con i neuroni dopaminergici promuovendo il rilascio sinaptico di dopamina (Paredes et al., 2007), favoriscono la neurogenesi e la neuroprotezione, modulano la plasticità sinaptica, rimodellando così la rete neurale (Deng et al., 2018). Peraltro, polimorfismi a singolo nucleotide nei geni per il BDNF e GDNF incrementano la suscettibilità alla depressione (Frielingsdorf et al., 2010) e alla dipendenza da alcol (Grzywacz et al., 2010; Kumar et al., 2017). Alla luce degli attuali limiti delle terapie farmacologiche, degli effetti indesiderati di terapia cellulare e genica, e della ridotta biodisponibilità delle proteine ricombinanti (Chao et al., 2006; Monteggia, 2011), la messa a punto di terapie che sfruttino il potenziale dei fattori neurotrofici è una strategia innovativa e promettente. Una importante applicazione in questo senso riguarda la somministrazione esogena a lungo termine di BDNF attraverso un Encapsulated BDNF-Producing Cells Device, da inserire in specifiche aree cerebrali. Questo device, impiantato nell'ippocampo di ratti ha ridotto la frequenza delle scariche neuronali ectopiche e migliorato le funzioni cognitive (Falcicchia et al., 2018) senza alterare il normale comportamento dell'animale. Tale ricerca è stata sviluppata da Gloriana Therapeutics (già NsGene Inc., Providence, RI, USA), che collabora a questo progetto.

Descrizione delle attività previste

L'attività proposta mirerà a sviluppare una nuova tecnologia nell'ambito della medicina rigenerativa e personalizzata. Si tratta infatti di implementare il delivery di BDNF attraverso l'encapsulated cell biodelivery (ECB) device” arricchito con cellule umane geneticamente modificate per produrre e rilasciare BDNF, fattore di crescita fondamentale per la funzionalità di neuroni e circuiti neuronali. L'attività di un ricercatore di linea 1, esperto in modelli animali di depressione e abuso di alcol e farmacologia comportamentale, sarà orientata allo sviluppo di questo approccio, trascorrendo un periodo di ricerca presso Gloriana Therapeutics (già NsGene Inc., Providence, RI, USA). Durante tale soggiorno di ricerca, una linea cellulare umana verrà



UNIONE EUROPEA
Fondo Sociale Europeo
Fondo Europeo di Sviluppo Regionale



ingegnerizzata per secernere i fattori neurotrofici BDNF ed GDNF. Tali cellule verranno quindi incapsulate in una matrice biocompatibile, e tenute separate dal tessuto cerebrale ospite adiacente da una sottile membrana polimerica. La membrana possiede dei pori che permettono al BDNF di diffondere nel tessuto circostante e permettono all'ossigeno e ai nutrienti di entrare dal tessuto circostante per nutrire le cellule incapsulate. Le reazioni immunologiche sono pertanto ridotte perché la membrana semipermeabile impedisce al sistema immunitario di accedere alle cellule, prevenendo così eventuale rigetto. I dispositivi ECB offrono il vantaggio del delivery locale a lungo termine di fattori trofici, ma offrono anche la possibilità di una facile rimozione se necessario o desiderato.

In seguito, presso il laboratorio di Neuropsicofarmacologia del dipartimento Prosami dell'Università di Palermo, il ricercatore di linea 1 si occuperà della valutazione dell'effetto di tali devices, impiantati in aree cerebrali specifiche per mezzo di chirurgia stereotassica, in modelli animali di patologie neuropsichiatriche di elevato valore traslazionale, attraverso batterie di test comportamentali, quali open field test; elevated plus maze test; forced swim test; sucrose preference; social interaction; novelty suppressed feeding; in aggiunta alla valutazione istologica dei tessuti cerebrali per la caratterizzazione dei tipi neuronali e dei meccanismi coinvolti.

Aspetti di coerenza della richiesta con l'area di specializzazione prevalente

Il progetto proposto è coerente con l'area di specializzazione della medicina rigenerativa e personalizzata perché mirerà a sviluppare una biotecnologia innovativa per ripristinare, attraverso cellule umane geneticamente modificate, i livelli di BDNF, fattore di crescita fondamentale per la funzionalità di neuroni e circuiti neuronali, in condizioni patologiche di carenza. A tal proposito, la valutazione dell'efficacia del device in presenza di alterazioni a carico del gene per il BDNF, che sono implicate in una varietà di disturbi affettivi, può rappresentare una via promettente verso la medicina personalizzata e rigenerativa in psichiatria.

Il sistema nervoso adulto ha infatti limitate capacità di riparazione. Tuttavia, le neurotrofine, quali BDNF e GDNF, promuovono lo sviluppo di branche assionali collaterali, che reinnervano i neuroni denervati. Inoltre, neuroni danneggiati possono essere salvati dall'atrofia degenerativa e dall'apoptosi dopo trattamento con BDNF.

Tale dispositivo è stato testato per la sicurezza in modelli animali di grandi dimensioni ed è risultato ben tollerato in uno studio clinico, in cui fino a quattro dispositivi sono stati impiantati bilateralmente nel proencefalo basale colinergico in pazienti affetti da Malattia di Alzheimer, e facilmente recuperati intatti 12 mesi dopo (Karami et al., 2015; Wahlberg et al., 2012).

L'uso di ECB device come piattaforma di delivery per neurotrofine, in particolare BDNF, è molto promettente per promuovere l'uso clinico della sostituzione o integrazione di neurotrofine. La facilità con cui ECB device può essere implementato apre nuove prospettive alla possibilità di utilizzare questo sistema di delivery basato su cellule per far avanzare poli-terapie come supporto trofico neuronale per trattare non solo patologie psichiatriche, ma anche per la medicina rigenerativa in altre malattie neurologiche o danni al sistema nervoso centrale.