



## Antonio Uccelli

Full professor

✉ auccelli@neurologia.unige.it

☎ +39 0105558720

☎ +39 0103537028

### *Education and training*

1989

#### **M.D. Degree Magna**

110/110 and laude

University of Genoa - Genoa - IT

1993

#### **Italian Board of Neurology**

50/50 and laude

University of Genoa - Genoa - IT

### *Academic experience*

2017 - ONGOING

#### **Full professor of Neurology**

University of Genoa - Genoa - IT

Coordinator of Curriculum Neuroscienze cliniche e sperimentali in the PhD program on Neurosciences and in the residency school of Neurology -

Professor of Neurology in the Residency Program of Pediatric Neuropsychiatry

2011 - 2017

#### **Associate Professor of Neurology**

University of Genoa - Genoa - IT

Coordinator of Curriculum Neuroscienze cliniche e sperimentali in the PhD program on Neurosciences and in the residency school of Neurology -

Professor of Neurology in the Residency Program of Pediatric Neuropsychiatry

### *Work experience*

1993 - 2011

#### **1993-2011 Dirigente Medico di I livello (Assistant Professor Level)**

Ospedale Policlinico San Martino - Genova - IT

MD at UOC Neurological Clinic of the San Martino Polyclinic Hospital

consultancy in the hospital and outpatient activities at the Center for the Study and Treatment of Multiple Sclerosis and Demyelinating Diseases of

the Neurological Clinic of the University of Genoa

## *Language skills*

### **Italian**

Mother tongue

### **English**

Proficient

### **French**

Basic

### **Spanish**

Basic

## *Teaching activity*

I teach in the School of Medical and Pharmaceutical Sciences, 'Neurology' (Cod: 67493) degree course of Medicine and Surgery, 'Systematic Neurology' (Cod: 68191) degree course in Physiotherapy and 'Neuropathology' (Cod: 80844) Degree course in Pharmaceutical Medical Biotechnology. I taught 'Elements of Neuropathology' in the Residency school of Physical Rehabilitation of the School of Medical and Pharmaceutical Sciences (Medicine and Surgery) from 1998 to 2013. I am a professor of Neuroimmunology in the Residency school of Neurology (since 1999) (Cod 92565) of 'Diagnosis of demyelinating diseases' in the 4th year of the Degree in Medicine and Surgery (professional activities - Cod 72857), of 'Outpatient of demyelinating diseases of the CNS' at the 5th year of the Degree in Medicine and Surgery (professional activities - Cod 75569) . I am a professor of 'Neurology' in the Residency school of Child Neuropsychiatry (from 2015) (Cod 92303). From 2012 to 2015 I was Coordinator of the Residency school of Neurosurgery at the University of Genoa. Since 2007 I have been teaching seminars in the degree course in Biological Sciences and in the Residency school of Hospital Pharmacy. Since 2006 I am a member of the PhD program in Neuroscience (formerly applied Neuroscience) becoming Head of the 'Clinical and Experimental Neuroscience' Curriculum from 2015 to 2018. I collaborate from the didactic-scientific point of view in the preparation of thesis for students of the Degree course in Biological Sciences, Medicine and Surgery and Biotechnology. I hold educational lectures in Conferences, Seminars, MASTERS and University and Postgraduate Residential Courses organized at national and international level

## *Postgraduate research and teaching activity*

### **Supervision of PhD students, residents and post-doctoral fellows**

I supervised many PhD students in Clinical and experimental neurosciences, residents in Neurology and post doctoral fellows in Neurology  
1998-2013 Professor of "Elements of Neuropathology" in the Residency Program of Physical Rehabilitation at the University of Genoa  
1999-today Professor of "Elements of Neuroimmunology" in the Residency Program of Neurology at the University of Genoa  
2012-2015 Coordinator of the Residency School of Neurosurgery, University of Genoa  
2014 -today Professor of Neurology in the Residency Program of Pediatric Neuropsychiatry

## **PhD committees membership**

Starting from 2006 I am part of Collegio Docenti in PhD Course 'Neurosciences', from 2015 to 2018 I was in charge as coordinator of the "Neuroscienze cliniche e sperimentali" Curriculum

## **Postgraduate (PhD) teaching activity**

2006-today Professor of Neurology in the PhD program on Neurosciences  
2015-2018 Coordinator of Curriculum "Neuroscienze cliniche e sperimentali"  
– in the PhD program on Neurosciences

## ***Research interests***

I deal with research in the field of neuroimmunology, neurobiology and clinical and treatment of diseases of the nervous system with particular interest in multiple sclerosis and immune-mediated diseases of the neurodegenerative nervous system. Another area of research is about adult stem cells, in particular mesenchymal stem cells (MSC) and their use in the field of neurological diseases. Together with Prof. Mark Freedman, I founded the International Mesenchymal Stem Cells Transplantation Study Group (IMSCTSG) and we established guidelines for the use of mesenchymal stem cells for the treatment of multiple sclerosis. This consensus, based on the results of preclinical research, was published in the Multiple Sclerosis Journal and is the basis on which a randomized double-blind phase II international trial (MESEMS study) was designed for the use of MSC in multiple sclerosis, I am the principal investigator. My H Index is 46

## ***Grants***

**2018 - ONGOING**

### **Exosome-shuttled miRNAs as mediators of the therapeutic effect of mesenchymal stem cells in ALS**

Compagnia di San Paolo - IT

57.000 - Participant

At present, there is no cure for amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and an alternative therapeutic approach through the administration of mesenchymal stem cells (MSCs) is being considered for this and other neurological diseases in which neurodegeneration is associated with neuroinflammation. Indeed, MSCs can ameliorate disease expression and survival in SOD1G93A mice, an effect associated with reduced activation of glial cells, including astrocytes that play an essential role in spinal motor neuron degeneration. We have shown in vitro that MSCs modulate microglia activation and our preliminary data indicate that this could be mediated mostly by means of paracrine mechanisms, exerted through the transfer by their released exosomes of specific micro-RNAs (miRNAs) that modulate pathways involved in the expression of inflammatory cytokines and/or the induction of neurotoxic components. In this project, we will assess whether the beneficial effect of MSCs in ALS can be attributed also to exosome

miRNA-induced modulation of astroglia activity by exosome-shuttled miRNAs. In this project, we shall study whether:

- i) MSC-derived exosomes are able to modulate the activation and/or the detrimental function of SOD1G93A A astrocytes;
- ii) this modulation is due to the transfer of specific miRNAs that regulate specific pathways;
- iii) the data obtained in the mouse model are potentially translatable to the human disease using cultures of human iNPC-derived astrocytes from sporadic ALS patients;
- iv) the administration of MSC-derived exosomes in SOD1G93A mice can recapitulate the effect of the MSC themselves on ongoing disease, thereby obtaining a proof-of-concept validation for the therapeutic effect and mode of action of MSC in these mice

#### 2016 - ONGOING

### **Personalizing health care in Multiple Sclerosis using systems medicine tools Sys4MS**

ERA-NET - Call EraCoSysMed

165.000 - Participant

Development of personalized health care for complex diseases like Multiple Sclerosis (MS) is hindered by a poor understanding of the biological processes underlying the disease and their interactions, as well as by the heterogeneity between patients. These shortcomings also represent a significant limitation in terms of monitoring or predicting the disease course, as well as in the prescription of the most efficacious or safer therapies. By integrating clinical information with omics data and mathematical models of MS, we aim to develop algorithms that can be used in clinical practice to define the prognosis of the disease and that will help in selecting the best therapeutic approach based on the patient's phenotype. We shall focus on 5 different levels of biological complexity to capture and integrate the most relevant information: 1) genomics to evaluate the individual's genetic predisposition; 2) phosphoproteomics to capture the activity of signalling pathways involved in the immune response; 3) cytomics to capture the dynamics of the autoimmune response; 4) Imaging to quantify the damage of the central nervous system; 5) clinical phenotype (clinical scales, comorbidities, drug usage, quality of life, health economics) to define the clinical outcomes to be reached. Such an approach will benefit from previous work carried out by members of the consortium in the application of systems medicine to MS, including the development of network models of signalling pathways, mathematical models of the dynamics of immune cells, and the harmonization of multilevel and complex databases to develop clinical decision support systems. By testing such tools in small clinical studies, we shall improve the usefulness of systems medicine tools in clinical practice.

#### 2016 - ONGOING

## **Exosome-shuttled miRNAs as mediators of the therapeutic effect of mesenchymal stem cells in ALS**

MOTOR NEURON DISEASE ASSOCIATION - GB

61.900 - Participant

Le MSC favoriscono la riparazione dei tessuti e modulano la risposta autoimmune in modelli sperimentali di SM (Uccelli et al, Nat Rev Immunol 2008). Il Prof. Uccelli è il PI di uno studio clinico di fase II multicentrico (MESEMS) per accertare la sicurezza e l'efficacia, in un periodo di 12 mesi dopo l'infusione, di MSC autologhe, isolate dal midollo osseo, iniettate per via e.v. in soggetti con SM refrattari alle terapie (30 totali). Dall'inizio dello studio, sono stati raccolti campioni di sangue periferico e dati di risonanza magnetica (MRI) di 17 soggetti arruolati a Genova con l'obiettivo di dimostrare che le MSC hanno effetto sulle cellule del sistema immunitario rilevanti per la SM, inibiscono l'infiammazione nel sistema nervoso centrale e ne favoriscono la riparazione. Lo studio prevede una fase di completamento della raccolta dei dati dei pazienti inclusi e una fase sperimentale e di analisi dei dati. A questo scopo eseguiremo uno studio immunologico longitudinale sulle dinamiche dei linfociti T effettori e regolatori, dei linfociti B e NK, partendo dalle cellule del sangue periferico crioconservate, attraverso tecniche di citometria a flusso multiparametrica. L'analisi sarà effettuata a 7 timepoints nell'arco dei 12 mesi di studio previsti dal protocollo e sarà conclusa entro 6 mesi dal termine del follow-up dell'ultimo paziente arruolato (giugno 2017). Inoltre sarà effettuata l'analisi del MRI dataset, raccolto agli stessi timepoints, utilizzando sequenze convenzionali, tecniche multimodali non convenzionali e misure network-specifiche per studiare la distribuzione spaziale del danno.

2015 - ONGOING

## **Targeting terapeutico di REST per ridurre la neurodegenerazione ed i deficit sinaptici in EAE**

FONDAZIONE ITALIANA SCLEROSI MULTIPLA (FISM) - IT

235.000 - Principal investigator

MS, an inflammatory degenerative disease of the central nervous system is associated, in particular in its progressive forms, with a loss of neural cells, which, above a certain threshold, results in irreversible disability. In the last two decades, a number of drugs have successfully addressed the inflammatory aspect of MS, mostly associated with its relapsing-remitting form, but as yet, there is no efficient therapeutic approach to stop degeneration of neural tissues and/or induce generation of new neural cells and, thereby, reduce or reverse patient disability. Towards identifying and validating molecules that play a role in neuronal degeneration, we have found that REST, a molecule expressed in the brain which plays an essential role in regulating the generation of neural cells and in modulating their function, is present at increased levels in the brain of mice affected with EAE, the experimental model for MS. Aberrant functions of REST have been implicated in other degenerative diseases of the brain. Accordingly, we will attempt to ameliorate the course of disease by modulating REST expression and/or activity in mice with EAE towards preventing the loss of neural

cells and promoting repair in the central nervous system.

2016 - 2018

### **Studio delleffetto immunomodulante e neuroriparativo delle MSC in pazienti con SM**

Compagnia di San Paolo - IT

137.000 - Pricipal investigator

I progressi nello studio delle cellule staminali adulte, la disponibilità di tecnologie innovative e la pressione dell'opinione pubblica hanno generato enorme interesse sulle cellule staminali nelle malattie neurologiche. Abbiamo dimostrato che le staminali mesenchimali bloccano l'infiammazione e promuovono la riparazione tissutale in modelli sperimentali di malattie neurologiche. Tuttavia non è noto se queste proprietà siano applicabili all'uomo. Questa confusione causa fenomeni speculativi (cfr fenomeno Stamina) e di turismo medico e deve essere affrontata attraverso rigorosi studi clinici. Le MSC favoriscono la riparazione dei tessuti e modulano la risposta autoimmune in modelli sperimentali di SM. Il Prof. Uccelli è il PI di uno studio clinico di fase II multicentrico (MESEMS) per accertare la sicurezza e l'efficacia, in un periodo di 12 mesi dopo l'infusione, di MSC autologhe, isolate dal midollo osseo, iniettate per via e.v. in soggetti con SM refrattari alle terapie (30 totali). Dall'inizio dello studio, sono stati raccolti campioni di sangue periferico e dati di risonanza magnetica (MRI) di 17 soggetti arruolati a Genova con l'obiettivo di dimostrare che le MSC hanno effetto sulle cellule del sistema immunitario rilevanti per la SM, inibiscono l'infiammazione nel sistema nervoso centrale e ne favoriscono la riparazione. Lo studio prevede una fase di completamento della raccolta dei dati dei pazienti ancora da includere e una fase sperimentale e di analisi dei dati. A questo scopo eseguiremo uno studio immunologico longitudinale sulle dinamiche dei linfociti T effettori e regolatori, dei linfociti B e NK, partendo dalle cellule del sangue periferico crioconservate, attraverso tecniche di citometria a flusso multiparametrica. L'analisi sarà effettuata a 7 timepoints nell'arco dei 12 mesi di studio previsti dal protocollo e sarà conclusa entro 6 mesi dal termine del follow-up dell'ultimo paziente arruolato. Inoltre sarà effettuata l'analisi del MRI dataset, raccolto agli stessi timepoints, utilizzando sequenze convenzionali, tecniche multimodali non convenzionali e misure network-specifiche per studiare la distribuzione spaziale del danno.

2015 - 2018

### **Aged induced hematopoietic and neurogenic dysfunctions contribute to the worse outcome of stroke**

FONDAZIONE CARIPLIO - IT

Participant

L'ictus ischemico colpisce la popolazione anziana con esiti clinici terribili in termini di disabilità e mortalità. Durante l'invecchiamento il cervello e il sistema immunitario hanno modifiche strutturali e funzionali che alterano la risposta alle condizioni patologiche. L'ictus innesca una reazione

immunitaria cerebrale e sistemica che ha un serio ruolo nella fisiopatologia dell'ictus. Studi recenti indicano come le cellule staminali neurali (NPC) proteggano dall'ischemia cerebrale. L'ipotesi è che l'interazione disfunzionale tra ematopoiesi e neurogenesi alteri la risposta protettiva infiammatoria e neurogenica contribuendo alla disabilità e mortalità negli anziani. L'obiettivo è comprendere le alterazioni molecolari e cellulari dell'infiammazione e della neurogenesi durante la senescenza e come possano condizionare una prognosi peggiore dell'ictus negli anziani. Nuove conoscenze sulle disfunzioni della risposta immunitaria e delle NPC nell'invecchiamento, permetteranno di avere strategie terapeutiche tese a potenziare i meccanismi protettivi e migliorare la prognosi dell'ictus ischemico. La prima parte del progetto caratterizzerà le modificazioni della risposta infiammatoria nell'anziano a livello del SNC e a livello sistemico dopo ischemia sperimentale. Poi analizzeremo le alterazioni molecolari e cellulari della risposta delle NPC negli anziani dopo ictus ischemico sperimentale, approfondendo le funzioni neurogeniche e non-neurogeniche. L'ultima chiarirà l'interazione tra nicchia ematopoietica e neurogenica e il ruolo nel determinare la mortalità e disabilità dell'ictus nell'anziano. Saranno eseguiti esperimenti per revertire le alterazioni molecolari e cellulari a carico dell'ematopoiesi e della neurogenesi. Grazie allo studio della risposta immunitaria e neurogenica pensiamo di identificare le alterazioni infiammatorie e neurogeniche proprie dell'invecchiamento. Questi dati con lo studio delle alterazioni della nicchia ematopoietica e neurogenica permetteranno di individuare specifici processi cellulari alterati nell'organismo anziano dopo ischemia cerebrale. La caratterizzazione delle disfunzioni cellulari e molecolari della neurogenesi e dell'infiammazione permetterà di comprendere il ruolo e interazione nell'ictus ischemico dell'anziano così da individuare nuovi targets terapeutici. Questo dovrebbe portare all'identificazione di specifiche disfunzioni infiammatorie e neurogeniche che permetteranno di migliorare disabilità mortalità dell'ictus nell'anziano

2015 - 2017

### **Can Mesenchymal Stem Cell Secretome Repair Alzheimer's Disease Brains**

Paul Allen Foundation - GB

25.160 - Participant

One unsolved issue for Alzheimer's disease (AD) is the identification of efficacious pharmacological treatment arresting the pathology progression. One reason for the failure of the many single-target therapeutic attempts might reside in the fact that AD is a multifactorial disorder involving neuroinflammation, synaptic dysfunction/loss, cognitive impairment and neuronal cell death. Mesenchymal stem cells (MSC) are increasingly considered an alternative approach to therapy of neurodegenerative diseases of the central nervous system (CNS). MSC show to exert neuroprotective effect by modulating inflammatory processes, releasing neurotrophic factors, promoting neuronal survival and maturation and inducing the



differentiation of neural progenitor cells towards the various neural lineages. In contrast to single target A $\beta$ -centered AD therapies, MSC represent a multifactorial therapeutic tool for this disease. The efficacy of MSC administration is documented in multiple pre-clinical studies carried out in animal models of AD, shown anti-inflammatory, anti-amyloid effects, and/or memory recovery. It is now accepted that MSC act through paracrine mechanisms releasing multiple bioactive components when exposed to an injured environment (as encountered in AD). In vitro studies show both neuroprotective and anti-inflammatory effects exerted by MSC secretome, but investigations in vivo are missing in AD. Our overall aim is to investigate if secretome derived from activated MSC is sufficient to recapitulate the anti-inflammatory, neuroreparative and anti-amyloidogenic effects observed following injection of MSC in AD mice. For translational reasons, MSC-CS will be injected IV. Indeed, while secretome components would not be expected to cross the blood-brain barrier, exosomes shown to do so. We found in in vivo pilot experiments MSC-CS significantly restored mouse memory after a single IV injection. The present proposal will validate in vivo the ability of MSC-CS to: restore learning and memory in association to recovery in synaptic structure; modify neuroinflammation from harmful to neuroprotective; increase A $\beta$  clearance through increased microglia phagocytosis in APP/PS1 mice. Through in vitro studies, we'll ascertain that MSC-CS is neuroprotective in an AD-conditioned context and understand if its action on neurons is direct or indirect via microglia. The major goal of the project will be a proof-of-concept for MSC-CS as alternative providing further insight on the mechanism of action of MSC

2015 - 2017

### **Driving microglia metabolism toward remyelination and restoration of brain damage in MS**

GRANT FOR MULTIPLE SCLEROSIS INNOVATION (GMSI) - GB

40.000 - Participant

Neuroinflammation plays a central role in multiple sclerosis (MS). Microglia (MG) orchestrate brain inflammatory response and contribute to MS onset and outcome. Despite negative impact of MG activation on myelination the alternatively activated MG may be beneficial in restorative MS phase. However, the cellular mechanisms governing the transition of MG from inflammatory to pro-regenerative functions are poorly understood. Novel insights are indispensable to develop strategies to prevent the deleterious effects of MG in MS. Metabolic features of MG states have not been investigated although metabolic activities define effector states in various cells and likely control production of extracellular vesicles (EVs). Exciting data of our group indicate that conditioning with mesenchymal stem cells (MSCs) is effective in directing MG toward pro-regenerative functions. We found that MSC-treated MG, through secretion of extracellular vesicles (EVs), enhance myelination of rodent oligodendrocyte progenitor cells (OPCs). Here we'll investigate how MSC-conditioning



impacts MG metabolism and EV-dependent MG/oligodendrocyte crosstalk in mouse models of MS, the goal is identifying strategies to modulate the phenotype of MG in patients. We aim: to fully establish the MSC-mediated promotion of a pro-regenerative microglia phenotype; to dissect changes induced in pro-regenerative microglia; to investigate the effects of metabolically reprogrammed MG *in vitro* and in preclinical models of MS. These goals will be achieved by the following temporal strategy. 1) we shall silence the crucial enzyme/s of the metabolic pathways targeted by MSCs in cultured MG. EVs production by MG with inactivated metabolic genes will be quantified and correlated to their *in vitro* activity. 2) on the basis of these data, we'll select at least 3 metabolic genes and investigate how their inactivation impacts MG-OPCs crosstalk mediated by EVs in the lysolecithin mouse model of focal demyelination. 3) we'll use data from the lysolecithin mouse model to induce EAE in new transgenic mouse lines generated by crossing CX3CR1-Cre mice with a floxed mouse line where a selected metabolic gene is inactivated. The goal will be possible thanks to a collection of 35 mice available in Leuven, in which different metabolic genes can be inactivated by the Cre- technology

2012 - ONGOING

**MEsenchymal StEm cells for Multiple Sclerosis (MESEMS) - Phase 1/2 Clinical Trial with autologous Mesenchymal Stem Cells (MSCs) for the therapy of multiple sclerosis Progetto Speciale Cellule Staminali 2012/S/4**

FONDAZIONE ITALIANA SCLEROSI MULTIPLA (FISM) - IT

1.624.300 - Participant

The unmet need for therapies capable of repairing the central nervous system (CNS) damage occurring in many diseases including multiple sclerosis (MS) has sparked the interest of the neurological community for stem cell-based therapies. An exhaustive amount of preclinical data has shown that the intravenous administration of mesenchymal stem cells (MSC), a subset of progenitor cells isolated from many mesodermal tissues, effectively ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE), a model of MS, through the release of anti-inflammatory and neuroprotective molecules. Based on these results, several small pilot clinical trials in subjects with advanced MS have demonstrated that MSC administration is safe and provided an early signal of clinical effectiveness. The current aim of clinicians and scientists interested in the development of MSC-based strategies for the treatment of MS is to have the ultimate demonstration in large clinical trials that MSC can inhibit CNS inflammation and foster tissue repair as realized clinically, with functional recovery, or visualized by magnetic resonance imaging (MRI).

2012 - 2014

**French-Italian collaboration for the MESEMS (MEsenchymal StEm cells for the therapy of MS)**

ARSEP - FR

30.000 - Participant

2012 - 2014

### **MEsenchymal StEm cells for Multiple Sclerosis (MESEMS)**

FONDAZIONE CARIGE - IT

125.000 - Pricipal investigator

La sclerosi multipla (SM) è una malattia infiammatoria del sistema nervoso centrale (SNC), porta demielinizzazione e danno degli assoni e disabilità. I trattamenti disponibili per la SM funzionano come immunomodulanti o immunosoppressori, hanno un effetto limitato sul tasso di ricadute e sulla progressione di disabilità. Le terapie attualmente disponibili non svolgono una funzione neuroprotettiva. Le cellule staminali mesenchimali (MSC) sono isolabili dal midollo osseo e presentano un grande potenziale terapeutico per le capacità anti-infiammatorie, immunomodulanti e neuroprotettive. La loro capacità di modulazione delle risposte immunitarie ha portato all'uso clinico sperimentale nella malattia da rigetto del trapianto verso l'ospite (GvHD) e in altre patologie emato-oncologiche. Per le malattie autoimmuni del SNC, è stato dimostrato che le MSC sono in grado di migliorare il decorso del modello sperimentale di SM in animali di laboratorio. Alcuni studi di fase I su pochi pazienti con SM hanno confermato la sicurezza della terapia con MSC autologhe, aprendo la strada ad un'ampia sperimentazione di fase 2 che ne confermi la sicurezza e ne studi l'efficacia. Un pannello internazionale di neurologi esperti di SM, di ematologi esperti di cellule staminali e di immunologi ha stilato il protocollo di riferimento per tale sperimentazione, che coinvolgerà numerosi centri Europei e Nord Americani. La sperimentazione verrà condotta su pazienti con SM in fase attiva non responsiva alle comuni terapie, utilizzando MSC autologhe isolate dal midollo osseo, iniettate endovena dopo espansione invitro. Lo studio sarà condotto in doppio cieco e l'efficacia della terapia sarà valutata utilizzando parametri clinici e di risonanza magnetica. Ciascun paese aderente porterà avanti lo studio secondo lo stesso protocollo in modo indipendente. I dati clinici e radiologici saranno raccolti ed analizzati in modo centralizzato dal Centro Coordinatore (DINOEMI-Genova). Il presente progetto ha lo scopo di effettuare studi che permettano di comprendere i meccanismi d'azione delle MSC in pazienti con SM. Nel Laboratorio di Neuroimmunobiologia del CBA si studieranno gli effetti delle MSC sulla risposta autoimmunitaria e sulla riparazione del sistema nervoso. Questi studi permetteranno di correlare i risultati clinici ottenuti nei pazienti trattati con marcatori biologici di efficacia, risposta alla terapia e sicurezza.

2011 - 2013

### **Preclinical evaluation of the NAMPT inhibitor FK866 for the treatment of autoimmunity and lymphomas**

ITALIAN MINISTRY OF HEALTH Progetto Finalizzata Giovani Ricercatori - IT Participant

Aberrant lymphocyte activation is the hallmark of autoimmunity and lymphomas. Therapeutics that selectively target and eliminate activated lymphocytes are required to improve clinical outcomes in both types of conditions. We found that activated T cells and T cell leukemia cell lines

undergo apoptosis when endogenous NAD synthesis is prohibited using FK866, an inhibitor of the enzyme nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT). Other cell types including resting lymphocytes, dendritic cells, and fibroblasts are spared from FK866-induced apoptosis suggesting that this drug targets an Achilles' heel of lymphocytes that have undergone activation. Upregulation and increased activity of endogenous PARP, a NAD- consuming enzyme, appear to have a role in conferring susceptibility to FK866 to activated T lymphocytes. We propose to test the efficacy of FK866 for the treatment of a murine model of multiple sclerosis, an autoimmune disorder affecting the central nervous system and mediated by self-reactive lymphocytes. In addition, we propose to determine the capacity of FK866 to induce apoptosis and enhance the activity of other anticancer agents in primary T-cell acute lymphoblastic leukemia cells. This study has the potential to indicate a novel strategy for the treatment of autoimmune disorders such as multiple sclerosis and possibly of T-cell leukemias/lymphomas. Efficacy of FK866 for the treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis.

2011 - 2012

### **Exploitation of a TG mouse model for the unveiling of the role of proteoglycan NG2/CSPG4 in EAE**

FONDAZIONE ITALIANA SCLEROSI MULTIPLA (FISM) - IT

30.000 - Pricipal investigator

2010 - 2012

### **The HSC trafficking and their bone marrow homing as prerequisites to improve the outcome of transplant**

ITALIAN MINISTRY OF HEALTH Progetto Finalizzata - IT

131.600 - Pricipal investigator

L'obiettivo principale del progetto è studiare l'interazione tra le cellule staminali mesenchimali di origine midollare, considerate come cellule prototipo dello stroma midollare e le cellule del sistema immunitario e le staminali ematopoietiche e di verificare gli effetti biologici in vivo di tale interazione sulla base della loro via di somministrazione.

2009 - 2011

### **Identification of new sources of stem cells for the treatment of multiple sclerosis**

MIUR-PRIN - IT

89.257 - Participant

L'utilizzo di cellule staminali autologhe e' auspicabile nel trattamento della sclerosi multipla (SM) in quanto non vanno incontro a rigetto dopo il trapianto. Nella maggior parte dei casi le cellule staminali utilizzabili a scopo terapeutico sono di origine allogenica, ed è necessario un trattamento immunosoppressivo nel ricevente per indurre tolleranza delle cellule staminali trapiantate ed evitarne il rigetto. Tuttavia, alcuni tipi di cellule staminali adulte, per esempio le cellule staminali mesenchimali (MSC) rappresentano un'opportunità straordinaria di evitare il

trattamento immunosoppressivo associato al trapianto e scongiurare allo stesso tempo il rigetto delle cellule trapiantate. Infatti, le MSC esercitano la loro attività terapeutica per mezzo di meccanismi complessi in grado di modulare la risposta immunitaria invitro e invivo ma anche di favorire la protezione e la riparazione dei tessuti attraverso meccanismi di tipo paracrina. E' importante identificare nuove fonti di cellule staminali nella speranza di migliorare l'efficacia terapeutica delle MSC e, dall'altra parte, aggirare alcune delle limitazioni che hanno sollevato preoccupazioni riguardo al loro utilizzo nell'uomo. E' stato dimostrato che periciti umani, che circondano i capillari ed i vasi più piccoli, sono una potente fonte di MSC e mostrano un marcato rigenerativo prima di qualsiasi espansione in vitro. I periciti possono differenziare in diverse linee cellulari, ma anche secernere molteplici fattori di crescita e citochine, che probabilmente spiegano la loro potenzialità rigenerativa. I dati preliminari ottenuti nel nostro laboratorio hanno dimostrato che periciti purificati ed espansi in vitro fino a confluenza inibiscono la proliferazione dei linfociti T in vitro, in modo simile a quanto osservato con MSC derivate dal midollo osseo. La logica di questo progetto nasce dall'ipotesi che i periciti abbiano proprietà immunomodulanti e rigenerative consentendo il loro sfruttamento per scopi clinici di riparazione dei tessuti senza andare incontro a manipolazione in vitro e rigetto. Complessivamente, ci aspettiamo di tradurre le funzioni rigenerative ed immunomodulanti delle cellule staminali in un innovativo approccio clinico per il trattamento delle malattie neurodegenerative come la SM.

2009 - 2011

### **Studio del traffico e distribuzione di CSE mesenchimali e endoteliali per disegnare terapie**

Regione Liguria - IT

60.350 - Principal investigator

Il progetto si propone di studiare l'utilizzo terapeutico di alcune cellule staminali (CS) adulte (i) cellule staminali ematopoietiche (HSC); (ii) cellule mesenchimali (MSC); (iii) progenitori endoteliali (EPC), già in uso per la terapia di diverse malattie emato-oncologiche, neurologiche e cardiologiche. Mediante un approccio multidisciplinare studieremo con tecniche di imaging, di biologia molecolare ed immunologiche, il traffico in vivo delle cellule staminali ed il loro effetto sul microambiente e sulla funzione tissutale in diversi modelli sperimentali di malattia.

Recentemente, abbiamo dimostrato che il trapianto intraosseo delle HSC determina un miglior attecchimento e una ridotta incidenza della malattia trapianto verso ospite rispetto al trapianto eseguito per via endovenosa. E' probabile che tali variazioni siano dovute a una diversa distribuzione in vivo delle HSC trapiantate. Analogamente, abbiamo dimostrato che le MSC iniettate IV modificano le risposte del sistema immunitario in vitro e sono in grado di migliorare il decorso dell'EAE, un modello sperimentale di sclerosi multipla. Gli obiettivi possono essere così riassunti: 1) Studio del traffico cellulare e dell'homing nei vari tessuti di HSC, MSC e EPC in relazione alla loro via di somministrazione. 2) Valutazione immunologica e

biochimica dei meccanismi alla base dell'homing delle CS nei vari tessuti per identificare metodi di manipolazione delle cellule in grado di migliorarne l'attecchimento. 3) Studio molecolare dell'effetto delle CS sul microambiente del ricevente e sulla funzione del sistema immunitario. 4) Studio del reclutamento macro e micro vascolare delle EPC in modelli di diabete complicato dall'ischemia cronica dell'arto inferiore. Tali risultati permetteranno la comprensione delle dinamiche di distribuzione in vivo delle CS e pertanto di ottimizzare l'utilizzo clinico di terapie con CS

2008 - 2011

### **Mesenchymal Stem cells for the treatment of ALS experimental approach and clinical translation**

ITALIAN MINISTRY OF HEALTH Progetto Ordinario di Ricerca Finalizzata - IT 420.000 - Principal investigator

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a late-onset progressive neurodegenerative disease affecting motor neurons (MNs). Most ALS cases are sporadic while roughly 10% are inherited in a dominant manner, sometimes due to mutations in Cu/Zn superoxide dismutase (SOD1) gene. Very limited therapeutic options have emerged for slowing disease course and death occurs after 1 to 5 years. Since sporadic and familial ALS affects the same neurons with similar pathology, it is hoped that therapies effective in mutant SOD1 models will translate to sporadic ALS. Mutant SOD1 induces non-cell-autonomous MNs killing by an unknown gain of toxicity. Selective vulnerability of MNs likely arises from protein misfolding, mitochondrial dysfunction, oxidative damage, defective axonal transport, glutamate-mediated excitotoxicity, insufficient growth factor signaling and inflammation. Damage within MNs is enhanced by damage incurred by non-neuronal neighboring cells accelerating disease progression (Boill e et al, Neuron 2006). Stem cells are heterogeneous cell populations mistakenly considered capable of repairing almost every tissue, because of their intrinsic capacity of differentiating in cells of every tissue lineage. Mesenchymal stem cells (MSCs) can differentiate into cells from the three embryonic lineages. MSCs possess a number of properties of therapeutic interest to neurological disease including multilineage differentiation potential, migration to sites of cell damage, immunomodulatory properties and the ability to provide trophic support to neurons (Uccelli et al, Trends Immunol 2007). Therefore we recently demonstrated that MSCs can ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) a model for multiple sclerosis (Gerdoni et al, Ann Neurol 2007).

### ***Editorial activity***

Ad hoc reviewer for the following Scientific Journals

Acta Neuropathologica

Archives of Neurology

Annals of Neurology

Blood

Bone Marrow Transplantation

Brain  
Brain Research  
Clinical and Developmental Immunology  
Cytotherapy  
European Journal of Immunology  
European Journal of Neurosciences  
Experimental Neurology  
Glia  
Hematologica  
Immunogenetics  
Immunology Letters  
International Immunopharmacology  
International Journal of Neurosciences  
Journal of Alzheimer's diseases  
Journal of Cellular and Molecular Medicine  
Journal of Molecular Neurosciences  
Journal of Immunology  
Journal of Neurochemistry  
Journal of Neuroimmune Pharmacology  
Journal of Neuroimmunology  
Journal of Neurology  
Journal of Neurological Sciences  
Journal of Neuroscience Research  
Journal of Neuroimmuno-Pharmacology  
Lancet  
Lancet Neurology  
Multiple Sclerosis Journal  
Multiple Sclerosis International journal  
Nature Biotechnology  
Nature Communications  
Nature Reviews Immunology  
Neurobiology of Diseases  
Neurology  
Neurological Sciences  
Pharmacological Research  
Physiological Genomics  
Plos One  
Proceedings of the National Academy of SciencesUSA (PNAS)  
Pediatric Research  
Regenerative Medicine (Member of the Editorial Board)  
Rheumatology  
Stem Cells  
Stem Cells and Development  
Stem Cells Research