



Antonio Uccelli

Professore ordinario

✉ auccelli@neurologia.unige.it

☎ +39 5558720

☎ +39 0103537028

Istruzione e formazione

1989

Laurea Medicina e Chirurgia

100/100 e lode

Università degli studi di Genova - Genova - IT

1993

Specializzazione in neurologia

50/50 e lode

Universita degli Studi di Genova - Genova - IT

Esperienza accademica

2017 - IN CORSO

Professore Ordinario di Neurologia

Università degli Studi di Genova - Genova - IT

Responsabile del Curriculum Neuroscienze cliniche e sperimentali del Corso di Dottorato in Neuroscienze Insegna nella Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche nella Scuola di Specializzazione in Neurologia Scuola di Specializzazione di Neuropsichiatria Infantile nel Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia nel Corso di Laurea in Fisioterapia nel Corso di Laurea in Biotecnologie

2011 - 2017

Professore Associato di Neurologia

Università degli Studi di Genova - Genova - IT

Coordinatore della Scuola di Specializzazione in Neurochirurgia insegnava nel Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia nel Corso di Laurea in Fisioterapia nel Corso di Laurea in Biotecnologie nella Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche nella Scuola di Specializzazione in Neurologia Scuola di Specializzazione di Neuropsichiatria Infantile

Esperienza professionale

1993 - 2011

Dirigente Medico di I livello

Ospedale Policlinico San Martino - Genova - IT

attività assistenziale presso le corsie di Degenza dellUOC Clinica

Neurologica dellOspedale Policlinico San Martino attività di consulenza

presso i reparti ospedalieri ed universitari dell'ospedale e attività ambulatoriale presso il Centro per lo Studio e la Cura della Sclerosi Multipla e Malattie Demielinizzanti della Clinica Neurologica dell'Università di Genova

Competenze linguistiche

Italian

Madrelingua

English

Esperto

French

Elementare

Spanish

Elementare

Attività didattica

Insegno nella Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche, "Neurologia" (Cod: 67493) al Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia, "Neurologia Sistemica" (Cod: 68191) al Corso di Laurea in Fisioterapia e "Neuropatologia" (Cod: 80844) al Corso di Laurea in Biotecnologie Medico Farmaceutiche. Ho insegnato "Elementi di Neuropatologia" nella Scuola di Specializzazione in Riabilitazione Fisica della Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche (Medicina e Chirurgia) dal 1998 al 2013. Sono docente di Neuroimmunologia nella Scuola di Specializzazione in Neurologia (dal 1999) (Cod 92565) di "Diagnostica delle malattie demielinizzanti" al 4° anno del CdL in Medicina e Chirurgia (attività professionalizzanti - Cod 72857), di "Ambulatorio delle malattie demielinizzanti del SNC" al 5° anno del CdL in Medicina e Chirurgia (attività professionalizzanti - Cod 75569). Sono docente di "Neurologia" nella Scuola di Specializzazione di Neuropsichiatria Infantile (dal 2015) (Cod 92303). Dal 2012 al 2015 sono stato Coordinatore della Scuola di Specializzazione in Neurochirurgia dell'Università degli Studi di Genova. Dal 2007 svolgo seminari didattici nel corso di laurea in Scienze Biologiche e della scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera. Dal 2006 sono membro del collegio docenti del Corso di Dottorato in Neuroscienze (ex Neuroscienze applicate) diventando Responsabile del Curriculum "Neuroscienze cliniche e sperimentali" dal 2015 al 2018. Collaboro dal punto di vista didattico-scientifico nella preparazione di tesi di laurea per studenti del corso di laurea in Scienze Biologiche, Medicina e Chirurgia e Biotecnologie. ITengo conferenze didattiche nell'ambito di Convegni, Seminari, MASTERS e Corsi Residenziali universitari e post-universitari organizzati a livello nazionale ed internazionale

Attività didattica e di ricerca nell'alta formazione

Supervisione di dottorandi, specializzandi, assegnisti

Sono stato tutor di molti studenti di dottorato e specializzazione nell'ambito delle neuroscienze cliniche e sperimentali facendo da Tutor Docente del Corso di Dottorato in Neuroscienze
Docente della scuola di specializzazione of Neuropsichiatria infantile all'università di Genova
Docente della scuola di specializzazione Riabilitazione Fisica all'università

di Genova

Docente della scuola di specializzazione of Neurologia all'università di Genova

Partecipazione al collegio dei docenti nell'ambito di dottorati di ricerca accreditati dal Ministero

Dal 2006 sono membro del collegio docenti del Corso di Dottorato in Neuroscienze (ex Neuroscienze applicate) diventando Responsabile del Curriculum "Neuroscienze cliniche e sperimentali" dal 2015 al 2018

Attribuzione di incarichi di insegnamento nell'ambito di dottorati di ricerca accreditati dal Ministero

Docente del Corso di Dottorato in Neuroscienze

Interessi di ricerca

Settori di ricerca: mi occupo di ricerca nel campo della neuroimmunologia, della neurobiologia e della clinica e terapia delle malattie del sistema nervoso con particolare interesse alla sclerosi multipla e alle malattie immunomediate del sistema nervoso neurodegenerative. Un'altra area di intensa ricerca è quella delle cellule staminali adulte, in particolare delle cellule staminali mesenchimali (MSC) e del loro utilizzo nel campo delle malattie neurologiche. Ho fondato insieme al Prof. Mark Freedman l'International Mesenchymal Stem Cells Transplantation Study Group (IMSCTSG) con il quale ha stabilito le linee guide per l'utilizzo delle cellule staminali mesenchimali per il trattamento della sclerosi multipla. Questo consenso, basato sui risultati delle ricerche precliniche, è stato pubblicato sul Multiple Sclerosis Journal ed è la base sulla quale è stato disegnato un trial internazionale di fase II in doppio cieco randomizzato (studio MESEMS) per l'uso delle MSC nella sclerosi multipla, di cui sono il principal investigator. La qualità della mia attività scientifica è documentata dagli indici bibliografici della mia produzione scientifica: H Index è 46

Progetti di ricerca

2018 - IN CORSO

Effetti terapeutici di miRNA veicolati in esosomi prodotti da MSC nella SLA

Compagnia di San Paolo - IT

57.000 - Partecipante

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 - IN CORSO

Personalizing health care in Multiple Sclerosis using systems medicine tools Sys4MS

ERA-NET - Call EraCoSysMed

165.000 - Partecipante

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 - IN CORSO

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

MOTOR NEURON DISEASE ASSOCIATION - UK - GB

619068 - Partecipante

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 - IN CORSO

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

FONDAZIONE ITALIANA SCLEROSI MULTIPLA (FISM) - IT

235.000 - Responsabile scientifico

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 - Responsabile scientifico

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 CARIPLO - IT

100.000 - Partecipante

L'ictus ischemico colpisce soprattutto la popolazione anziana che, rispetto a quella giovane, ha un esito clinico peggiore in termini di disabilità e mortalità. Durante l'invecchiamento il cervello e il sistema immunitario subiscono una serie di modifiche strutturali e funzionali che alterano la risposta alle condizioni patologiche. L'ictus, innesca una forte reazione immunitaria sia cerebrale che sistemica che svolge un importante ruolo nella fisiopatologia dell'ictus. Evidenze recenti indicano inoltre come le cellule staminali neurali (NPC) esercitino importanti funzioni di protezione dall'ischemia cerebrale, come la formazione di nuove cellule e la secrezione di fattori protettivi. L'ipotesi è che l'interazione disfunzionale tra ematopoiesi e neurogenesi alteri la risposta protettiva infiammatoria e neurogenica contribuendo alla maggiore disabilità e mortalità osservata negli anziani. L'obiettivo principale è comprendere le alterazioni molecolari e cellulari dell'infiammazione e della neurogenesi durante la senescenza e di come queste disfunzioni possono condizionare una prognosi peggiore dell'ictus negli anziani. Nuove conoscenze sulle disfunzioni della risposta immunitaria e delle NPC nell'invecchiamento, permetteranno di disegnare nuove strategie terapeutiche volte a potenziare i meccanismi protettivi e quindi a migliorare la prognosi dell'ictus ischemico. La prima parte del progetto è finalizzata a caratterizzare le modificazioni della risposta infiammatoria nell'anziano a livello del SNC e a livello sistemico dopo ischemia sperimentale. La seconda parte è invece finalizzata a comprendere le alterazioni molecolari e cellulari della risposta delle NPC negli anziani dopo ictus ischemico sperimentale, approfondendo in particolare le funzioni neurogeniche e non-neurogeniche. L'ultima parte ha lo scopo di chiarire l'interazione tra la nicchia ematopoietica e quella neurogenica e il loro ruolo nel determinare la maggiore 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 dettagliato della risposta immunitaria e neurogenica, in condizioni di ictus ischemico sperimentale, pensiamo di identificare entro il primo anno del progetto le alterazioni infiammatorie e neurogeniche proprie dell'invecchiamento.

Questi dati, insieme allo studio dettagliato delle alterazioni della nicchia ematopoietica e della nicchia

neurogen

2015 - 2017

Can Mesenchymal Stem Cell Secretome Repair Alzheimer's Disease Brains

Paul Allen Foundation - GB

25.160 - Partecipante

One unsolved issues 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 β -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'll 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 β 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'll 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 - Partecipante

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 invitro and in preclinical models of MS. These goals'll 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 invitro 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 - IN CORSO

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 - Partecipante

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 - Partecipante

2012 - 2014

MEsenchymal StEm cells for Multiple Sclerosis (MESEMS)

FONDAZIONE CARIGE - IT

125.000 - Responsabile scientifico

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 in vitro. 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 (DINO GMI-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
138.000 - Partecipante

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 - Responsabile scientifico

2010 - 2012

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

ITALIAN MINISTRY OF HEALTH Progetto Ricerca Finalizzata - IT
131.600 - Responsabile scientifico

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
89.200 - Partecipante

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 paracrino. 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 di 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 - Responsabile scientifico

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'attaccamento. 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 - Responsabile scientifico

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).

Attività editoriale

Sono “ad hoc reviewer” per i seguenti giornali scientifici: Acta Neuropathologica, Archives of Neurology, Annals of Neurology, Blood, Bone Marrow Transplantation, Brain, Brain Pathology, Brain Research, Cell Death and Disease, Clinical and Developmental Immunology, Cytotherapy, European Journal of Immunology, European Journal of Neurosciences, Experimental Neurology, Glia, Hematologica, Immunogenetics, Immunology Letters, International Journal of Neuroscience, International Immunopharmacology, Journal of Clinical Investigation, Journal of Alzheimer’s Diseases, Journal of Cellular and Molecular Medicine, Journal of Molecular Neuroscience, Journal of Immunology, Journal of Neurochemistry, JAMA Neurology, Journal of Neuroimmunology, Journal of Neuroimmunopharmacology (Membro dell’Editorial Board), Journal of Neurological Sciences, Journal of Neurology, Journal of Neuroscience Research, Lancet, Lancet Neurology, Multiple Sclerosis Journal, Multiple Sclerosis International journal, Nature Biotechnology, Nature Communications, Nature Reviews Immunology, Neurobiology of Diseases, Neurology, Neurological Sciences, Proceedings of the National Academy of Sciences USA (PNAS), Pediatric Research, Pharmacological Research, Physiological Genomics, Plos One, Regenerative Medicine (Membro dell’Editorial Board), Rheumatology, Stem Cells, Stem Cell Research, Rheumatology, Stem Cells and Development.