

PIANO NAZIONALE DI RIPRESA E RESILIENZA

Missione	6
Componente	2
Investimento	2.1 - Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del SSN
Project topic	C2 - Malattie croniche non trasmissibili, ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali: eziopatogenesi e meccanismi di malattia
Codice Progetto	PNRR-MAD-2022-12376068
TITOLO PROGETTO:	RUOLO PATOGENETICO DELLA PERDITA DI MIELINA NELLE CRISI FOCALI E NELL'EPILESSIA: UN APPROCCIO INTEGRATO DAI NEURONI AI PAZIENTI
PRINCIPAL INVESTIGATOR:	DR. MARCO DE CURTIS
CENTRO CAPOFILA:	FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NEUROLOGICO CARLO BESTA
CENTRI PARTNER:	OSPEDALE IRCCS CASA SOLLIEVO DELLA SOFFERENZA (SAN GIOVANNI ROTONDO)
FINANZIAMENTO:	€ 8 4 1 . 2 2 1 , 0 0
PERIODO:	DAL 20/05/2023 AL 19/05/2025

SINTESI

Razionale e ipotesi: non è ancora noto come inizino le crisi epilettiche focali. Rapporti recenti suggeriscono che nel tessuto epilettico delle epilessie focali più resistenti ai farmaci (come l'epilessia del lobo temporale e la displasia corticale) e nei modelli animali di epilessia focale si verifica una perdita di mielina. La nostra ipotesi è che l'attività patologica negli assoni demielinizzati contribuisca a stabilire una condizione di ipereccitabilità che promuove l'inizio delle crisi.

Piano di ricerca: Useremo diversi sistemi modello complementari: tessuti cerebrali post-chirurgici ottenuti da pazienti; modelli animali di epilessia, preparati cerebrali in vitro, cellule staminali pluripotenti indotte umane derivate da pazienti differenziati. Verranno utilizzati diversi approcci sperimentali (neurofisiologici, neuropatologici, omico e biochimici), tutti orientati alla deregolazione della mielina.

Risultati attesi: Il progetto identificherà il meccanismo di generazione delle crisi epilettiche mediato dall'alterata funzione della mielina, e contribuirà allo sviluppo di nuovi trattamenti antiepilettici.

OBIETTIVI SPECIFICI

OBIETTIVO SPECIFICO 1 - VALUTAZIONE DELL'ALTERAZIONE DELLA MIELINA E DEGLI OLIGODENDROCITI NELLA CORTECCIA UMANA E ANIMALE

Risultato previsto: Sulla base di risultati preliminari, ci aspettiamo di dimostrare che la demielinizzazione all'interno della sostanza corticale grigia è comune nelle forme più frequenti di epilessia focale resistente ai farmaci (TLE-HS e FCD). Dimostreremo anche che questi risultati possono essere riprodotti in modelli animali di TLE-HS.

OBIETTIVO SPECIFICO 2 - STUDI IN VITRO PER STUDIARE L'IPERECCITABILITÀ E LE CONVULSIONI NEL TESSUTO DEMIELINIZZATO.

Risultato previsto: Verificheremo se l'ipotesi che l'assenza di mielinizzazione nelle fibre non mielinizzate o demielinizzate generi cambiamenti nel potassio extracellulare che promuovono ipereccitabilità e convulsioni. Questa dimostrazione rafforzerà il ruolo patogenetico della demielinizzazione nell'epilessia focale, che può rappresentare uno degli elementi più critici per la generazione delle crisi e potrebbe essere responsabile (insieme ad altri meccanismi patogenetici) dello sviluppo del processo epilettogenico.

OBIETTIVO SPECIFICO 3 - RACCOLTA DI CELLULE NEURALI DERIVATE DA CELLULE STAMINALI PLURI-POTENTI INDOTTE DA FCD PER COMPRENDERE I SEGNALI DEREGLATI CHE CAUSANO LA PERDITA DI MIELINA.

Risultato previsto: In un primo momento, otterremo due modelli iPSC per ogni paziente, uno portante la mutazione che causa la displasia focale nel background genetico in cui la malattia insorge e uno che ne è il controllo isogenico. Questi modelli cellulari possono essere condivisi all'interno della comunità scientifica. Verificheremo inoltre se le mutazioni somatiche intervenute in sede di displasia focale siano direttamente la causa dell'alterata mielinizzazione. Grazie a cellule neurali ottenute da cellule staminali pluripotenti indotte derivate dal paziente, verificheremo se i) la mutazione induce demielinizzazione, ii) il processo di mielinizzazione è di per sé deregolato o è dovuto a una deregolazione delle cellule che producono mielina, iii) mutato le cellule creano un ambiente attraverso molecole secrete che amplificano il processo di demielinizzazione. Infine, l'associazione tra analisi omiche e comportamento cellulare suggerirà percorsi che possono essere modulati per ripristinare il fenotipo demielinizzato.