



Oltre i Neuroni: Il Ruolo della Sacsina negli Oligodendrociti

Un nuovo approccio alla ricerca sull'ARSACS

Davide Marangon
Ricercatore, Università degli Studi di Milano

Chi sono: Una carriera dedicata alla riparazione del cervello



Formazione:
Laurea in
Biotecnologie
farmacologiche (2013)



Formazione:
Dottorato in scienze
farmacologiche
sperimentali e cliniche
(2018)

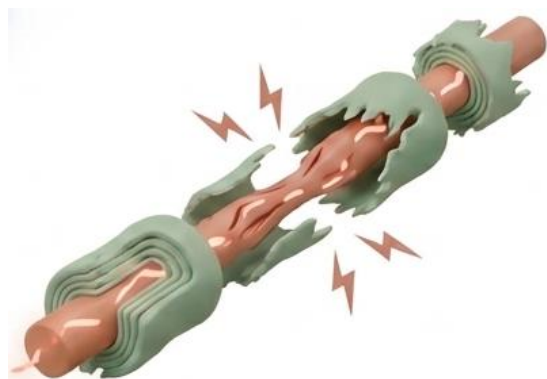


Esperienza:
Ricercatore (2022-oggi)



Missione scientifica:
Comprendere perché il
cervello perde la sua
guaina protettiva e trovare
modi per rigenerarla.

Il mio focus: Sclerosi multipla, invecchiamento cerebrale, modelli umani



Sclerosi Multipla

Scoperta di bersagli per la riparazione della mielina (miR-125a-3p, GPR17).



Invecchiamento Cerebrale

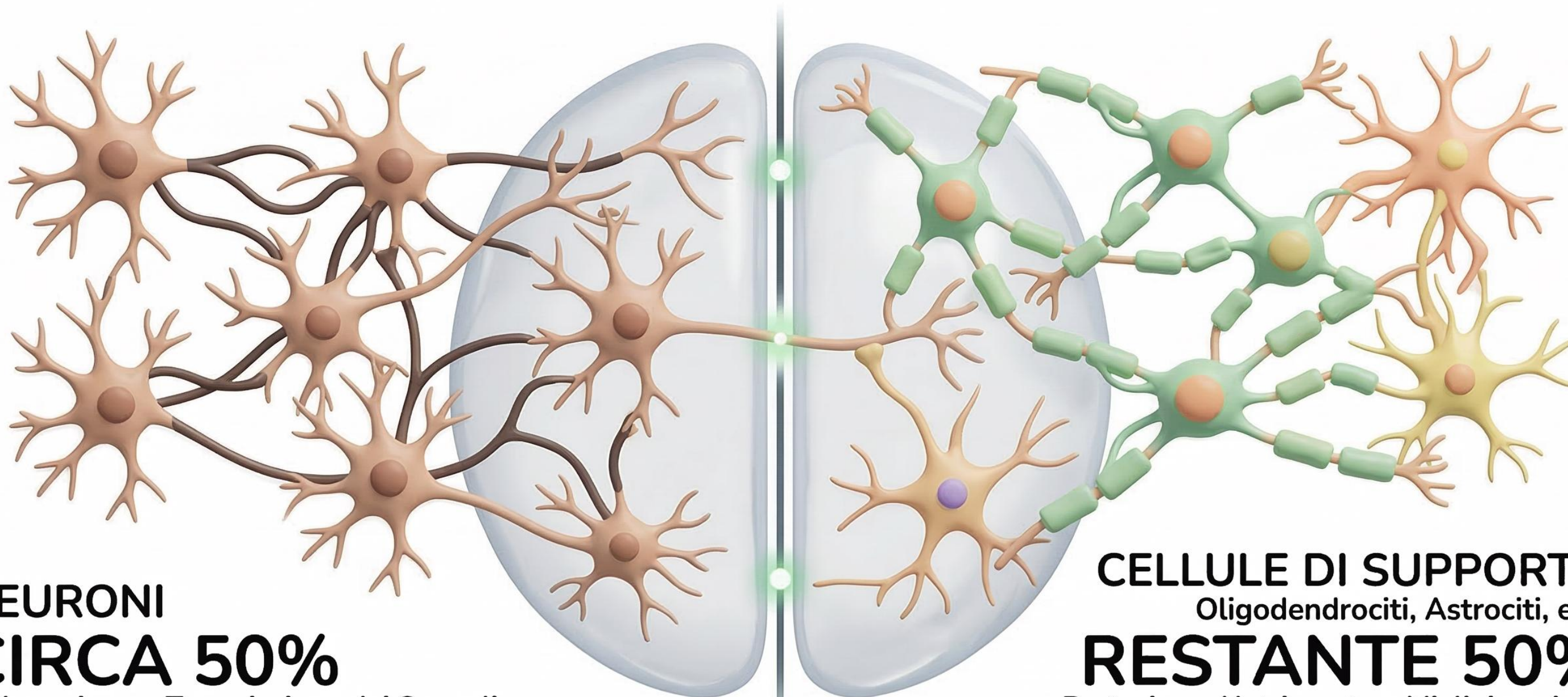
Ruolo di molecole ad RNA nella degenerazione della mielina.



Modelli Umani

Studio di fenomeni neuroinfiammatori, difetti metabolici e mitocondriali (Niemann-Pick tipo C).

La composizione del cervello



NEURONI

CIRCA 50%

Elaborazione e Trasmissione dei Segnali

CELLULE DI SUPPORTO

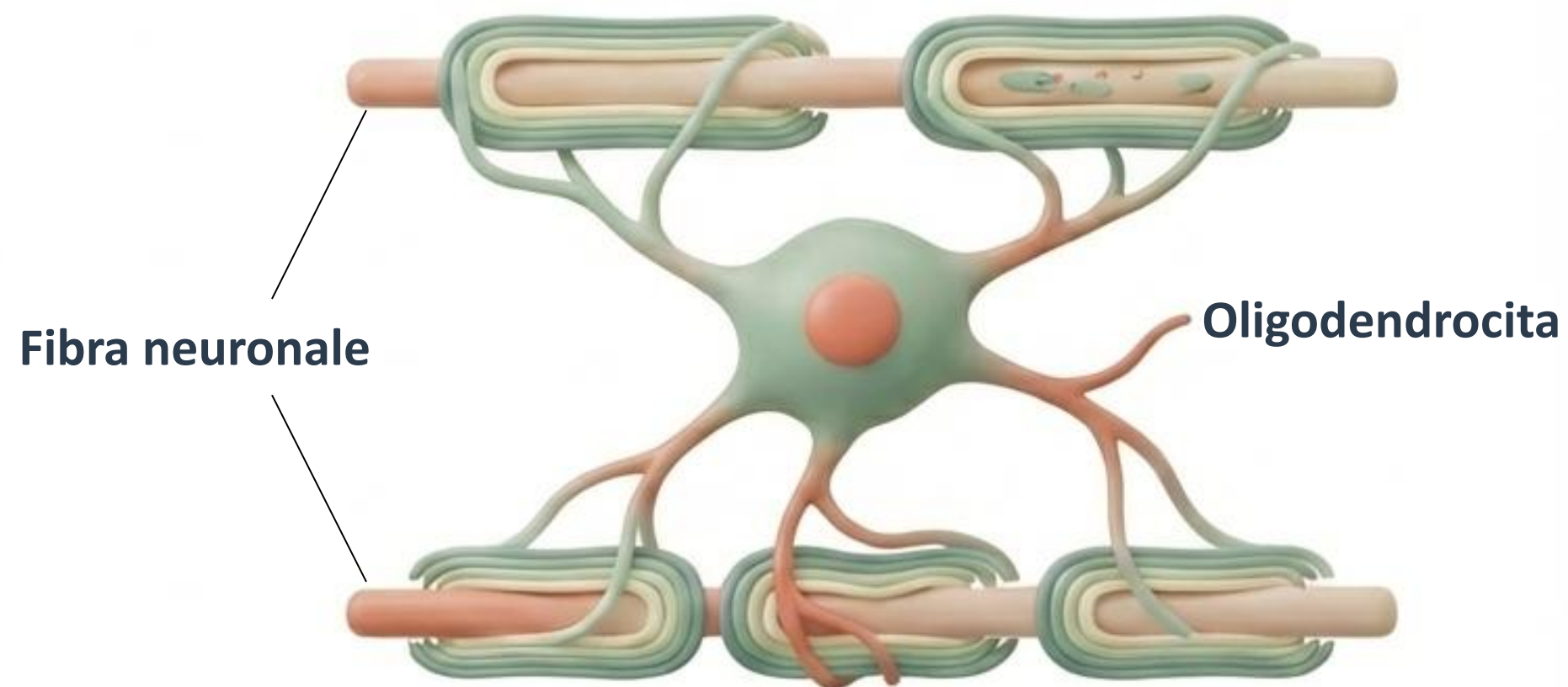
Oligodendrociti, Astrociti, ecc.

RESTANTE 50%

Protezione, Nutrimento e Mielinizzazione

I veri protagonisti del nostro progetto: Gli Oligodendrociti

Non solo neuroni. Il cervello ha bisogno dei suoi "elettricisti".



- Cellule di supporto essenziali per la sopravvivenza dei neuroni.

- Forniscono energia (nutrimento metabolico) direttamente alle fibre nervose.

- Costruiscono e mantengono la rete di comunicazione del sistema nervoso centrale.

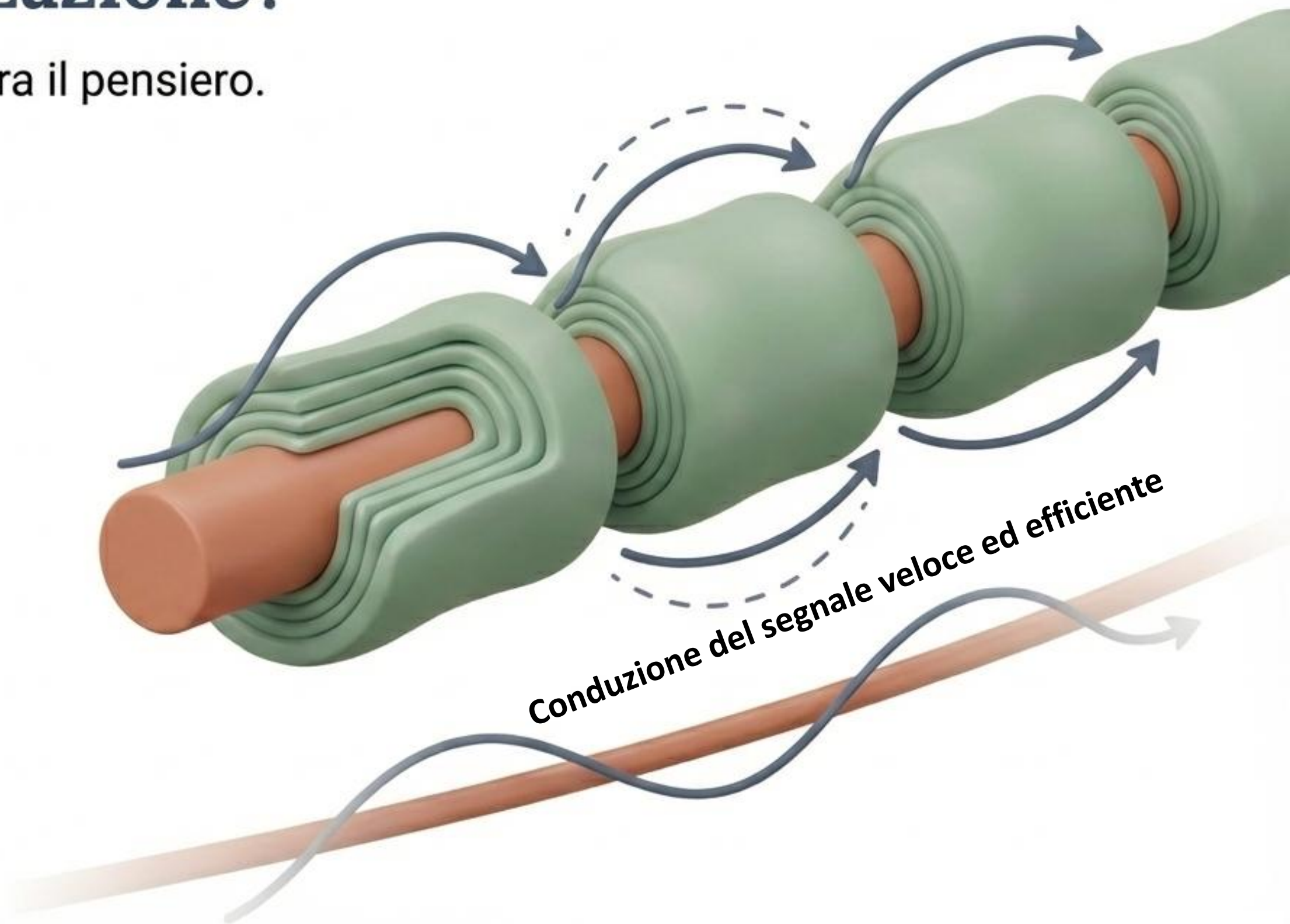
Cos'è la Mielinizzazione?

La guaina isolante che accelera il pensiero.

Isolamento: La mielina avvolge i cavi elettrici del cervello (assoni).

Velocità: Permette ai segnali di viaggiare fino a 100 volte più velocemente (conduzione saltatoria).

Protezione: Difende le fibre nervose dall'usura e dai danni ambientali.



Danno e Riparazione: Proteggere il cavo per salvare la rete

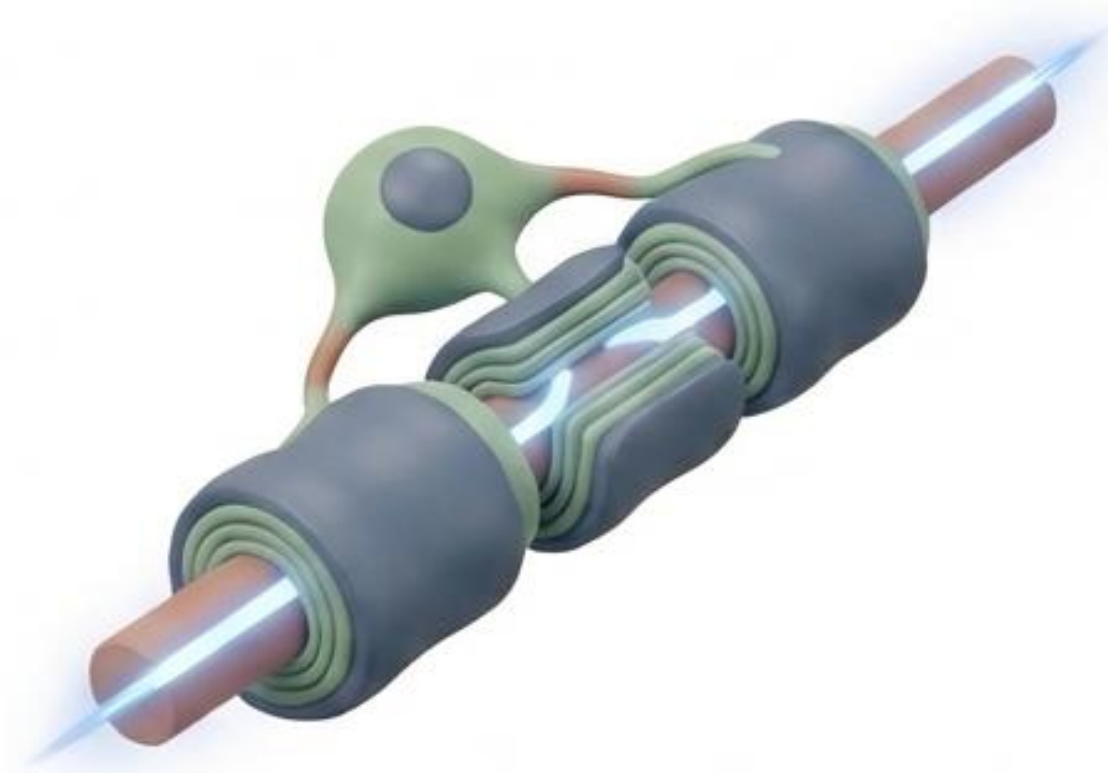


Senza problemi.



Demyelinizzazione: Quando la mielina si degrada, il segnale si interrompe. Il neurone entra in sofferenza.

Il circolo vizioso: Senza supporto, il neurone degenera (neurodegenerazione).



Rimielinizzazione: Aiutando gli oligodendrociti a riparare la guaina, possiamo proteggere i neuroni e arrestare il danno.

Riparare la guaina protegge il cervello



Cervello
Giovane e Sano

Progressione
della malattia



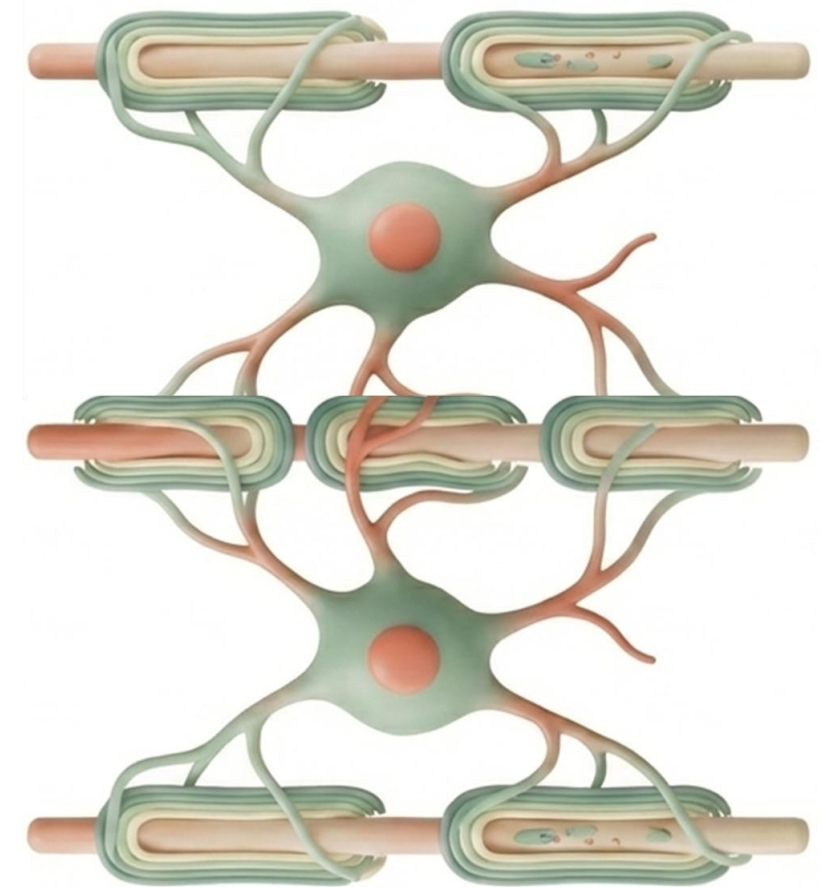
Cervello con
neurodegenerazione

**Malattia di
Alzheimer**

**Sclerosi Laterale
Amiotrofica**

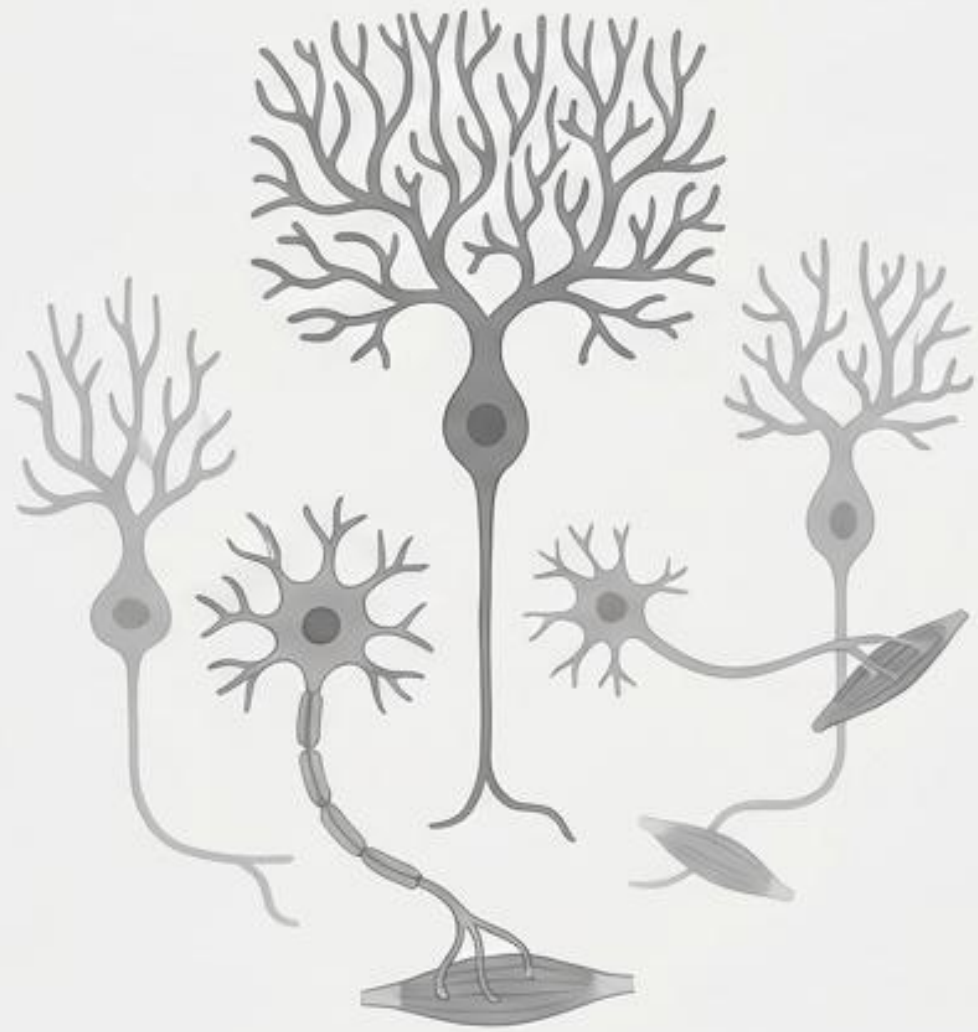
**Ischemia
cerebrale**

**POTENZIARE LA
RIMIELINIZZAZIONE**



ARSACS: Un cambio di prospettiva

La visione storica: Una malattia esclusiva dei neuroni (cellule di Purkinje, motoneuroni).

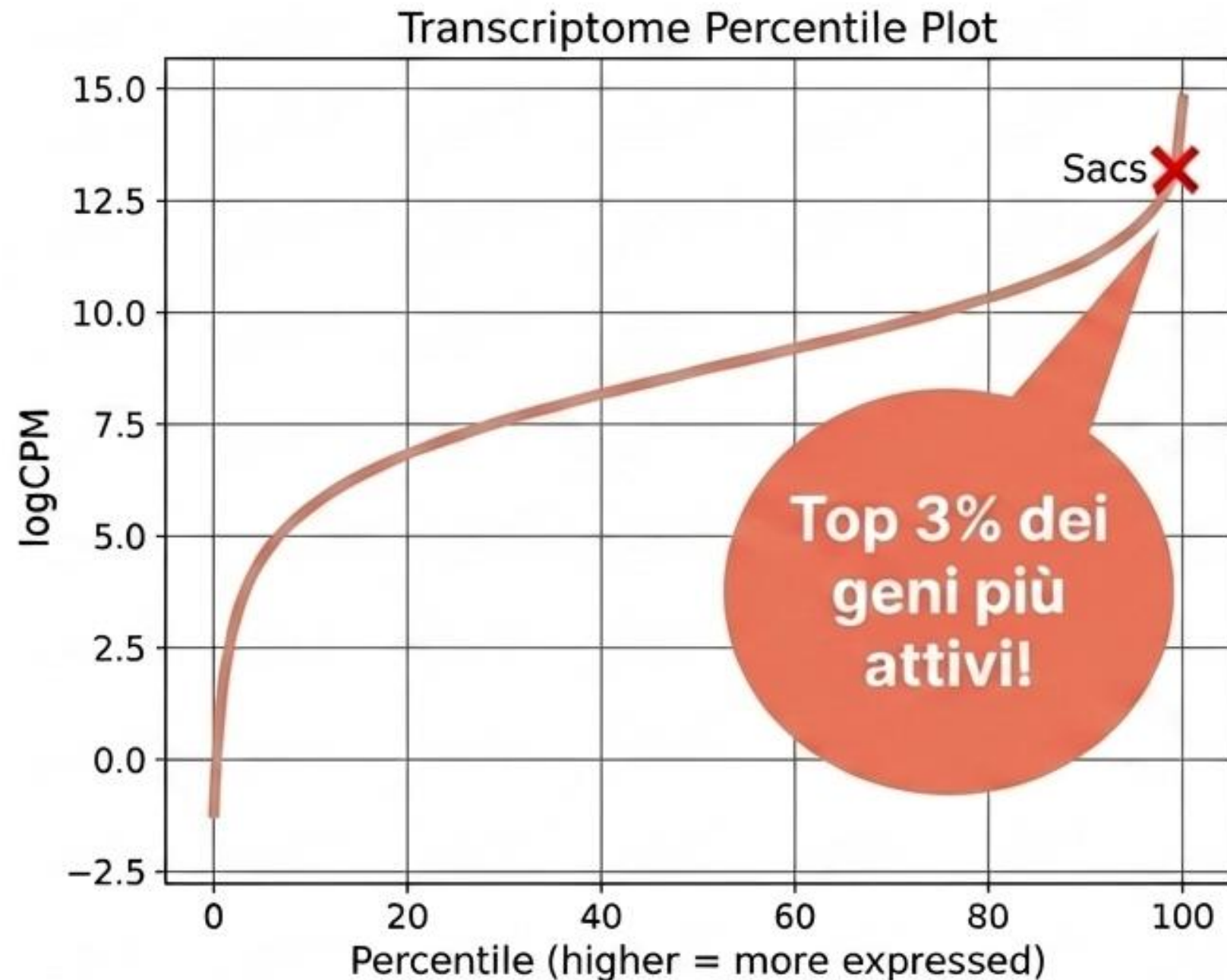


Dati clinici di letteratura



- Gravi anomalie nella "sostanza bianca" (le autostrade di mielina).
- Evidente neuropatia demielinizzante periferica.
- Alterazione del corpo calloso e riduzione del volume globale.

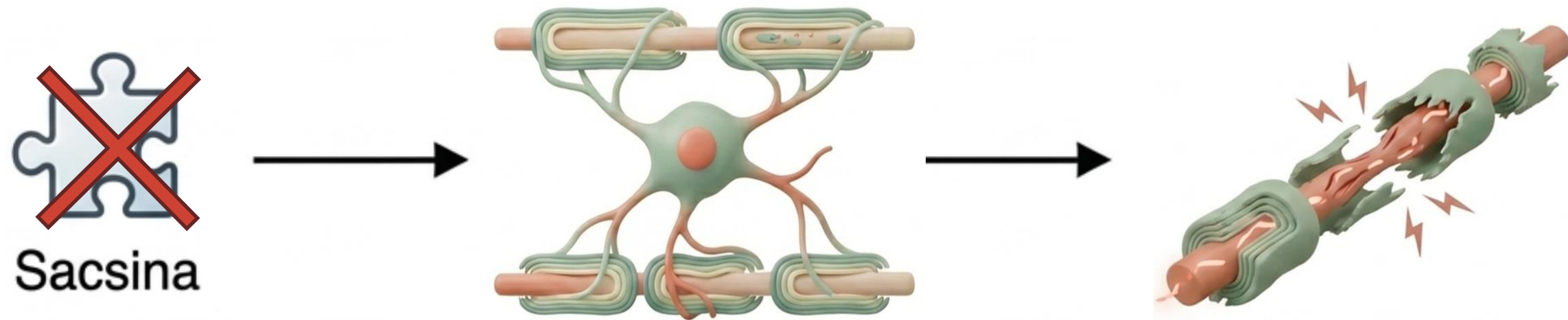
La saccina è espressa anche negli oligodendrociti



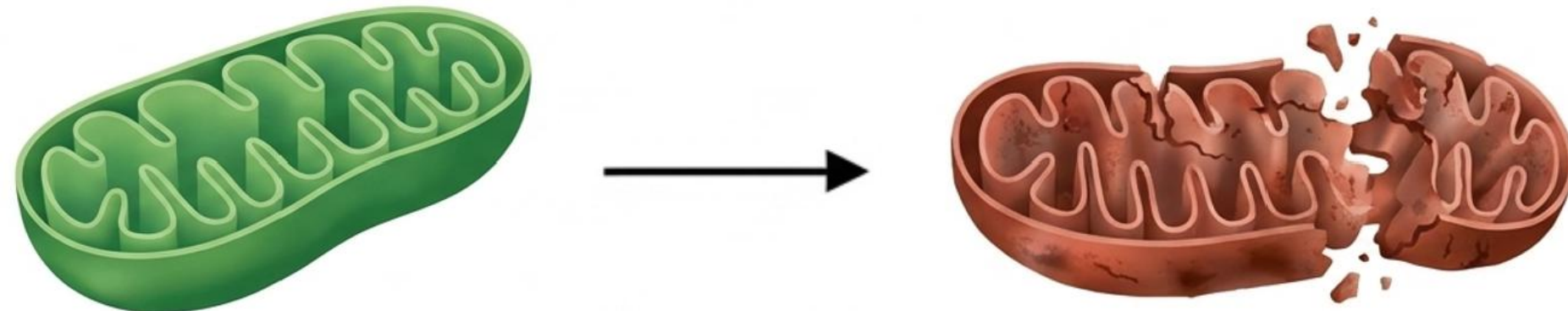
- Il gene SACS non si trova solo nei neuroni.
- Negli oligodendrociti umani, SACS è tra il 3% dei geni più espressi (96.9° percentile).
- La sua funzione potrebbe essere molto importante negli oligodendrociti

Il Razionale del Progetto

Se la saccina manca nelle cellule di supporto la rete viene ulteriormente danneggiata.



Il problema: L'assenza di saccina danneggia la capacità degli oligodendrociti di produrre l'energia necessaria alla produzione della mielina.

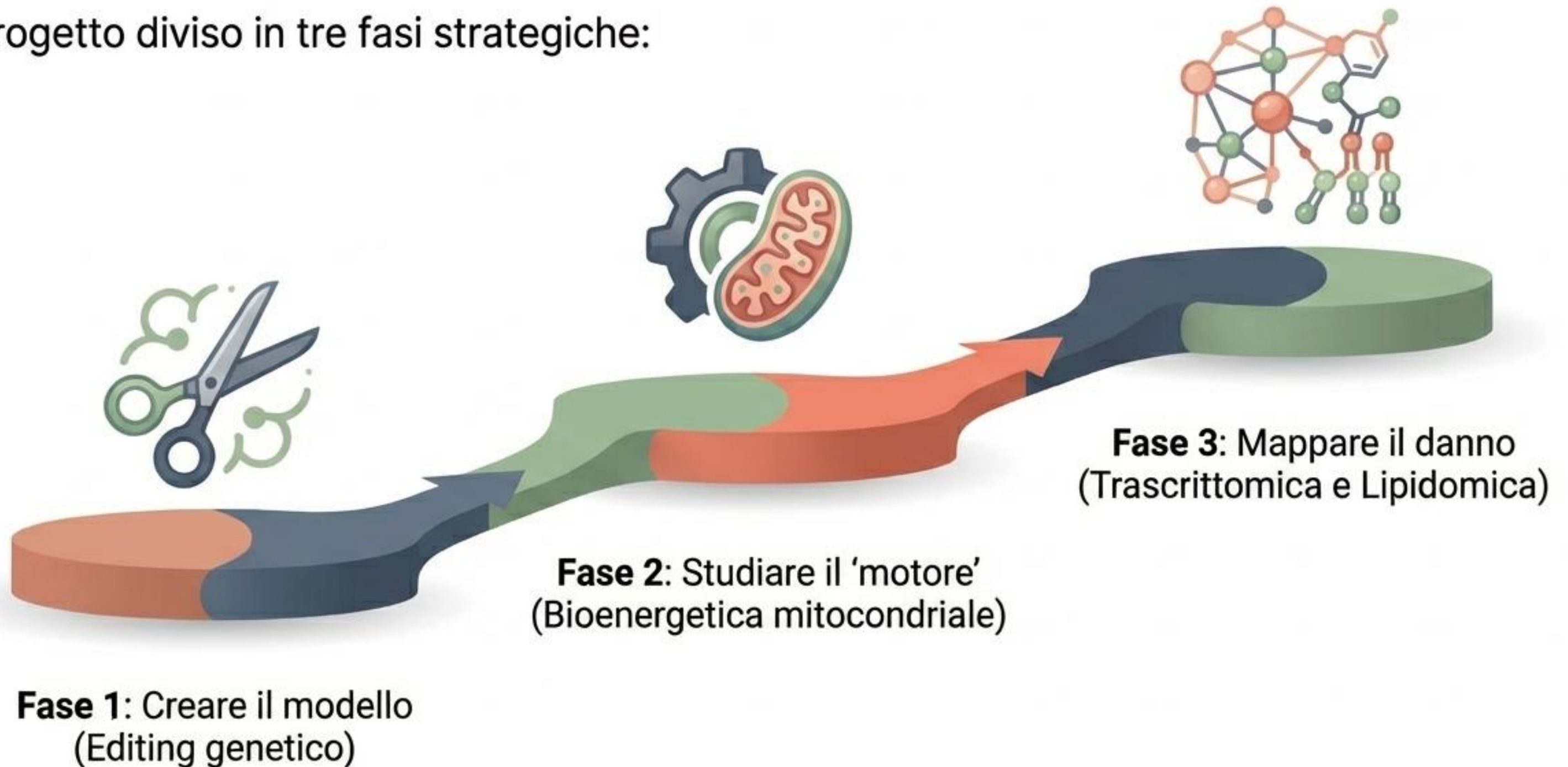


Comprendere questi difetti nelle cellule di supporto potrebbe aprire la strada allo sviluppo di nuove strategie neuroprotettive.

I nostri obiettivi per i prossimi 12 mesi

Creare il primo modello umano di ARSACS negli oligodendrociti.

Un progetto diviso in tre fasi strategiche:

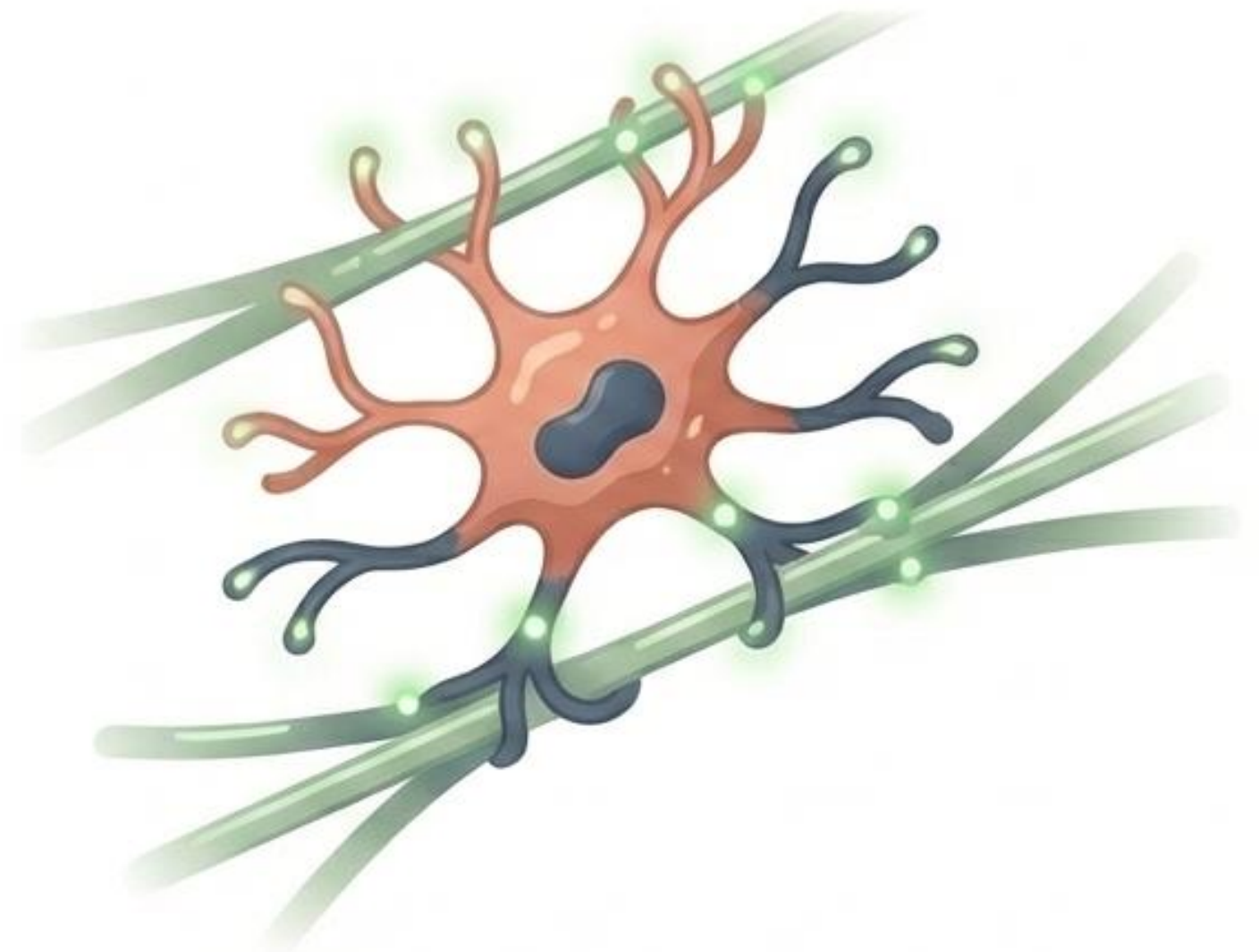


Fase 1: Creare il modello con le «forbici molecolari»

- Rimuoviamo la proteina saccina da oligodendrociti umani sani in laboratorio.
- Osserviamo i cambiamenti nella loro forma.
- Testiamo la loro capacità di avvolgere “assoni artificiali” (nanofibre) per creare nuova mielina.



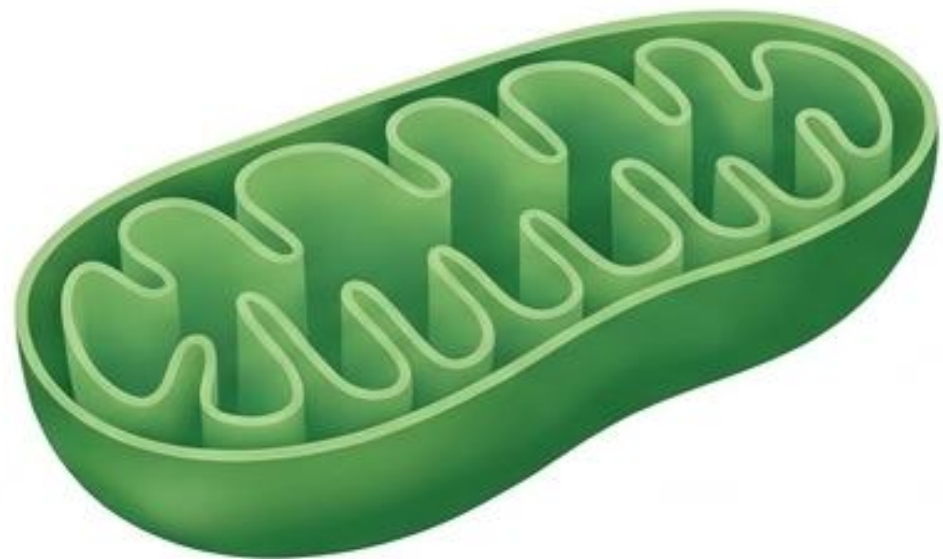
CRISPR/Cas9: Taglio Molecolare



Saggio di Mielinizzazione in Vitro

Fase 2: Controllare il «motore» della cellula

La mielinizzazione richiede un'enorme quantità di energia. I mitocondri sono le centrali elettriche della cellula. Misuriamo il "respiro" cellulare (consumo di ossigeno) per vedere se, senza sassina, le cellule finiscono il carburante. Verifichiamo l'integrità e la dinamica dei mitocondri.



Mitocondrio funzionale

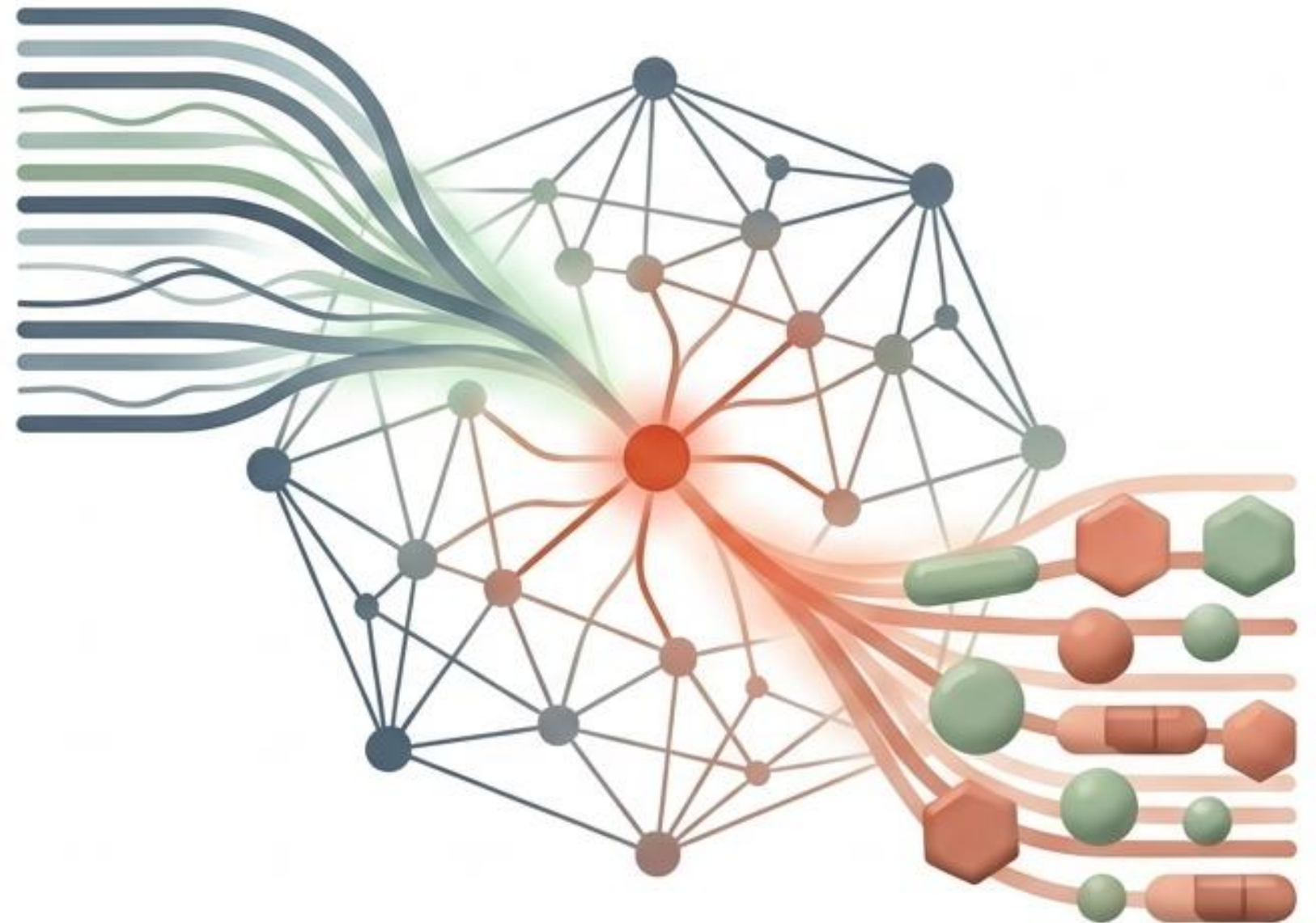


Mitocondrio danneggiato

Fase 3: Mappare il meccanismo molecolare

Analizziamo l'intero sistema per trovare i difetti:

- **Trascrittomica (RNA):** Leggiamo il “manuale di istruzioni” della cellula per vedere quali geni sono alterati.
- **Lipidomica:** Analizziamo i “mattoni” (colesterolo, sfingomieline) usati per costruire la mielina.
- Incrociamo i dati per identificare la causa esatta del malfunzionamento.

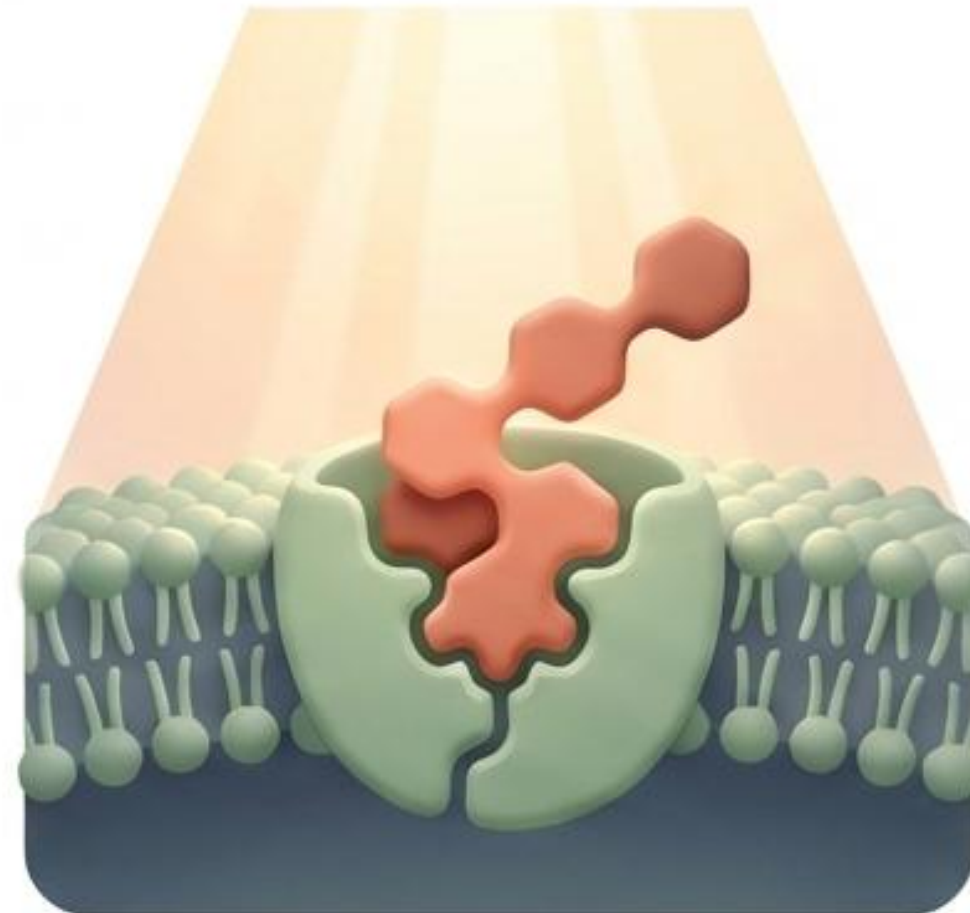


Scoperte e Prospettive

Non solo biologia di base, ma una piattaforma per il futuro.

Un nuovo modello:

Avremo le prime cellule umane di supporto ARSACS da studiare.



Screening farmacologico:

Costruiremo la base per **testare** futuri farmaci mirati a ripristinare l'energia cellulare e la mielina.

Nuovi bersagli:

Identificheremo i deficit metabolici o lipidici specifici.

GRAZIE PER L'ATTENZIONE



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO