



NICO
Neuroscience Institute Cavalieri Ottolenghi



DIPARTIMENTO DI
NEUROSCIENZE
UNIVERSITÀ DI TORINO



Riparare il sistema nervoso: le cellule staminali e il futuro della medicina rigenerativa

Annalisa Buffo

3 luglio 2025

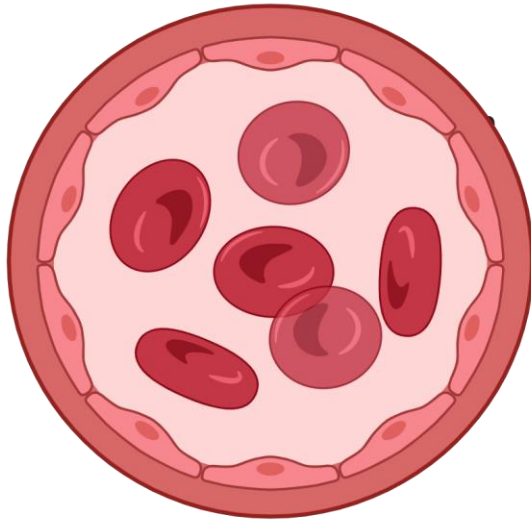
Riparare il sistema nervoso:
rigenerare i neuroni e i circuiti perduti

Rigenerazione - molti tessuti rigenerano

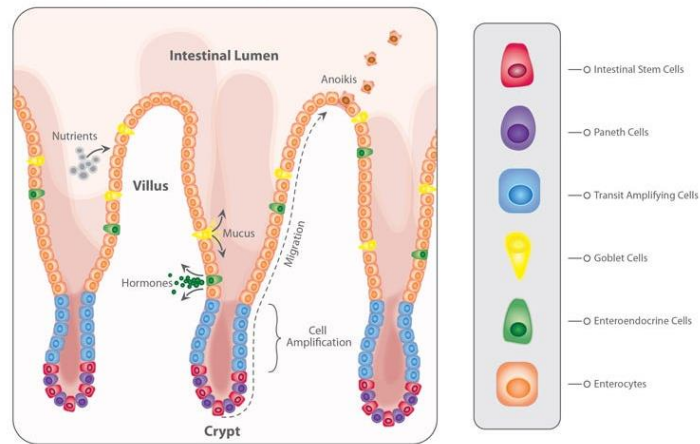
2

rinnovamento continuo; dopo danno

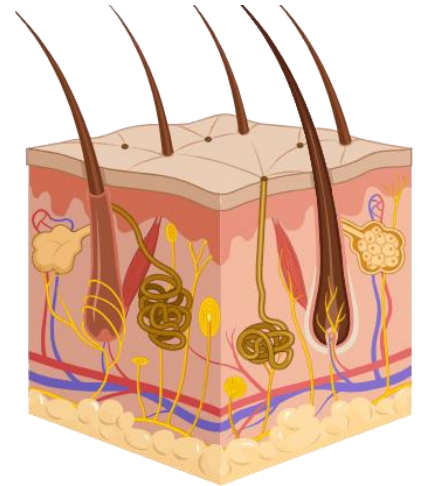
Sangue



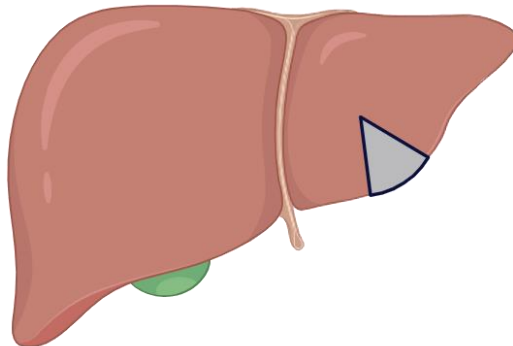
Epitelio intestinale



Epidermide



Fegato



Giulio Bizzozzero

Rigenerazione – il cervello non rigenera

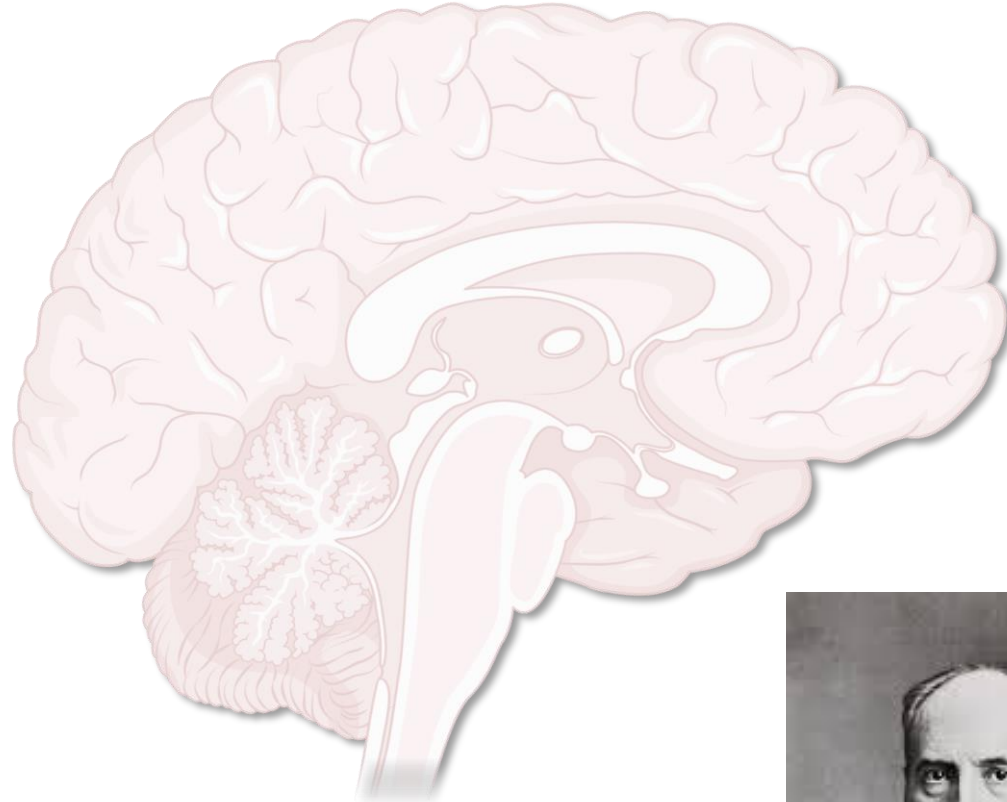
3

no rinnovamento continuo; no rigenerazione dopo danno

Sistema nervoso centrale

In adult centers the nerve paths are something fixed, ended, immutable. Everything may die, nothing may be regenerated.

It is key for the science of the future to change, if possible, this decree.



**Santiago Ramon y
Cajal**

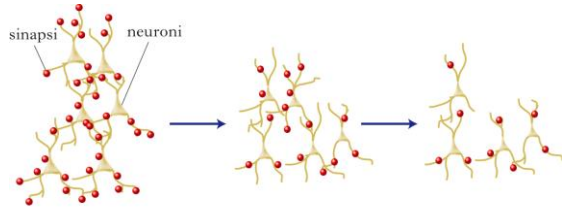


Giulio Bizzozzero

Rigenerazione – il cervello non rigenera

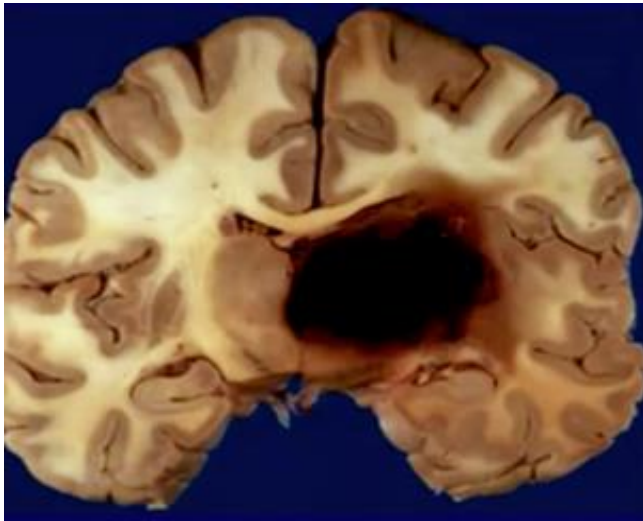
4

no rinnovamento continuo; no rigenerazione dopo danno

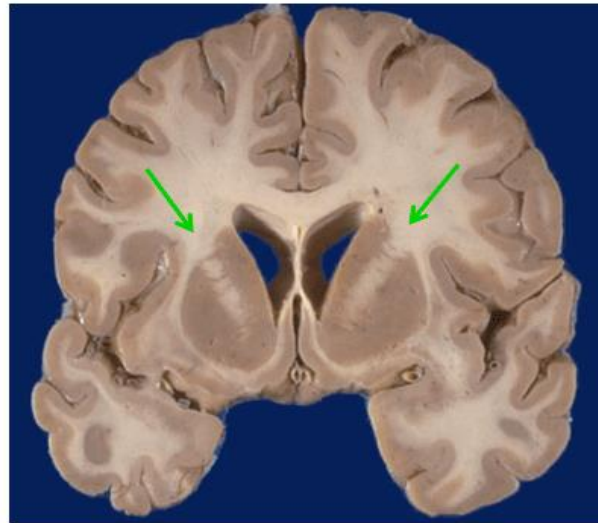


invecchiamento

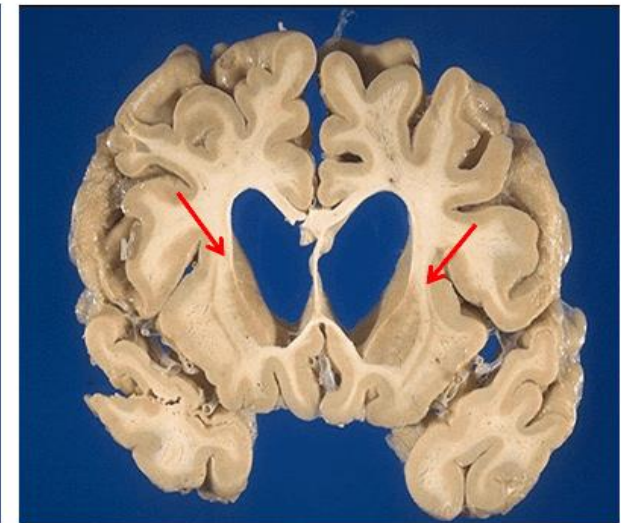
malattie neurodegenerative



ictus emorragico

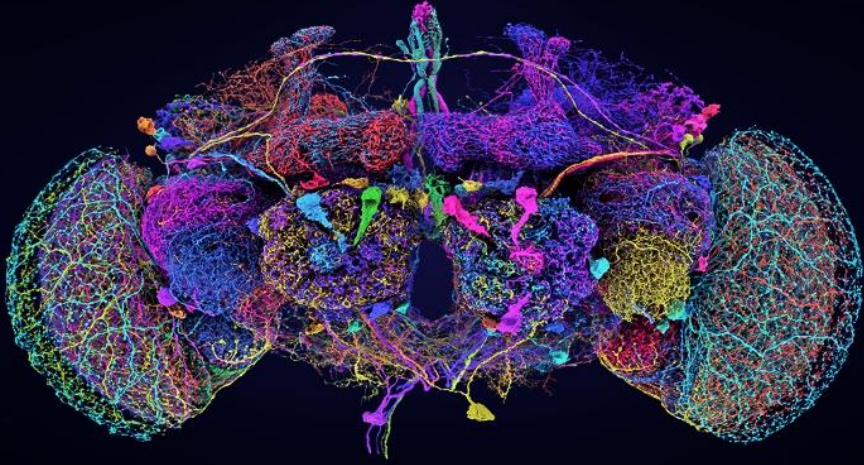


Cervello di una persona sana
Le frecce verdi indicano il corpo striato che prende il nome dal suo aspetto caratteristico



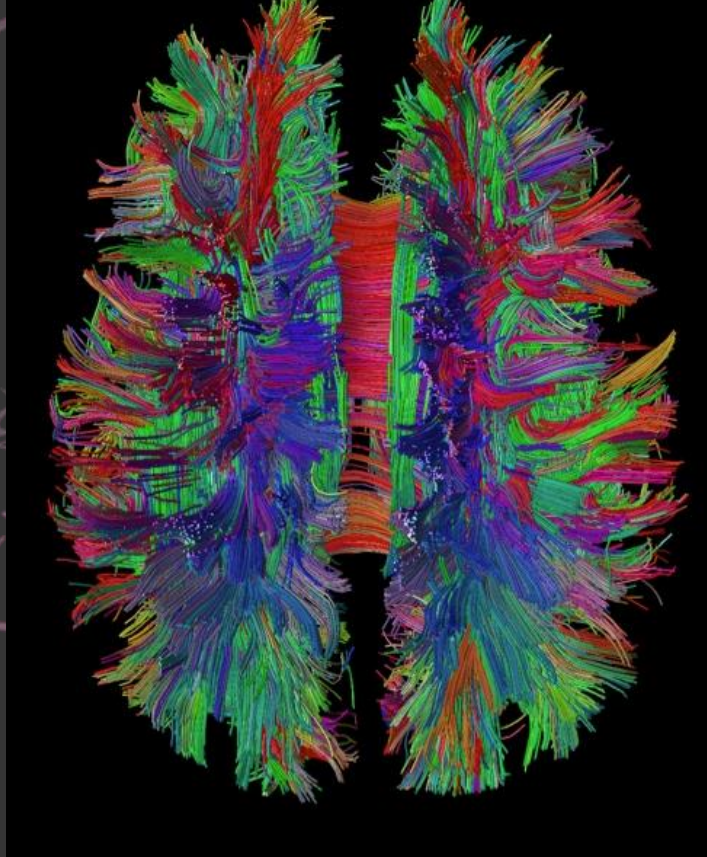
Cervello di un paziente Huntington
Le frecce rosse indicano quello che rimane del corpo striato

cervello di drosofila



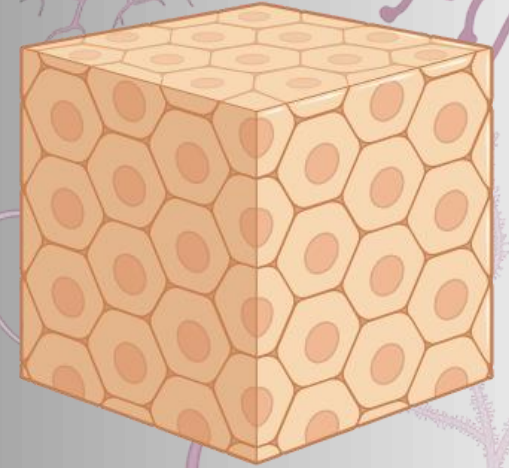
140000 neuroni
8000 tipi diversi di neuroni
54 milioni di contatti

cervello umano



100 miliardi di neuroni
??? tipi diversi di neuroni
??? Centinaia di trilioni di contatti

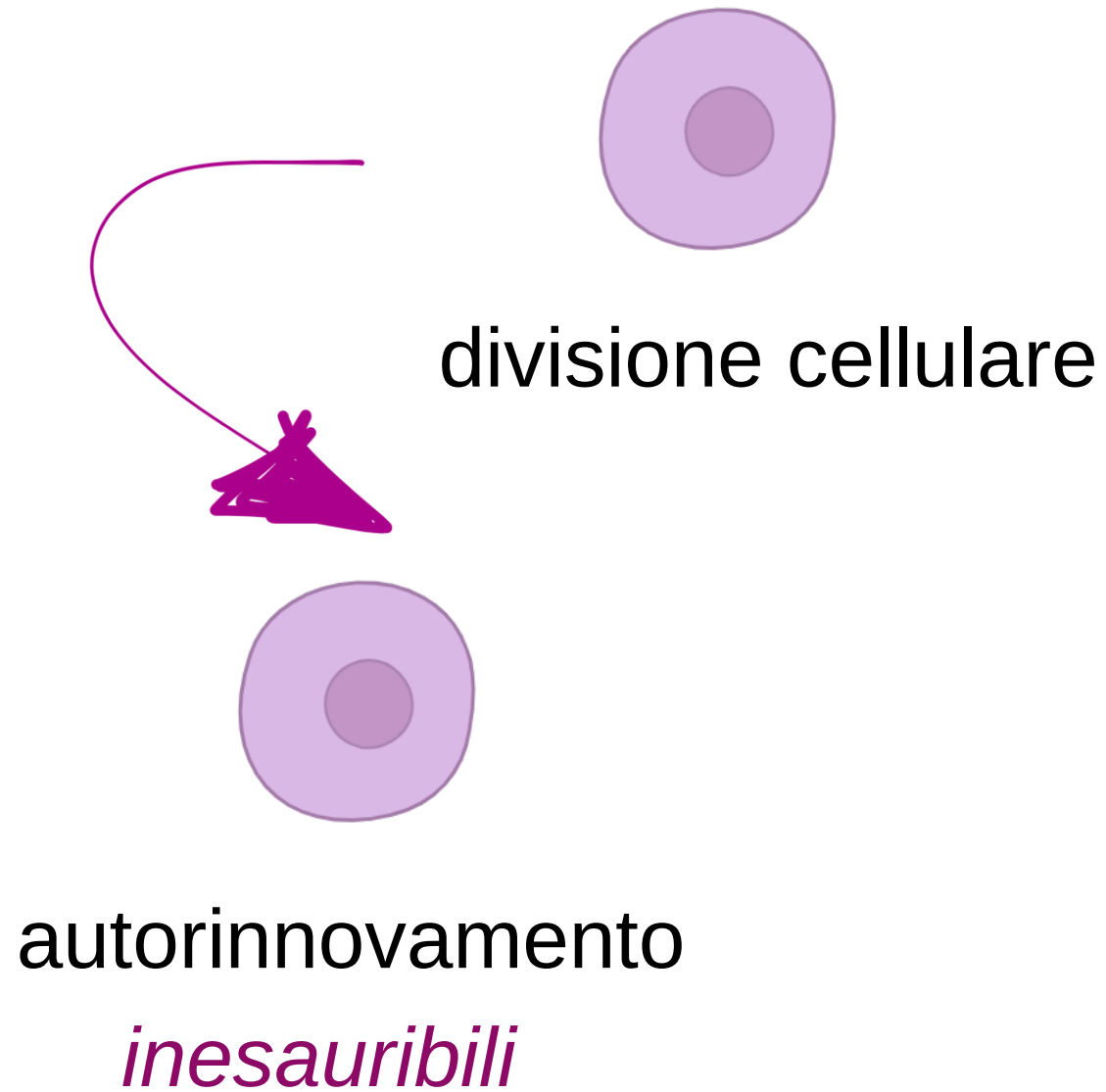
**questione di
complessità?**

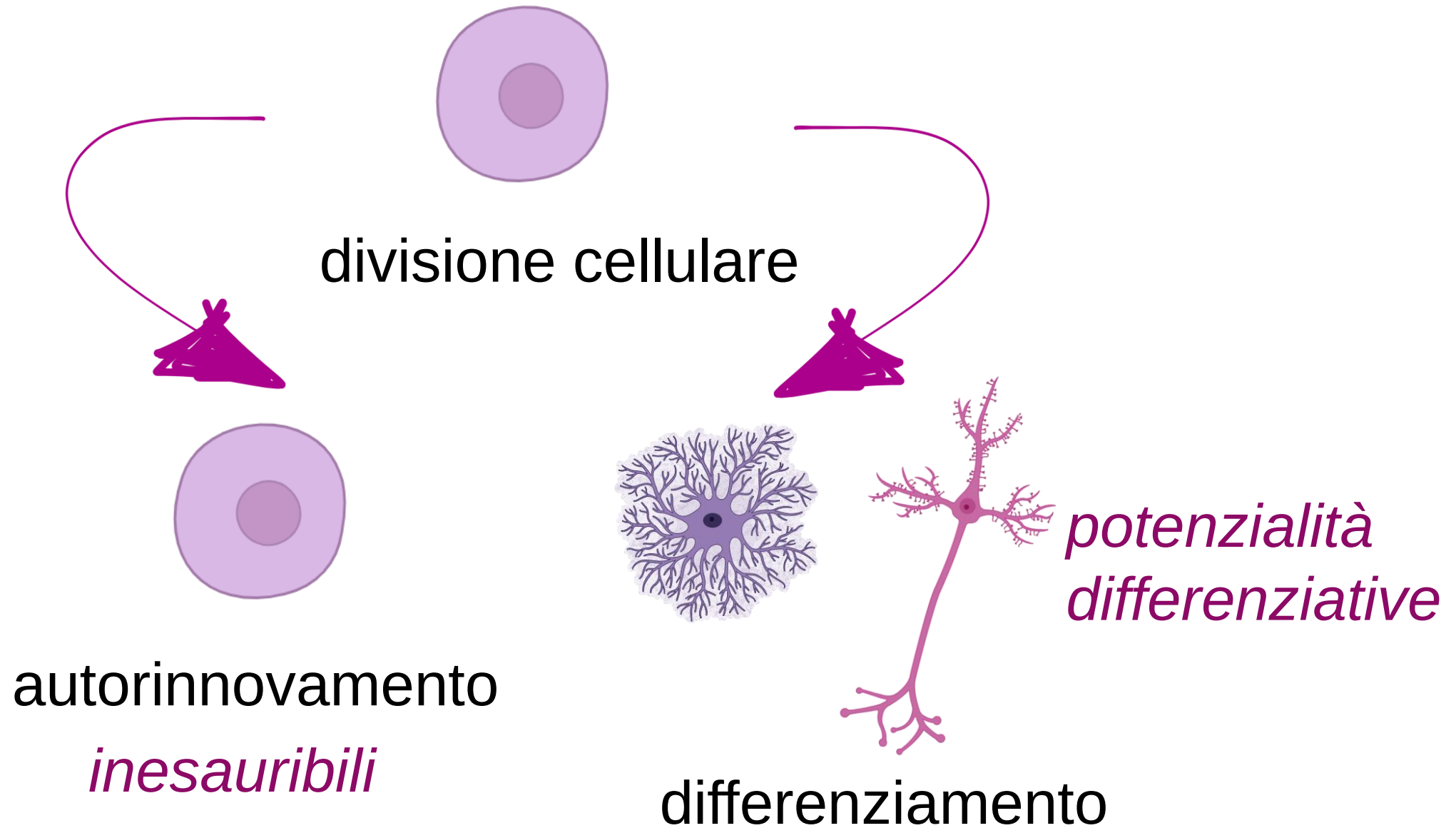


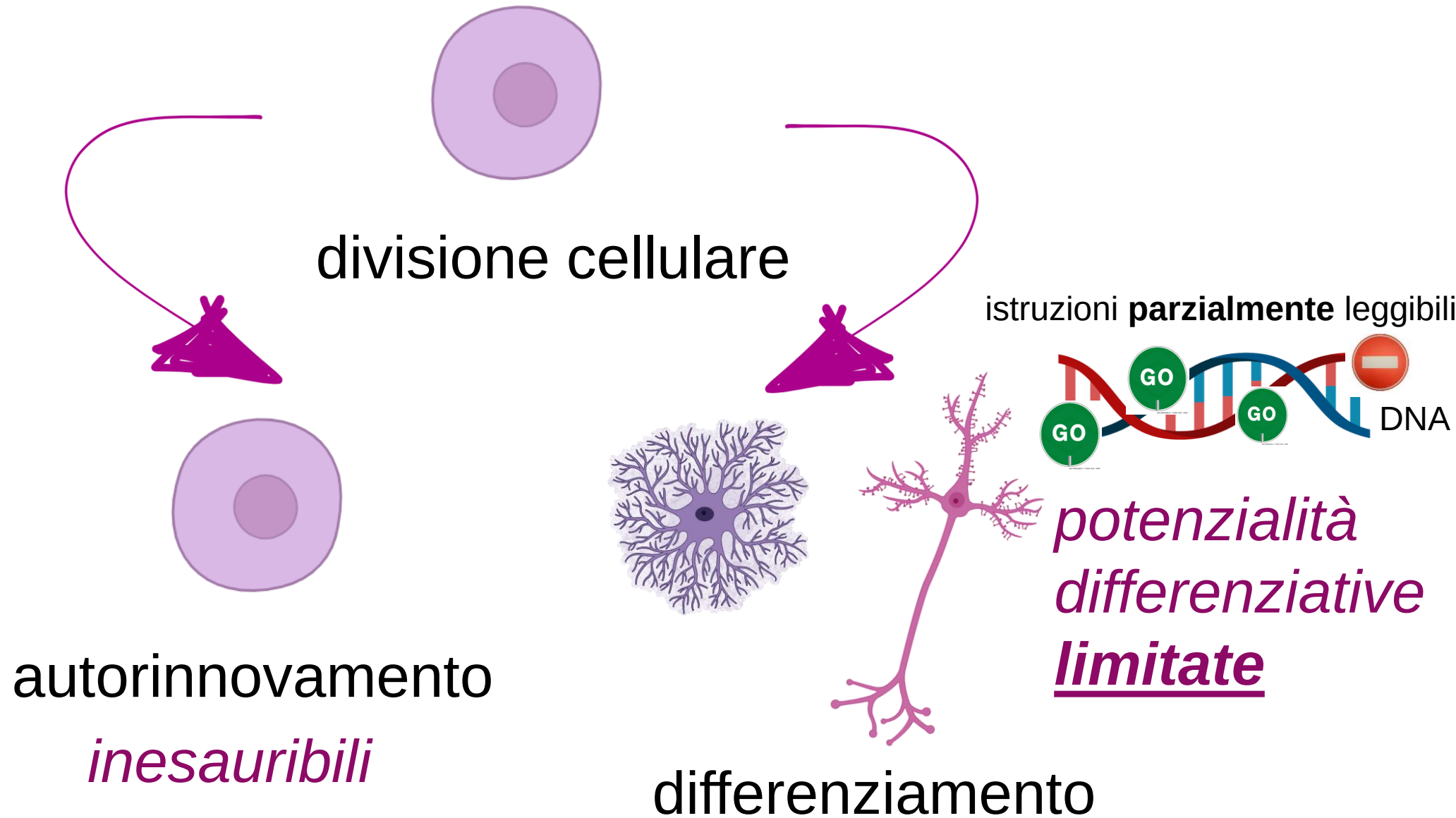
**plasticità
sinaptica e dei
circuiti più che
cellulare?**



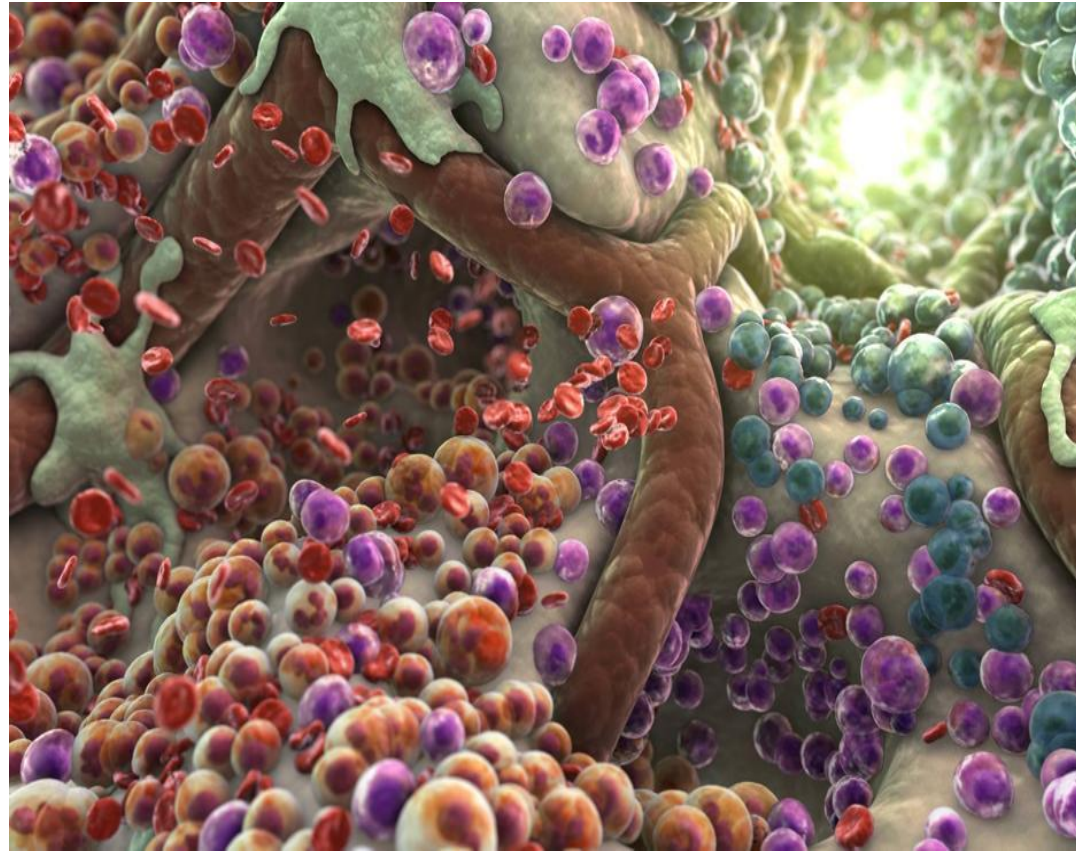
presenza o assenza di cellule staminali







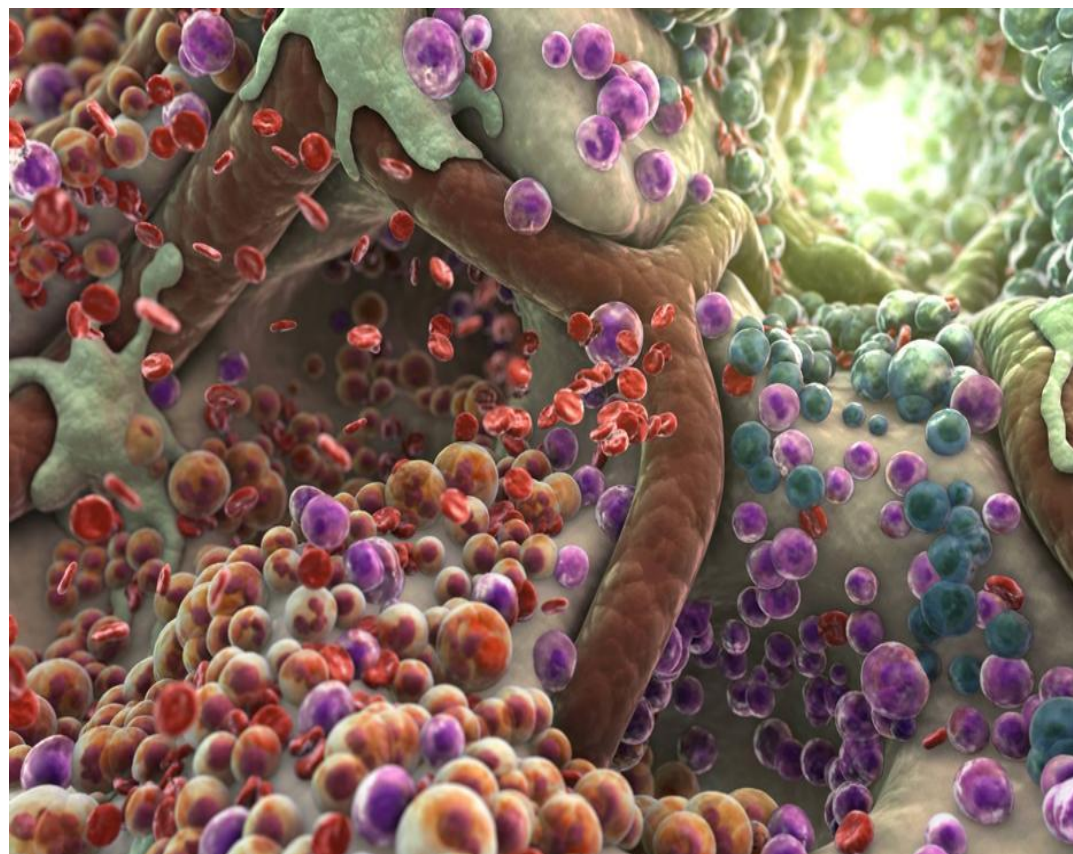
Cellule staminali ematopoietiche



cellule umane

Terapie cellulari per la rigenerazione di tessuti complessi: medicina rigenerativa

Cellule staminali ematopoietiche



cellule umane

Le Cellule Staminali Adulte/Somatiche Uni/Multipotenti

12

Terapie cellulari per la rigenerazione di tessuti complessi: medicina rigenerativa

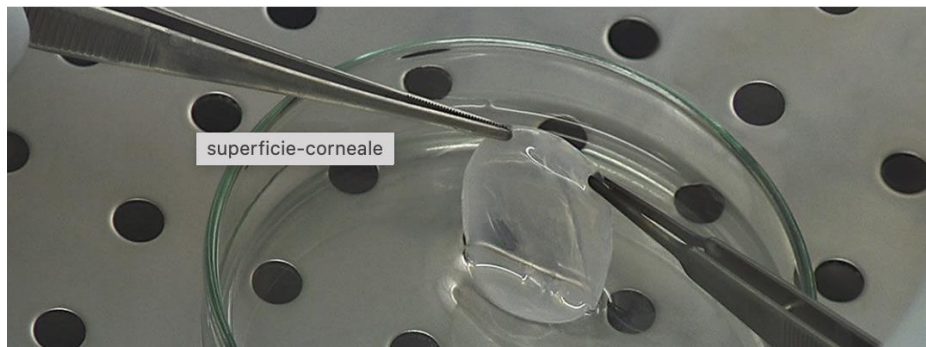
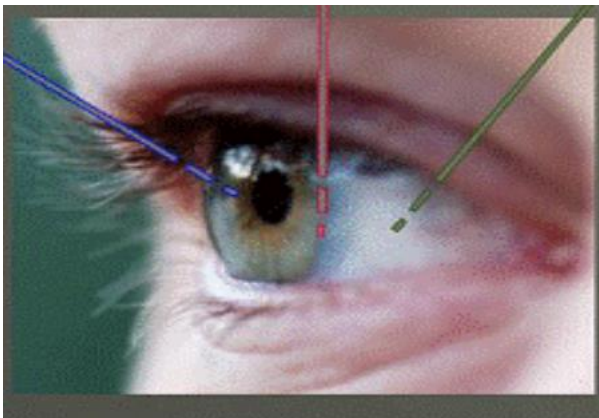


Michele De Luca



Graziella Pellegrini

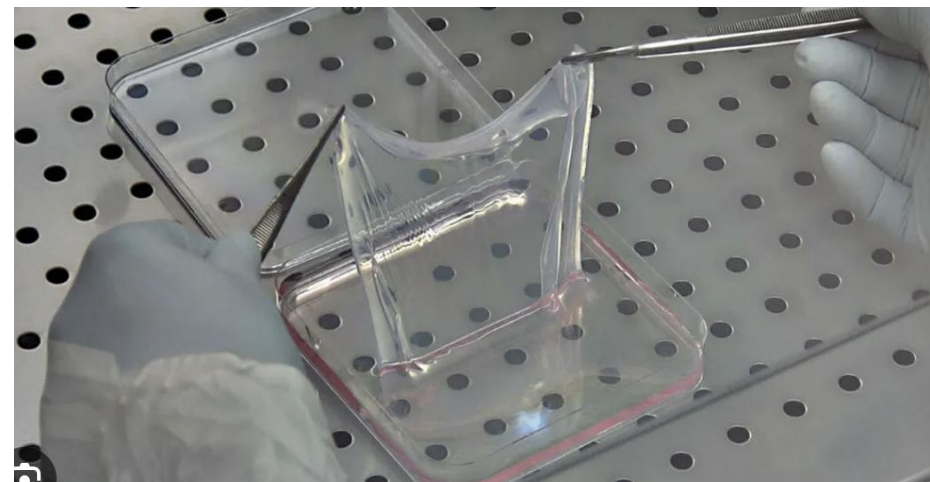
Cellule staminali del limbus della cornea



HOLOCLAR®
Ex vivo expanded autologous human
corneal epithelial cells containing stem cells

**Primo farmaco al mondo a
base di staminali**

Cellule staminali dell'epidermide

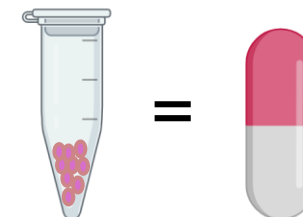


HOLOCLAR: OTTENUTA LA "FULL MARKETING AUTHORIZATION" IN EU E UK

5 Aprile 2024 Holostem News

In data 22 febbraio 2024 la **Commissione Europea** ha ratificato, con decisione n. 1299 (2024) il passaggio della autorizzazione alla **immissione in commercio europea di Holoclar** da "conditional" a "full". Tale passaggio aveva ricevuto, a fine 2023, parere positivo dal CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) di EMA, l'Agenzia europea per il farmaco, in seguito al completamento dello studio clinico interventistico e prospettico HOLOCORE.

I risultati dello studio sono pubblicati nel registro europeo per gli studi clinici - [EU Clinical Trials Register](#).



Terapie cellulari per la rigenerazione di tessuti complessi: medicina rigenerativa



Michele De Luca



Graziella Pellegrini

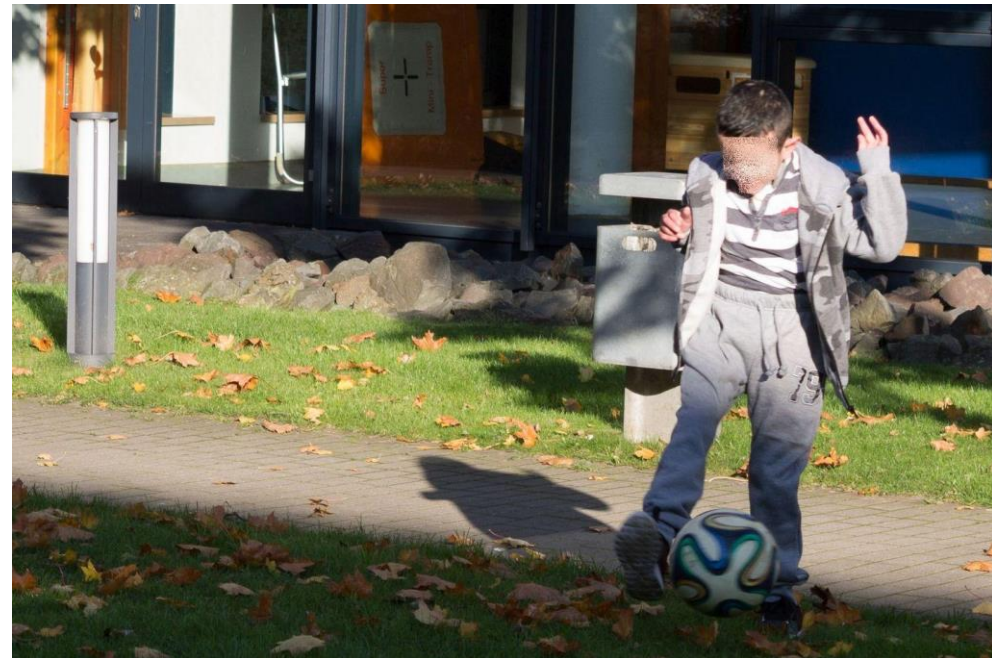
Regeneration of the entire human epidermis using transgenic stem cells

Tobias Hirsch^{1*}, Tobias Rothoeft^{2*}, Norbert Teig^{2*}, Johann W. Bauer^{3*}, Graziella Pellegrini^{4,5*}, Laura De Rosa^{5*}, Davide Scaglione⁶, Julia Reichelt³, Alfred Klausegger³, Daniela Kneisz³, Oriana Romano⁷, Alessia Secone Seconetti⁵, Roberta Contin⁵, Elena Enzo⁵, Irena Jurman⁸, Sonia Carulli⁹, Frank Jacobsen¹, Thomas Luecke¹⁰, Marcus Lehnhardt¹, Meike Fischer², Maximilian Kueckelhaus¹, Daniela Quaglino⁷, Michele Morgante⁸, Silvio Bicciato⁷, Sergio Bondanza⁹ & Michele De Luca⁵

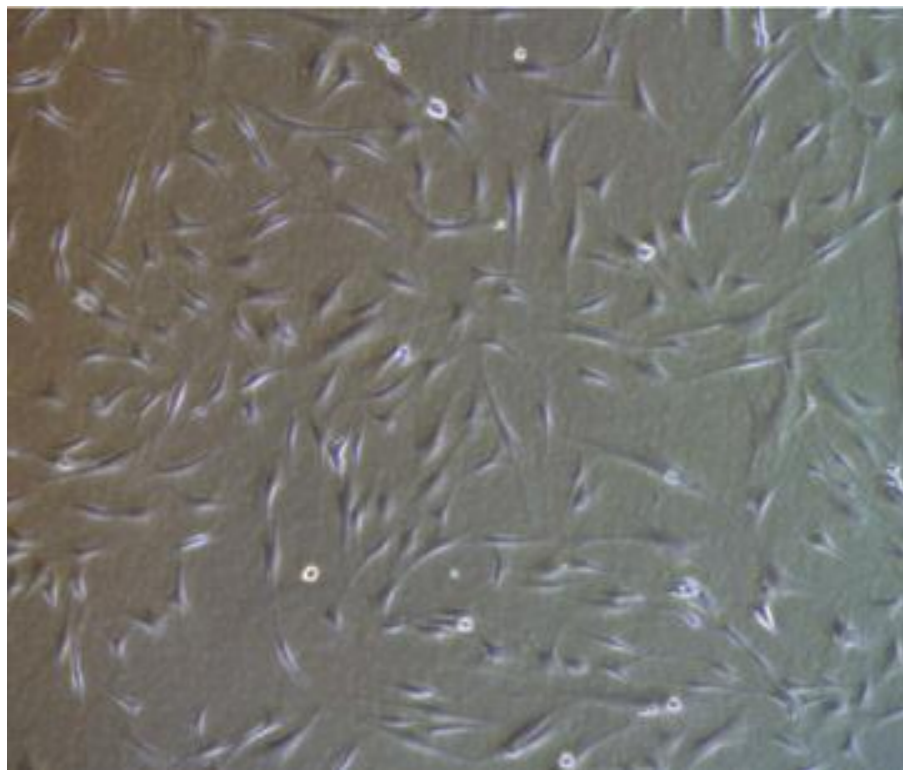
Nature, 2017

Terapia cellulare
&
Terapia genica

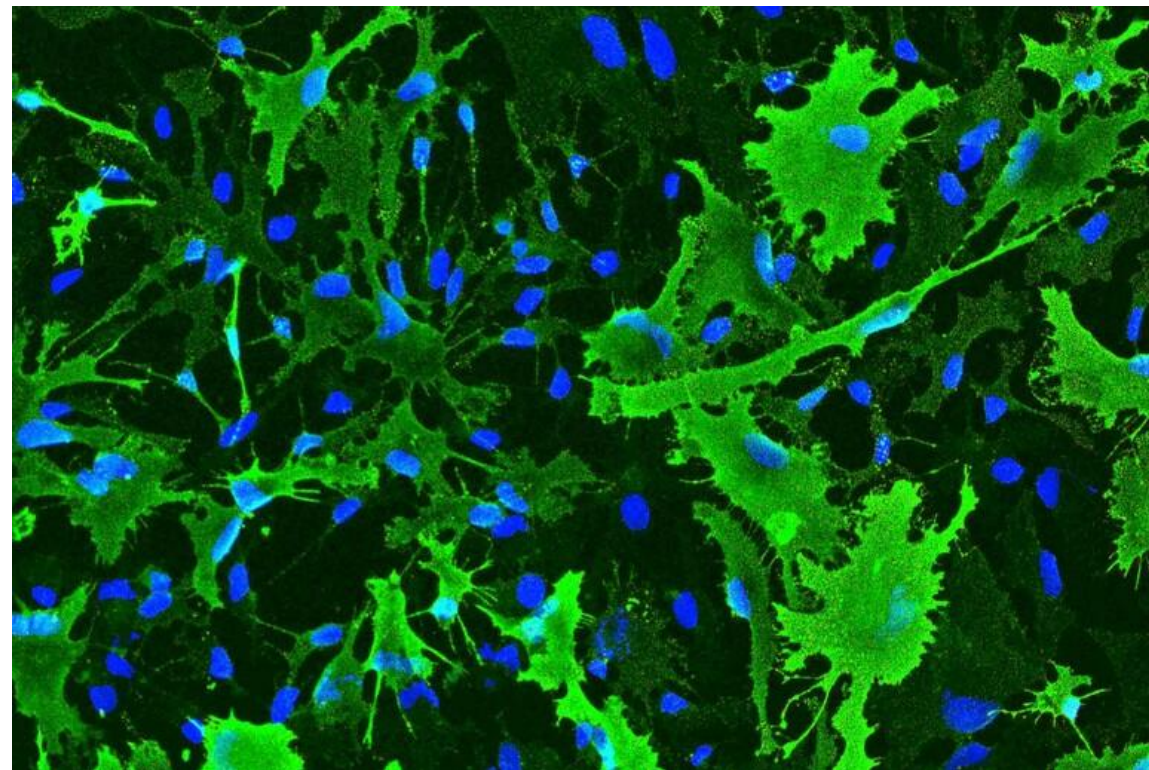
Hassan e
i bambini
farfalla



Terapie cellulari per la rigenerazione di tessuti complessi: medicina rigenerativa



Cellule staminali mesenchimali



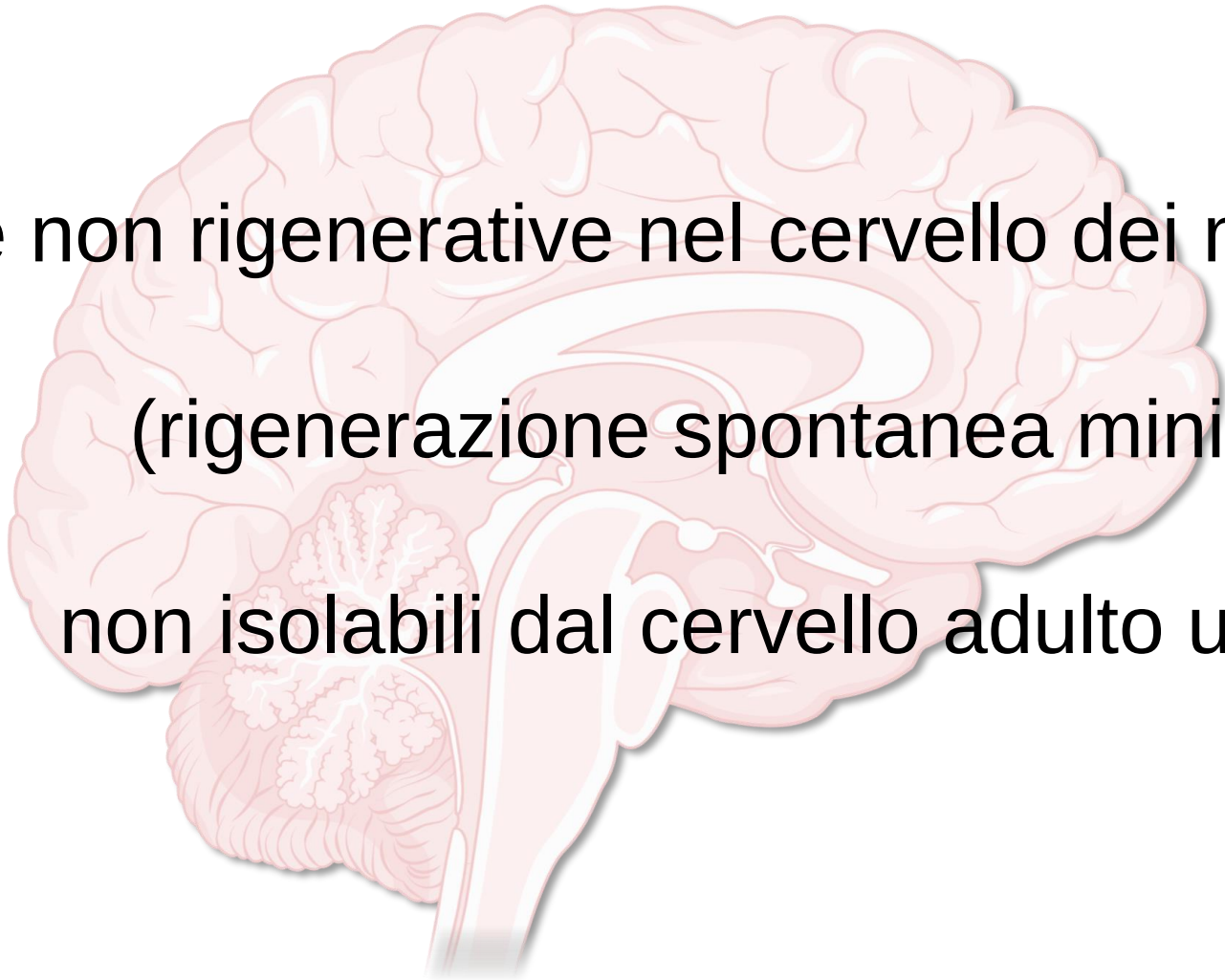
Cellule staminali neurali fetali

Terapie cellulari per la rigenerazione di tessuti complessi: medicina rigenerativa

carenti e non rigenerative nel cervello dei mammiferi adulti

(rigenerazione spontanea minima)

non isolabili dal cervello adulto umano



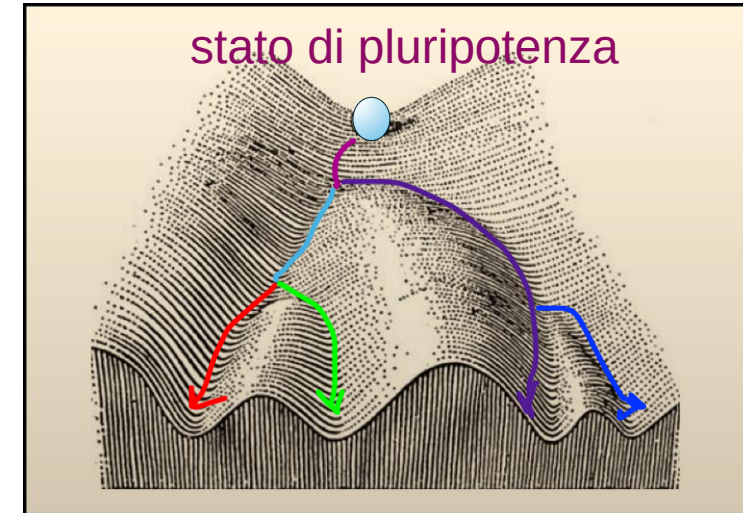
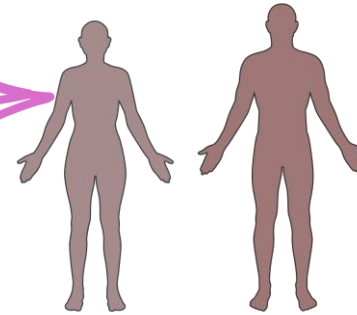
Terapie cellulari per la rigenerazione di tessuti complessi: medicina rigenerativa



blastocisti

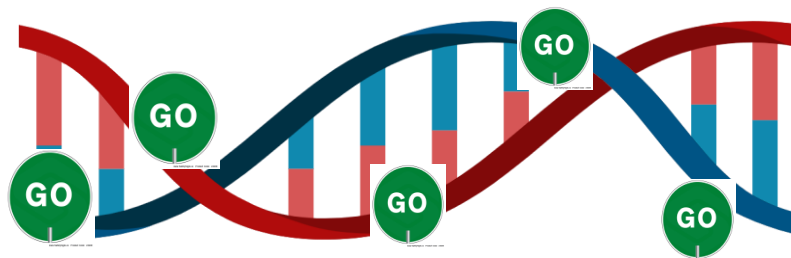


tutti i tessuti



Conrad Waddington, 1957

istruzioni **tutte** leggibili



*potenzialità
differenziative
ampie*

Le Cellule Staminali – Embrionali Pluripotenti

17

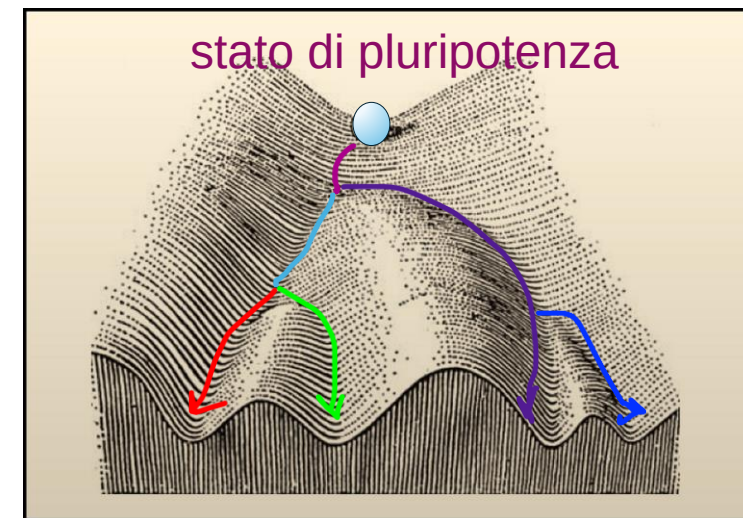
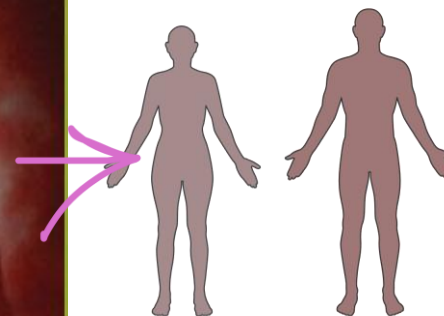
Terapie cellulari per la rigenerazione di tessuti complessi: medicina rigenerativa



blastocisti

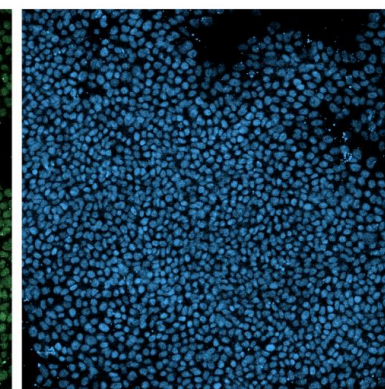
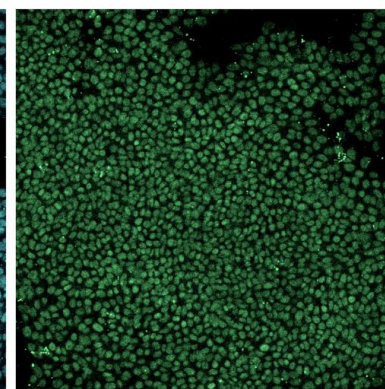
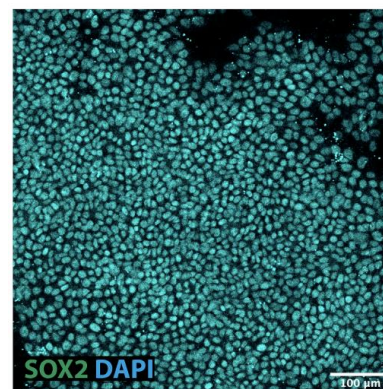


tutti i tessuti



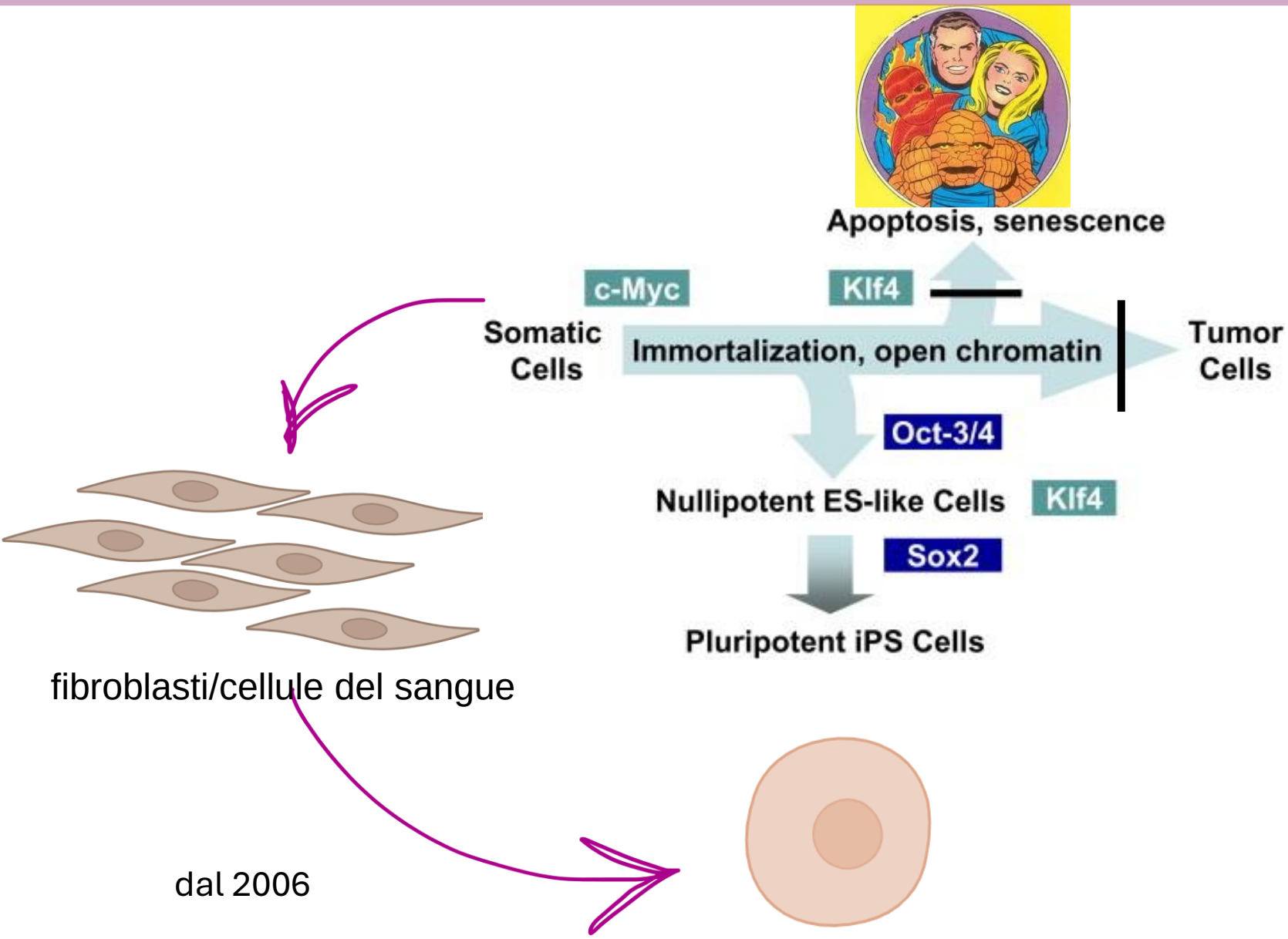
Conrad Waddington, 1957

1998



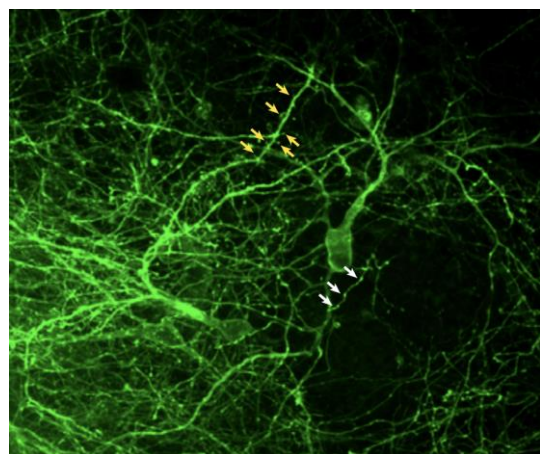
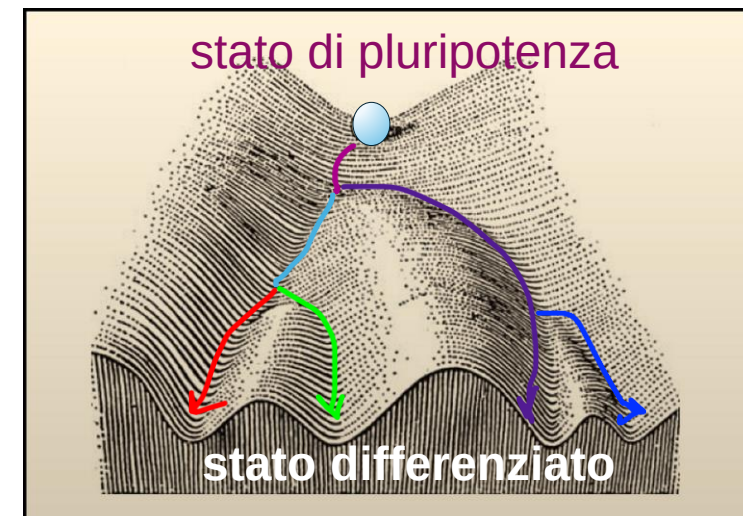
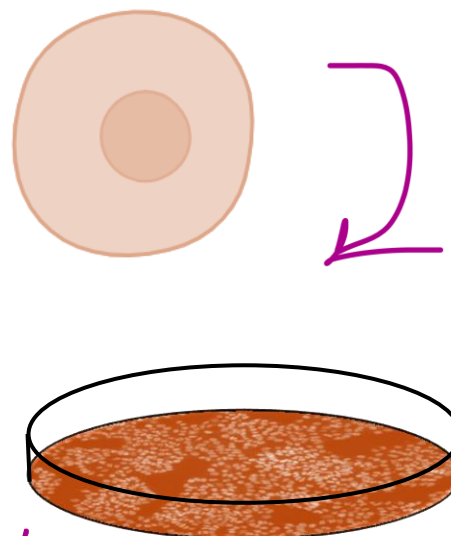
Thomson, J. A., Itskovitz-Eldor, J., Shapiro, S. S., Waknitz, M. A., Swiergiel, J. J., Marshall, V. S., & Jones, J. M. (1998). Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*, 282(5391), 1145–1147.

Le Cellule Staminali - Pluripotenti Indotte

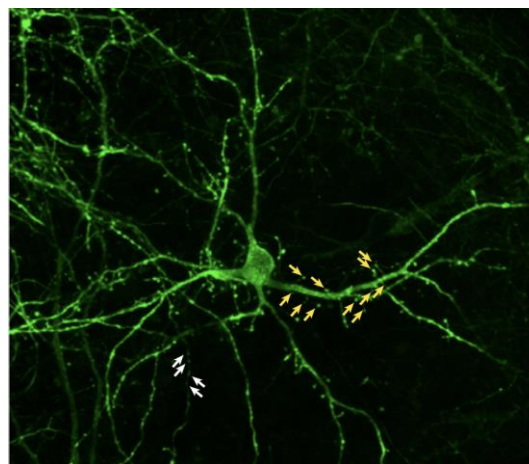




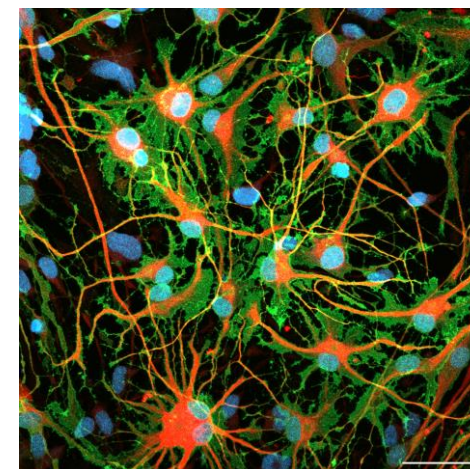
Ricette basate
sullo studio dello
sviluppo
embrionale e
fetale



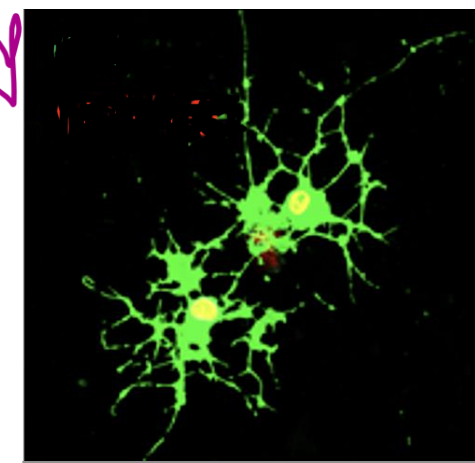
neurone dopaminergico umano



neurone striatale umano



astrociti umani



oligodendrociti umani

Favorire la sopravvivenza di cellule danneggiate e processi riparativi operati da altre cellule:

Effetto Bystander

Staminali somatiche
Mesenchimali,
Fetali neurali

Ricostruzione del tessuto danneggiato

Progenitori specifici >
morfogenesi > tessuto
rigenerato

Staminali somatiche
epidermide, sangue e
pluripotenti differenziate

Favorire la sopravvivenza di cellule danneggiate e processi riparativi operati da altre cellule:
Effetto Bystander

Staminali somatiche:
Mesenchimali,
Fetali neurali



STUDI CLINICI - FASE I

nature medicine



Article

<https://doi.org/10.1038/s41591-022-02097-3>

Neural stem cell transplantation in patients with progressive multiple sclerosis: an open-label, phase 1 study

Angela Genchi^{1,4,*}, Elena Brambilla¹, Francesca Sangalli¹, Marta Radaelli¹, Marco Bacigaluppi^{1,4,*}, Roberto Furlan^{1,4,*}, Annapaola Andolfo⁵, Denise Drago⁶, Cinzia Magagnotti⁶, Giulia Maria Scotti⁷, Raffaella Greco⁷, Paolo Vezzulli⁸, Linda Ottoboni¹, Marco Bonopane⁹, Daniela Capiluppo², Francesca Ruffini¹, Daniela Belotti^{10,11}, Benedetta Cablati^{10,11}, Stefania Cesana^{10,11}, Giada Matera^{10,11}, Letizia Leocani⁵, Vittorio Martinelli², Lucia Molola², Luca Vago¹², Paola Panina-Bordignon^{1,3}, Andrea Falini^{3,4}, Fabio Ciceri^{12,7}, Anna Uglietti¹², Maria Pia Sormani¹³, Giancarlo Comi¹, Mario Alberto Battaglia¹⁴, Maria A. Rocca^{2,3,15}, Loredana Storelli¹⁶, Elisabetta Pagani¹⁶, Giuseppe Galpa^{10,11} & Gianvito Martino^{1,2,3}✉

Human neural stem cell transplantation in ALS: initial results from a phase I trial

Letizia Mazzini^{1,†}, Maurizio Gelati^{2,3,†}, Daniela Celeste Profico^{2,3}, Giada Sgaravizzi², Massimo Progetti Pensi^{2,3}, Gianmarco Muzi², Claudia Ricciolini^{2,3}, Laura Rota Nodari^{4,3}, Sandro Carletti⁵, Cesare Giorgi⁵, Cristina Spera⁵, Frondizi Domenico⁵, Enrica Bersano¹, Francesco Petruzzelli³, Carlo Cisar⁶, Annamaria Maglione³, Maria Francesca Sarnelli¹, Alessandro Stecco⁷, Giorgia Querini⁸, Stefano Masiero⁸, Roberto Cantello¹, Daniela Ferrarini¹, Cristina Zalfa⁴, Elena Binda^{3,4}, Alberto Visioli¹, Domenico Trombetta³, Antonio Novelli³, Barbara Torres³, Laura Bernardini³, Alessandro Carriero⁷, Paolo Prandi¹, Serena Servo¹, Annalisa Cerino¹, Valentina Cima⁸, Alessandra Gaiani⁸, Nicola Nasuelli¹, Maurizio Massara⁸, Jonathan Glass⁹, Gianni Sorarù⁸, Nicholas M. Boulis¹⁰ and Angelo L. Vescovi^{2,3,4,11}*

Mazzini et al. *Journal of Translational Medicine* (2015) 13:17

Results from Phase I Clinical Trial with Intraspinal Injection of Neural Stem Cells in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Long-Term Outcome

LETIZIA MAZZINI^{1,*}, MAURIZIO GELATI^{2,3,*}, DANIELA CELESTE PROFICO^{2,3}✉, GIANNI SORARÙ⁸, DANIELA FERRARI⁸, MASSIMILIANO COPETTI⁴, GIANMARCO MUZI², CLAUDIA RICCIOLINI^{2,3}, SANDRO CARLETTI⁵, CESARE GIORGI⁵, CRISTINA SPERA⁵, DOMENICO FRONDIZI⁵, STEFANO MASIERO⁸, ALESSANDRO STECCO⁷, CARLO CISARI¹, ENRICA BERSANO¹, FABIOLA DE MARCHI⁸, MARIA FRANCESCA SARNELLI¹, GIORGIA QUERINI⁸, ROBERTO CANTELLO⁸, FRANCESCO PETRUZZELLI³, ANNAMARIA MAGLIONE³, CRISTINA ZALFA⁴, ELENA BINDA^{3,4}, ALBERTO VISIOLI¹, DOMENICO TROMBETTA³, BARBARA TORRES³, LAURA BERNARDINI³, ALESSANDRA GAIANI⁸, MAURILIO MASSARA⁸, SILVIA PAOLUCCI⁹, NICHOLAS M. BOULIS¹⁰, ANGELO L. VESCOVI^{2,3,4,11}* ON BEHALF OF THE ALS-NSCs TRIAL STUDY GROUP

STEM CELLS TRANSLATIONAL MEDICINE 2019;00:1–11

Le Cellule Staminali e la riparazione del sistema nervoso 22

Fa **ATTENZIONE AL 'TURISMO DELLE STAMINALI'** patients
di cellule danneggiate e open-label, phase I study
NON CI SONO TRATTAMENTI GIA' APPROVATI DAGLI
da altre cellule: **ENTI REGOLATORI EU-IT**
Effetto Bystander

Metodo Stamina e caso Stamina

Staminali somatiche:
Mesenchimali,
Fetali neurali

azione
antiinfiammatoria
azione trofica

nature medicine

Article

<https://doi.org/10.1038/s41591-022-02097-3>

open-label, phase I study

Mario Alberto Battaglia^{1,2}, Maria A. Rocca^{3,4}, Loredana Storelli⁵, Elisabetta Paganini⁶, Giuseppe Gaipa^{7,8} & ^{2,3}

Human neural stem cell transplantation: initial results from a phase I study

Letizia Mazzini^{1,2,3}, Maurizio Gelati^{2,3,4}, Daniela Ferrari⁵, Massimo Copetti⁶, Sandro Carletti⁷, Cesare Giorgi⁸, Cristina Alessandri⁹, Carlo Cesari¹⁰, Enrica Maria Francesca Sarnelli¹¹, Giorgia Queiroz¹², Annamaria Maglione¹³, Cristina Zalfa¹⁴, Barbara Torres¹⁵, Laura Bernardini¹⁶, Angelica M. Boule¹⁷ and Angelo L. Vescovi^{18,19}

Mazzini et al. *Journal of Clinical Investigation*

Results from Phase I of the open-label, phase I study of the injection of Neural Stem Cells in Patients with Lateral Sclerosis: A Longitudinal Study

LETIZIA MAZZINI^{1,2,*}, MAURIZIO GELATI^{2,3,4}, DANIELA FERRARI⁵, MASSIMILIANO COPETTI⁶, SANDRO CARLETTI⁷, CESARE GIORGI⁸, CRISTINA ALESSANDRI⁹, CARLO CESARI¹⁰, ENRICA MARIA FRANCESCA SARNELLI¹¹, GIORGIA QUEIROZ¹², ANNAMARIA MAGLIONE¹³, CRISTINA ZALFA¹⁴, BARBARA TORRES¹⁵, LAURA BERNARDINI¹⁶, ANGELICA M. BOULE¹⁷, ANGELO L. VESCOVI^{18,19}

ACQUA SPORCA

Che cosa rischiamo di buttare via con il caso Stamina

Prefazione di Alberto Mantovani

ZADIG EDITORE

STEM CELLS TRANSLATIONAL MEDICINE 2019;00:1-11

**Ricostruzione del tessuto
danneggiato**

**Staminali pluripotenti
differenziate in progenitori**

Le Cellule Staminali e la riparazione del sistema nervoso 24

Review Pluripotent stem-cell-derived therapies in clinical trial: A 2025 update

Agnete Kirkeby,^{1,2,*} Heather Main,³ and Melissa Carpenter^{4,*}
¹Novo Nordisk Foundation Center for Stem Cell Medicine (reNEW) and Department of Neuroscience, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, 2200 Copenhagen, Denmark
²Department of Experimental Medical Sciences, Wallenberg Center for Molecular Medicine (WCMM) and Lund Stem Cell Center, Lund University, 221 84 Lund, Sweden
³HOYA Consulting (ReGenMed Solutions), Stockholm, Sweden
⁴Carpenter Consulting Corporation, Washington, USA
*Correspondence: agnete.kirkeby@sund.ku.dk or agnete.kirkeby@med.lu.se (A.K.), melissa@carpentergroupstrategy.com (M.C.)
<https://doi.org/10.1016/j.stem.2024.12.005>

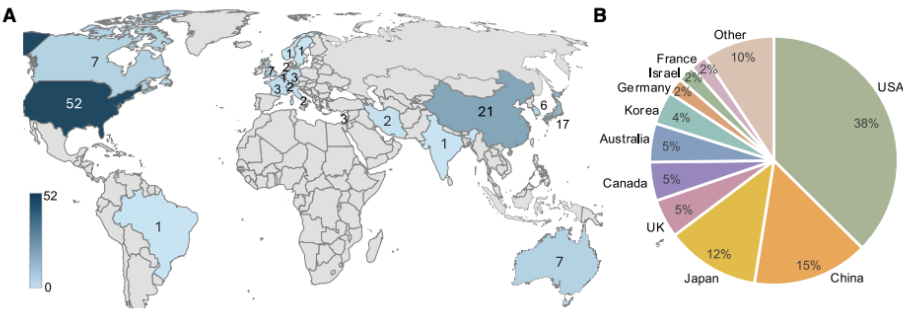


Figure 1. Distribution of hPSC trials per country
(A) Overview of number of hPSC clinical trials per country. The numbers indicate the countries' involvement in a trial as a trial site, and a trial with multiple sites in different countries will therefore be counted several times on the map. A trial with several sites within the same country is counted as just one trial. Chart made with Excel, Bing Maps.
(B) Pie chart showing fraction of hPSC clinical trial sites distributed per country.

116 studi clinici
83 prodotti cellulari approvati da enti regolatori
1200 pazienti trattati – no preoccupazioni di sicurezza

Table 2. CNS products																		
Product name	Product type	Source	Cell line	Allo/ Auto	Repr. method	Indication	Sponsor	Trial ID	Study phase	Target enrollment	Actual dosed patients	Trial sites	Dose	Immune suppr.	Start date	Status	Clin. ref.	Pre-clin. ref.
GRN-OPC1	oligodendrocyte progenitor cells (OPCs)	hESC	H1	Allo	–	SCI (th)	Lineage Cell Therapeutics ^a	NCT01217008	I	ND	5	US	2 M	Y	2010	T	McKenna et al. ⁶⁹	Priest et al. ⁷⁰ and Fessler et al. ⁷¹
AST-OPC1	oligodendrocyte progenitor cells (OPCs)	hESC	H1	Allo	–	SCI (cer)	Lineage Cell Therapeutics ^b	NCT02302157	I/II	35	30	US	2 M, 10 M, 20 M	Y	2015	C	Fessler et al. ⁷²	Priest et al. ⁷⁰ Fessler et al. ⁷¹ and Manley et al. ⁷³
hiPSC-NS-PCs	neural stem cells	hiPSC	YZWJs513 ^a	Allo/ E	E	SCI (th, cer)	Keio University	UMIN000035074	I/II	4	4	JP	2 M	Y	2020	A	Sugai et al. ⁷⁴	–
PSA-NCAM(+) NPC	neural progenitor cells (PSA-NCAM)	hESC	SA-H103	Allo	–	SCI (cer)	S.Biomedics	NCT04422026	I/II	6	6	KR	10 M	Y	2021	A	–	–
hESC DA progenitors	DA progenitors	hESC	Q-CTS-hESC-2, Q-CTS-hESC-3	Allo/ P	P	PD	Chinese Academy of Sciences	NCT03119636 ChineseASZQ-003	I/II	50	24	CN	1 M, 4 M, 10 M	Y	2015	A	–	Wang et al. ⁷⁵
ISC-hpNSC	neural stem cells	hiPSC	CD	Allo	–	PD	ISCOP Pty Limited/ ISCO	NCT052723	I/II	12	12	AU	30 M, 50 M, 70 M	N	2016	C	International Stem Cell Corporation ⁷⁷	Gonzalez et al. ⁷⁸ and Garitaonandia et al. ⁷⁹
DA progenitors	DA progenitors	hiPSC	–	Auto	E	PD	McLean Hospital	– ^c	– ^d	1	1	US	8 M	N	2017	C	Schwitzer et al. ⁸⁰	Song et al. ⁸¹
						PD	Massachusetts General Hospital	NCT06687837	I/II	8	0	US	8 M, 16 M	N	2024	A	–	–
iPSC-derived DA progenitors	DA progenitors	hiPSC	QHJ101s04 ^a	Allo/ HLA	E	PD	Kyoto University Hospital	UMIN000033564	I/II	7	7	JP	4.8 M, 9.6 M	Y	2018	C	–	Kikuchi et al. ⁸²
Bemdaneprocel	DA progenitors	hESC	WA09 (H9)	Allo	–	PD	BlueRock Therapeutics	NCT04802733	I	12	12	US, CA	1.8 M, 5.4 M	Y	2021	C	BlueRock Therapeutics ^{83,84}	Kim et al. ⁸⁵ and Piao et al. ⁸⁶
STEM-PD	DA progenitors	hESC	RC17	Allo	–	PD	Region Skåne	NCT05635409	I/II	8	8	SE, UK	7 M, 14 M	Y	2022	A	Lund University ⁸⁷	Kirkeby et al. ⁸⁸ and Nolbrant et al. ⁸⁹
TED-A9	DA progenitors	hESC	SNU-hES32	Allo	–	PD	S.Biomedics	NCT05887466	I/II	12	12	KR	3.15 M, 6.3 M	Y	2023	A	S.Biomedics ⁹⁰	Park et al. ⁹¹
ANPD001	DA progenitors	hiPSC	–	Auto	S	PD	Aspen Neuroscience	NCT06344026	I/II	9	3	US	5 M, 10 M	N	2024	A	–	Emborg et al. ⁹²
Autologous DA neurons	DA neurons	hiPSC	–	Auto	S	PD	McLean hospital	NCT06422208	I/II	6	2	US	ND	N	2024	A	–	Hallett et al. ⁹³ and Osborn et al. ⁹⁴
NouvNeu001	DA progenitors	hiPSC	ND	Allo	ND	PD	iRegene Therapeutics	NCT06167681	I/II	40	ND	CN	ND	ND	2024	A	–	–
						PD	iRegene Therapeutics	NCT06608355	I/II	6	ND	US	ND	ND	2024	A	–	–
CT1-DAP001	DA progenitors	hiPSC	QHJ101s04 ^a	Allo	E	PD	UCSD ^b	NCT06482268	I/II	7	ND	US	4.2–5.4 M	Y	2024	A	Sumitomo Pharma Co ⁹⁵	–
DSP-1083	DA progenitors	hiPSC	ND	Allo	ND	PD	Sumitomo Pharma	–	I/II	ND	ND	US	ND	Y	2025	X	–	–
(Continued on next page)																		
AstroRx	astrocytes	hESC	HAD-C 100	Allo	–	ALS	Kadimastem	NCT03482050	I/II	21	10	IL	100 M, 250 M	Y	2018	C	Gotkine et al. ⁹⁷ and Kadimastem ⁹⁸	Sonnenfeld et al. ⁹⁹
NR1-02	neural stem cells	hESC	Ad-EB-AL	Allo	–	Stroke	StemCell Jaffe	NCT04831400	I/II	18	8	US	10 M, 20 M	Y	2022	A	StemCell Jaffe ¹⁰⁰	Pereira et al. ¹⁰¹
NRTX-1001	inhibitory interneurons	hESC	ND	Allo	–	Epilepsy, MTLE	Neurona Therapeutics	NCT05135091	I/II	16	10	US	2 doses	Y	2022	A	Neurona Therapeutics ¹⁰²	Bershteyn et al. ¹⁰³
							Neurona Therapeutics	NCT06422923	I/II	10	0	US	2 doses	Y	2024	A	–	Bershteyn et al. ¹⁰³

Allo, allogeneic; Auto, autologous; Repr. method, reprogramming method; Immune suppr., immune suppression; (pre)-clin. ref., (pre)-clinical references; hpESC, human parthenogenetic ESC; HLA, HLA subtype in some cases matched to patient; DA, dopamine; PD, Parkinson's disease; SCI, spinal cord injury; th, thoracic; cer, cervical; ALS, amyotrophic lateral sclerosis; MTLE, mesial temporal lobe epilepsy; ISCO, International Stem Cell Corporation; UCSD, University of San Diego. ND, not disclosed; NA, not assigned yet. Reprogramming methods: E, episomal; P, parthenogenesis; S, Sendai virus. Countries: AU, Australia; BE, CA, Canada; CN, China; IL, Israel; IN, JP, Japan; KR, Korea; NL, SE, Sweden; UK, United Kingdom; US, United States of America. Dose is provided as number of cells, unless stated otherwise. M, million (10⁶). Trial status: C, completed; A, active; T, terminated; X, clinical trial approval obtained, trial not yet initiated.

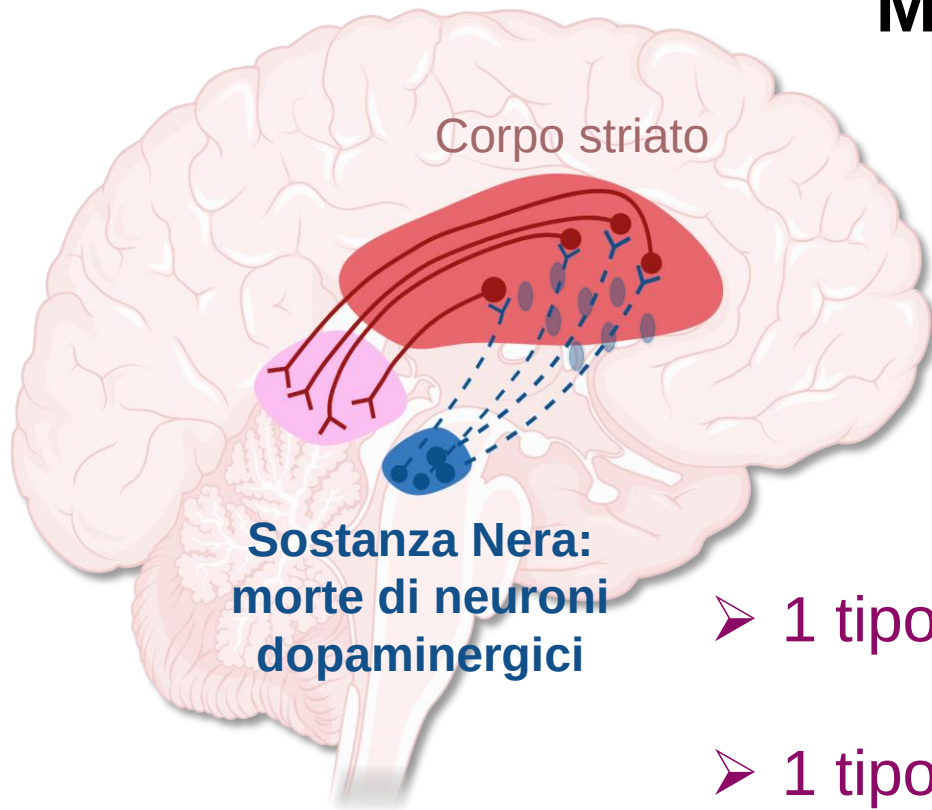
^aPreviously sponsored by Geron.
^bPreviously sponsored by Asterias Biotherapeutics.
^cSingle patient expanded access.

Le Cellule Staminali e la riparazione del sistema nervoso 25

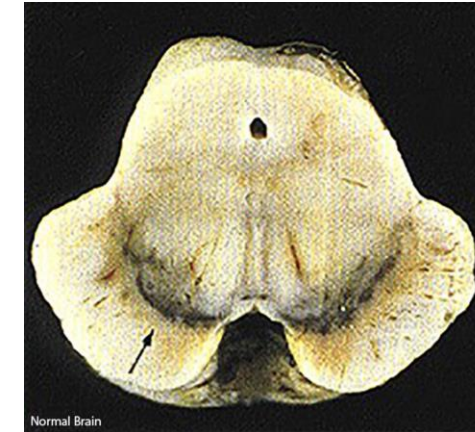
Da dove comincia la rivoluzione delle staminali?
Medicina rigenerativa per le malattie neurodegenerative

Da dove comincia la rivoluzione delle staminali?
Medicine rigenerativa per le malattie neurodegenerative

Morbo di Parkinson



individuo
normale

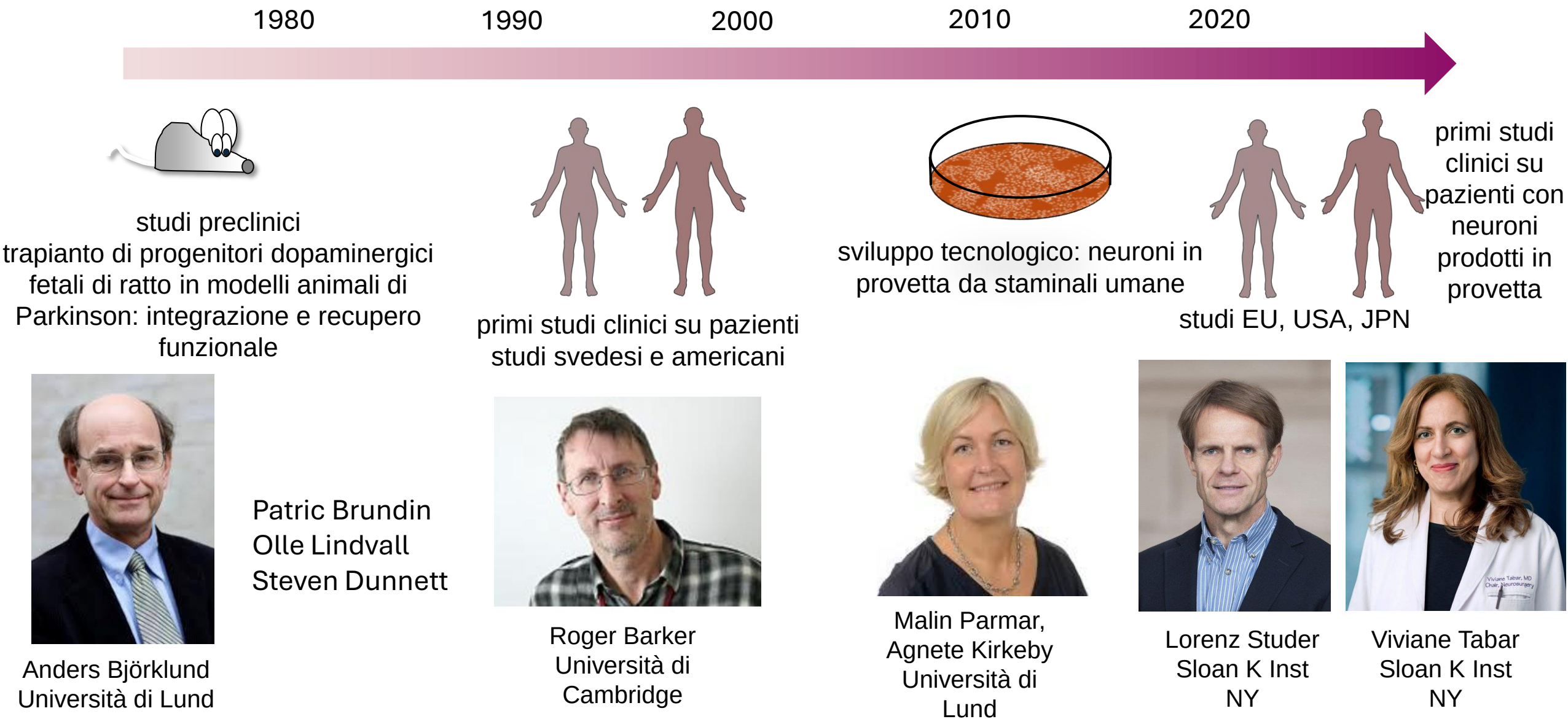


paziente
parkinsoniano



- 1 tipo di neurone perduto
- 1 tipo di neurotrasmettitore mancante
- circuito diffuso

Le Cellule Staminali e la riparazione del sistema nervoso 27



Le Cellule Staminali e la riparazione del sistema nervoso 28

1980

1990

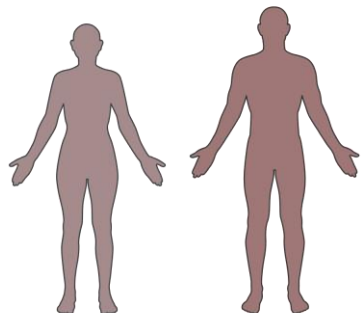
2000

2010

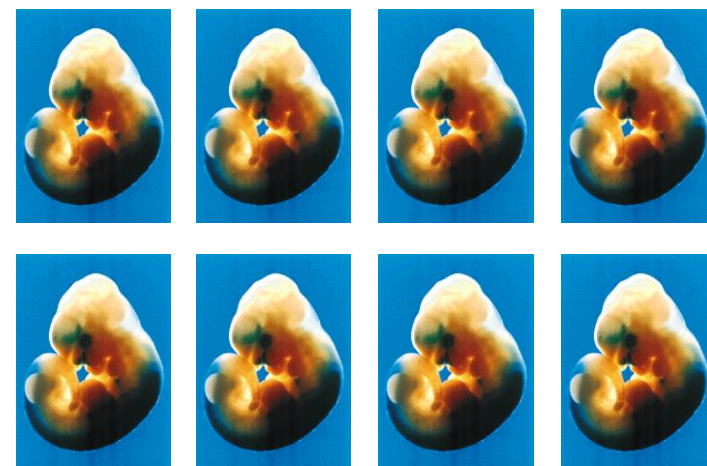
2020



studi preclinici
trapianto di progenitori
dopaminergici fetali di ratto in
modelli animali di Parkinson:
integrazione e recupero funzionale



primi studi clinici su pazienti.
studi svedesi



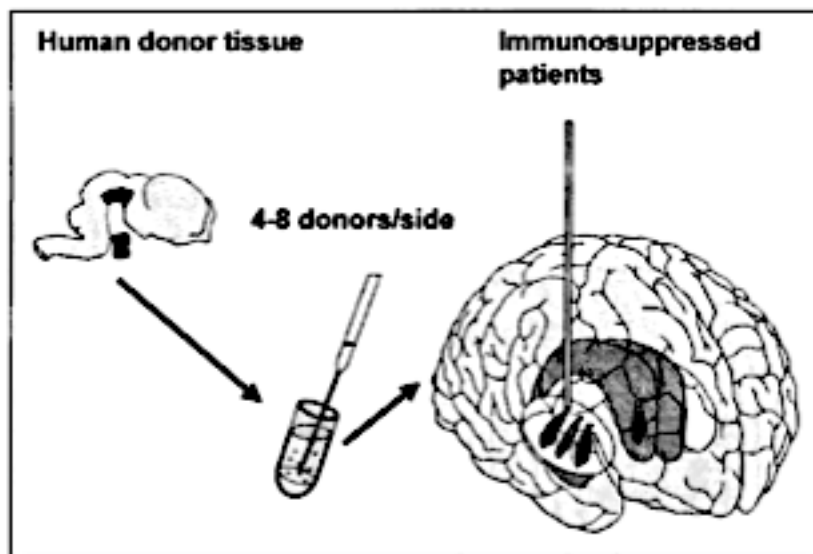
tessuto embrionale umano
quinta-ottava settimana post-
fertilizzazione – aborti volontari
donati

i neuroni dopaminergici si stanno
differenziando

Paul et al., Brain Repair 2006



Patric Brundin
Olle Lindvall
Steven Dunnett



Anders Björklund
Università di Lund

Le Cellule Staminali e la riparazione del sistema nervoso 29

1980

1990

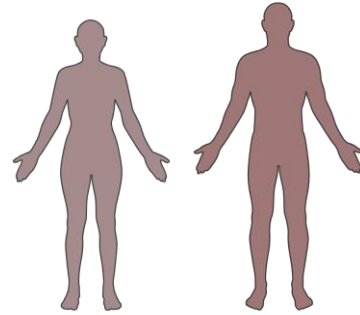
2000

2010

2020

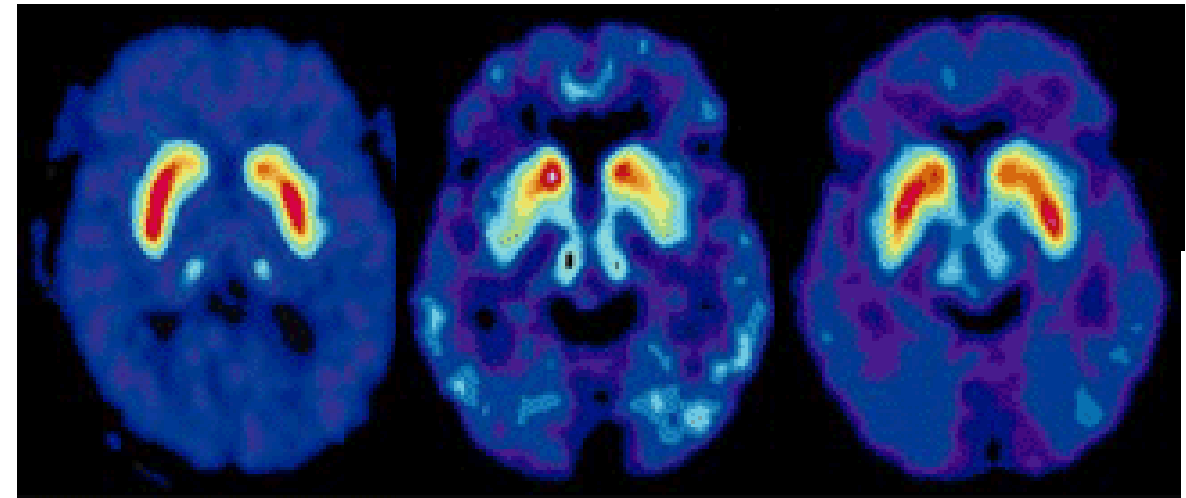


studi preclinici:
trapianto di progenitori
dopaminergici fetali in modelli
animali di Parkinson



primi studi clinici su pazienti.
studi svedesi

individuo normale paziente PD paziente post trapianto



Anders Björklund
Università di Lund

Patric Brundin
Olle Lindvall
Steven Dunnett

Grafts of Fetal Dopamine Neurons Survive and Improve Motor Function in Parkinson's Disease

OLLE LINDVALL,* PATRIK BRUNDIN, HÅKAN WIDNER, STIG REHNCRONA, BJÖRN GUSTAVII, RICHARD FRACKOWIAK, KLAUS L. LEENDERS, GUY SAWLE, JOHN C. ROTHWELL, C. DAVID MARSDEN, ANDERS BJÖRKLUND

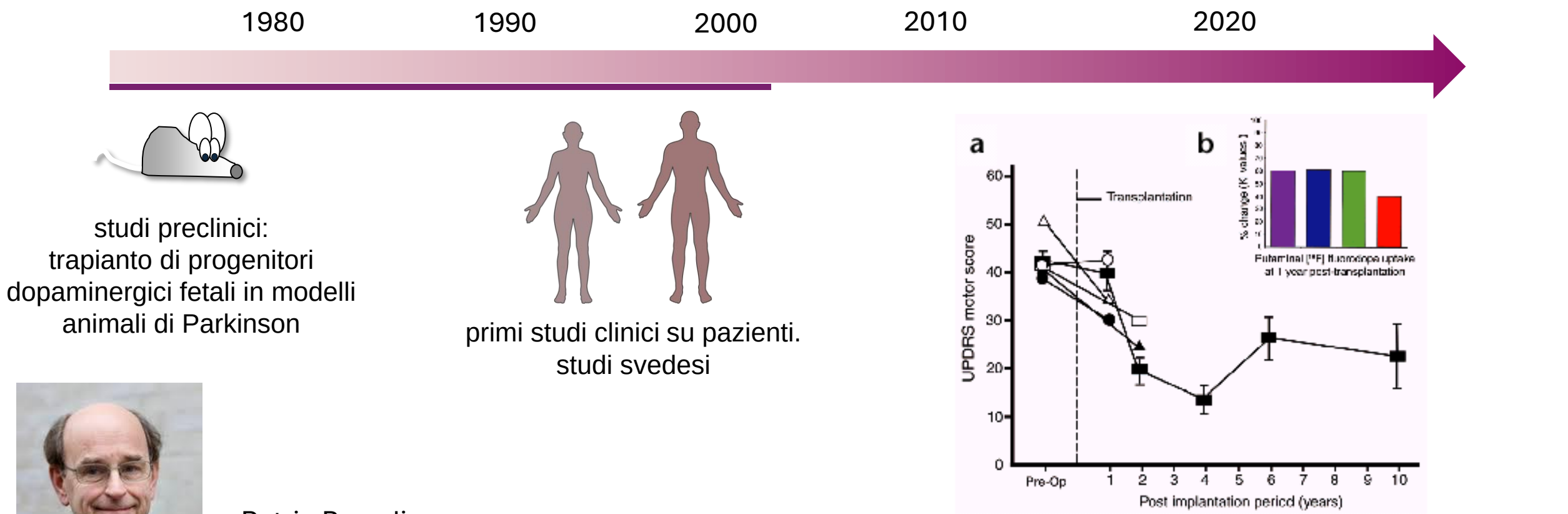
Science, 1989

Prospects for new restorative and neuroprotective treatments in Parkinson's disease

Stephen B. Dunnett & Anders Björklund

Nature 1999

Le Cellule Staminali e la riparazione del sistema nervoso 30



Anders Björklund
Università di Lund

Patric Brundin
Olle Lindvall
Steven Dunnett

Grafts of Fetal Dopamine Neurons Survive and Improve Motor Function in Parkinson's Disease

OLLE LINDVALL,* PATRIK BRUNDIN, HÅKAN WIDNER, STIG REHNCRONA, BJÖRN GUSTAVII, RICHARD FRACKOWIAK, KLAUS L. LEENDERS, GUY SAWLE, JOHN C. ROTHWELL, C. DAVID MARSDEN, ANDERS BJÖRKLUND

Science, 1989

Prospects for new restorative and neuroprotective treatments in Parkinson's disease

Stephen B. Dunnett & Anders Björklund

Nature 1999

Le Cellule Staminali e la riparazione del sistema nervoso 31

1980

1990

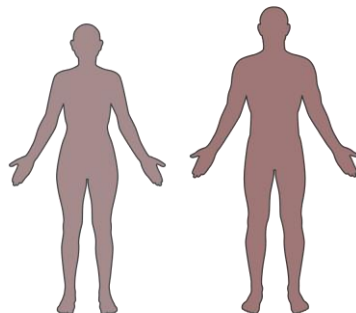
2000

2010

2020



studi preclinici:
trapianto di progenitori
dopaminergici fetali in modelli
animali di Parkinson

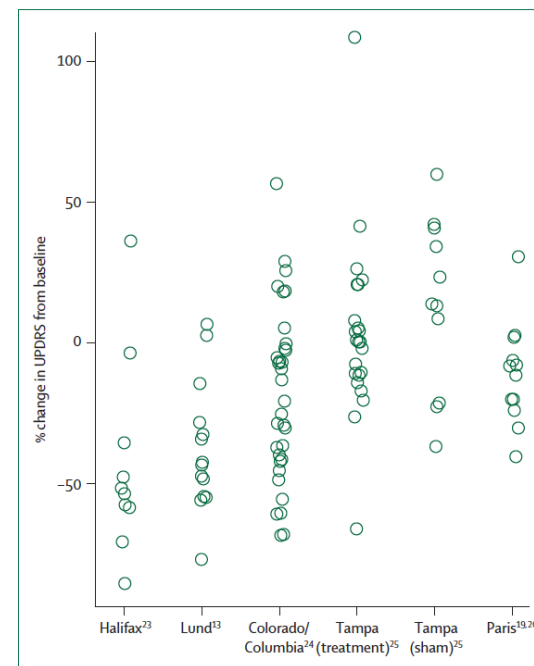


primi studi clinici su pazienti.
studi svedesi e americani

**Problemi di non riproducibilità da
studi americani e effetti collaterali**



Patric Brundin
Olle Lindvall
Steven Dunnett



Fetal dopaminergic transplantation trials and the future of
neural grafting in Parkinson's disease

Roger A Barker, Jessica Barrett, Sarah L Mason, Anders Björklund

The Lancet 2013

Anders Björklund
Università di Lund

Le Cellule Staminali e la riparazione del sistema nervoso 32

1980

1990

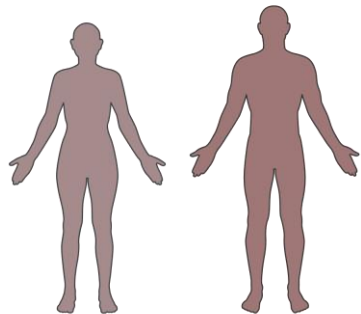
2000

2010

2020



studi preclinici:
trapianto di progenitori
dopaminergici fetali in modelli
animali di Parkinson



primi studi clinici su pazienti.
studi svedesi e americani

Problemi di non riproducibilità da studi americani e effetti collaterali

- diverso numero di cellule
- cellule dissociate o frammenti
- diverso tipo di pazienti
- diversa immunosoppressione
- diversi tempi e modalità di analisi



Anders Björklund
Università di Lund

Patric Brundin
Olle Lindvall
Steven Dunnett



Roger Barker
Università di
Cambridge

Fetal dopaminergic transplantation trials and the future of
neural grafting in Parkinson's disease

Roger A Barker, Jessica Barrett, Sarah L Mason, Anders Björklund

The Lancet 2013

Le Cellule Staminali e la riparazione del sistema nervoso 33

1980

1990

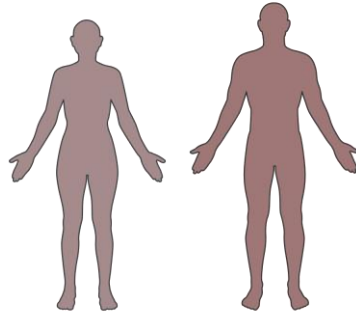
2000

2010

2020



studi preclinici:
trapianto di progenitori
dopaminergici fetali in modelli
animali di Parkinson



primi studi clinici su pazienti.
studi svedesi e americani

**Il materiale fetale non può essere la
base per una terapia**

- isolamento di materiale fetale è proibito in alcuni paesi
- poche cellule non coltivabili, non conservabili
- occorrono circa 6-8 embrioni per un buon trapianto in un paziente parkinsoniano



Anders Björklund
Università di Lund

Patric Brundin
Olle Lindvall
Steven Dunnett



Roger Barker
Università di
Cambridge

Fetal dopaminergic transplantation trials and the future of
neural grafting in Parkinson's disease

Roger A Barker, Jessica Barrett, Sarah L Mason, Anders Björklund

The Lancet 2013

Le Cellule Staminali e la riparazione del sistema nervoso 34

1980

1990

2000

2010

2020

Tecnologia delle staminali pluripotenti

NeuroStemCell **NeuroStemcellRepair**

European Stem Cell Consortium for Neural Cell Replacement
Reprogramming and Functional Brain Repair

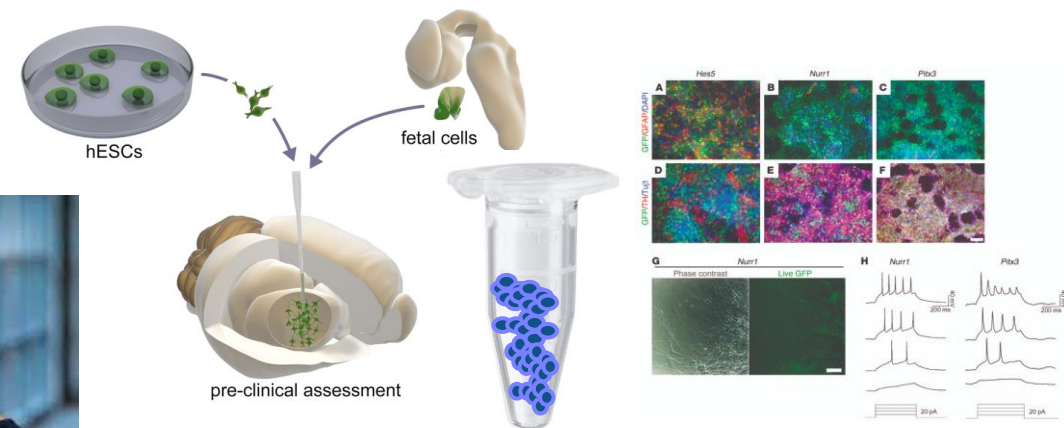
NSC-Reconstruct



Malin Parmar
Università di Lund



Agnete Kirkeby
Univ Copenhagen



autentici neuroni dopaminergici
prodotti in vitro da hESC
validati in studi preclinici

Le Cellule Staminali e la riparazione del sistema nervoso 35

1980

1990

2000

2010

2020



G-Force PD
EU USA JPN

Cellule garantite = Prodotto disponibile come
farmaco trapiantabile
Confronto su procedure chirurgiche e studi clinici



Anders Björklund
Università di Lund



Roger Barker
Università di
Cambridge



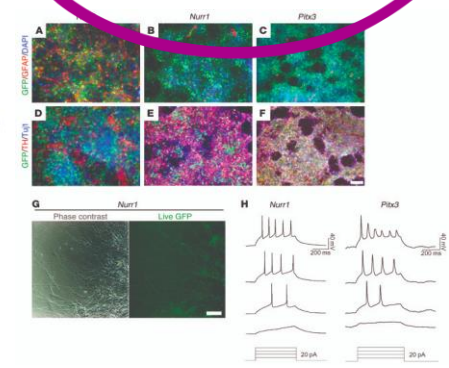
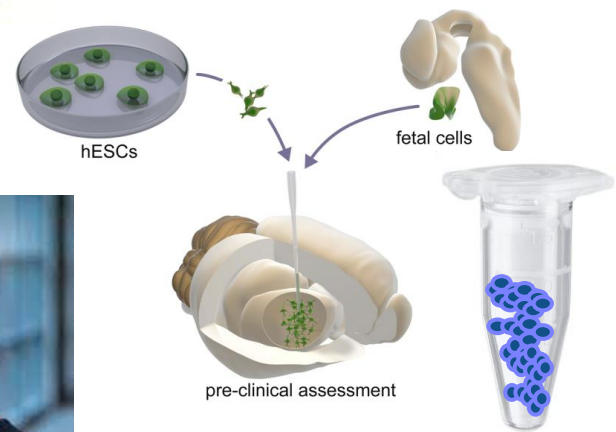
Malin Parmar
Università di Lund



Agnete Kirkeby
Univ Copenhagen

NeuroStemCell **NeuroStemcellRepair**
European Stem Cell Consortium for Neural Cell Replacement
Reprogramming and Functional Brain Repair
TRANSEURO **NSC-Reconstruct**

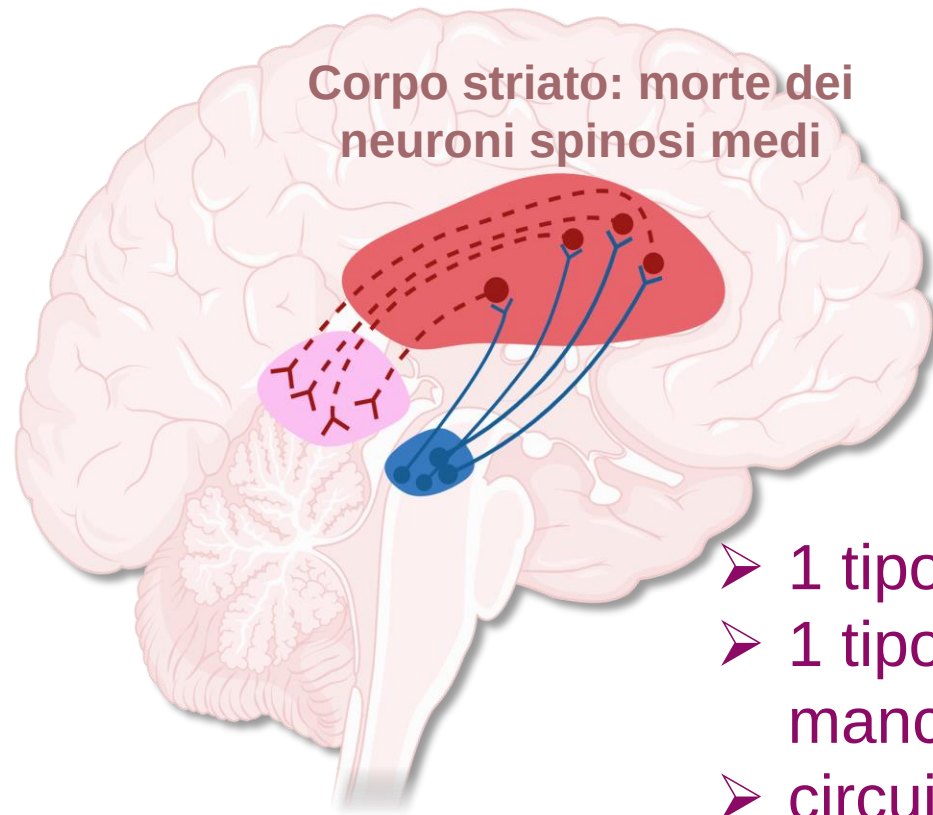
15 anni di ricerca EU



**Trial clinico
2023-2024**

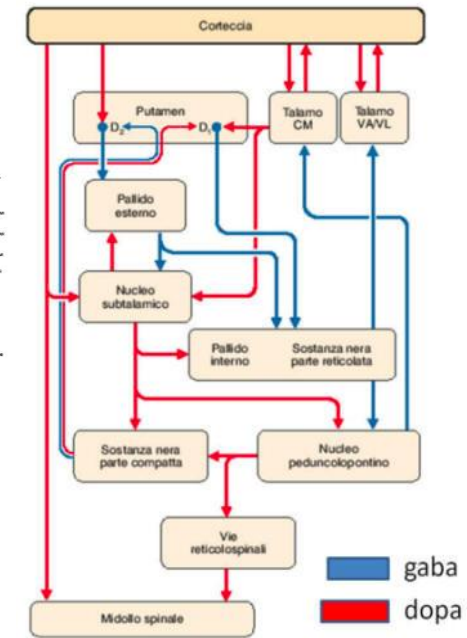
in USA già fase II

Neuroni umani per il morbo di Huntington?



GABA
inibizione

- 1 tipo di neurone perduto
- 1 tipo di neurotrasmettitore mancante
- circuito complesso – mappa precisa di contatti
- 2 branche antagoniste



Malattia genetica

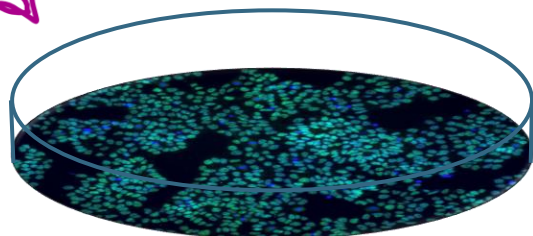
Neuroni umani per il morbo di Huntington?

plasticità dei circuiti e comportamento

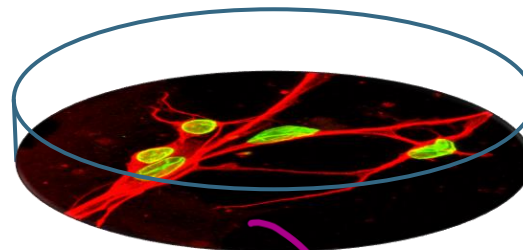
2015

2020

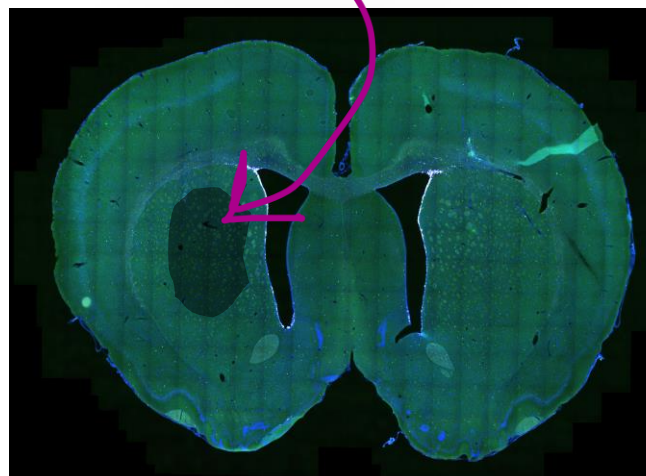
Studi di
neurobiologia
dello sviluppo



hESC



studi preclinici



generazione di
neuroni umani
striatali

Elena Cattaneo
Università di Milano

Neuroni umani per il morbo di Huntington?

First generation fg-hgraft

Stem Cell-Derived Human Striatal Progenitors Innervate Striatal Targets and Alleviate Sensorimotor Deficit in a Rat Model of Huntington Disease

Dario Besusso,^{1,2,12,*} Roberta Schellino,^{3,4,12} Marina Boido,^{3,4} Sara Belloli,^{5,6} Roberta Parolisi,^{3,4} Paola Conforti,^{1,2} Andrea Faedo,^{1,2,11} Manuel Cernigoj,^{1,2} Ilaria Campus,^{1,2} Angela Laporta,^{1,2} Vittoria Dickinson Bocchi,^{1,2} Valentina Murta,^{6,7} Malin Parmar,¹⁰ Paolo Spaiardi,⁹ Francesca Talpo,⁹ Claudia Maniezzi,⁹ Mauro Giuseppe Toselli,⁹ Gerardo Biella,⁹ Rosa Maria Moresco,^{5,6,8} Alessandro Vercelli,^{3,4} Annalisa Buffo,^{3,4,*} and Elena Cattaneo^{1,2,*}

Stem Cell Reports, 2020

Second generation sg-hgraft

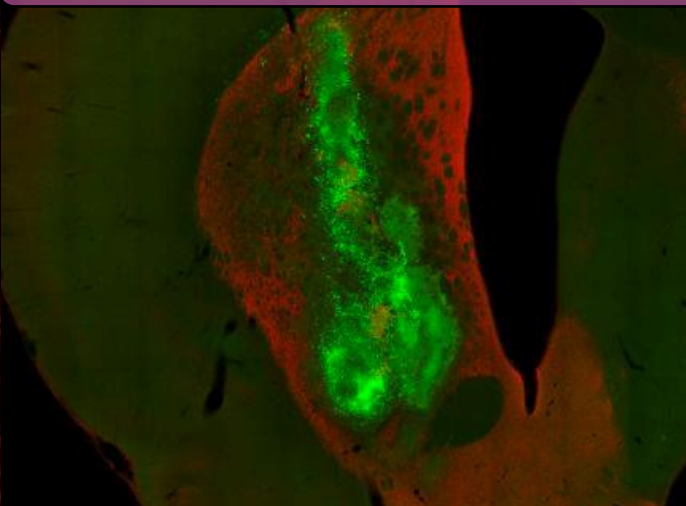
hESC-derived striatal progenitors grafted into a Huntington's disease rat model support long-term functional motor recovery by differentiating, self-organizing and connecting into the lesioned striatum

Roberta Schellino^{1,2*†}, Dario Besusso^{3,4†}, Roberta Parolisi^{1,2}, Gabriela B. Gómez-González^{1,2}, Sveva Dallere^{1,2}, Linda Scaramuzza^{3,4}, Marta Ribodino^{1,2}, Ilaria Campus^{3,4}, Paola Conforti^{3,4}, Malin Parmar⁵, Marina Boido^{1,2}, Elena Cattaneo^{3,4†} and Annalisa Buffo^{1,2*†} 

Stem Cell Res Ther, 2023

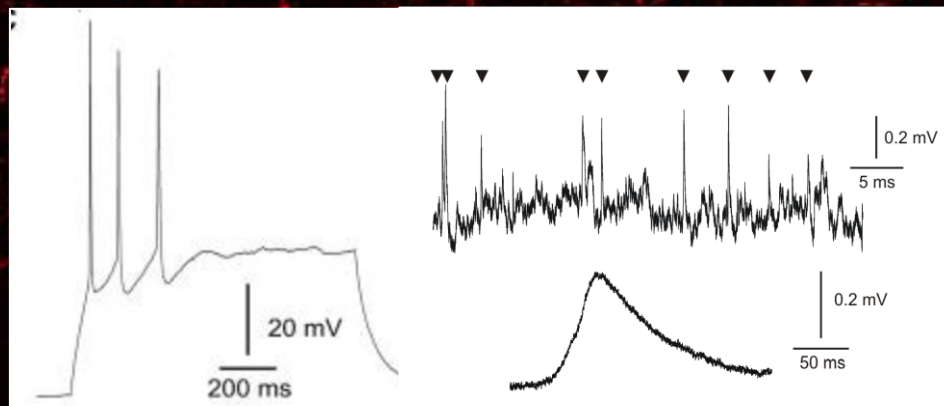
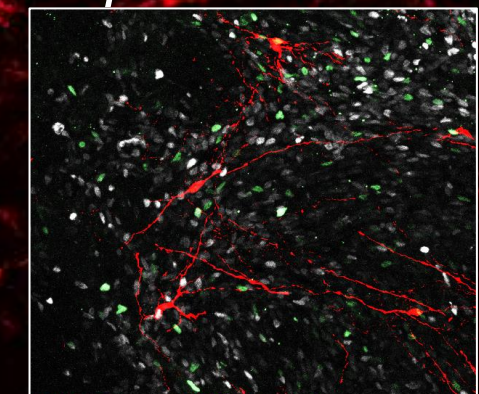
Neuroni umani per il morbo di Huntington?

First generation fg-hgraft

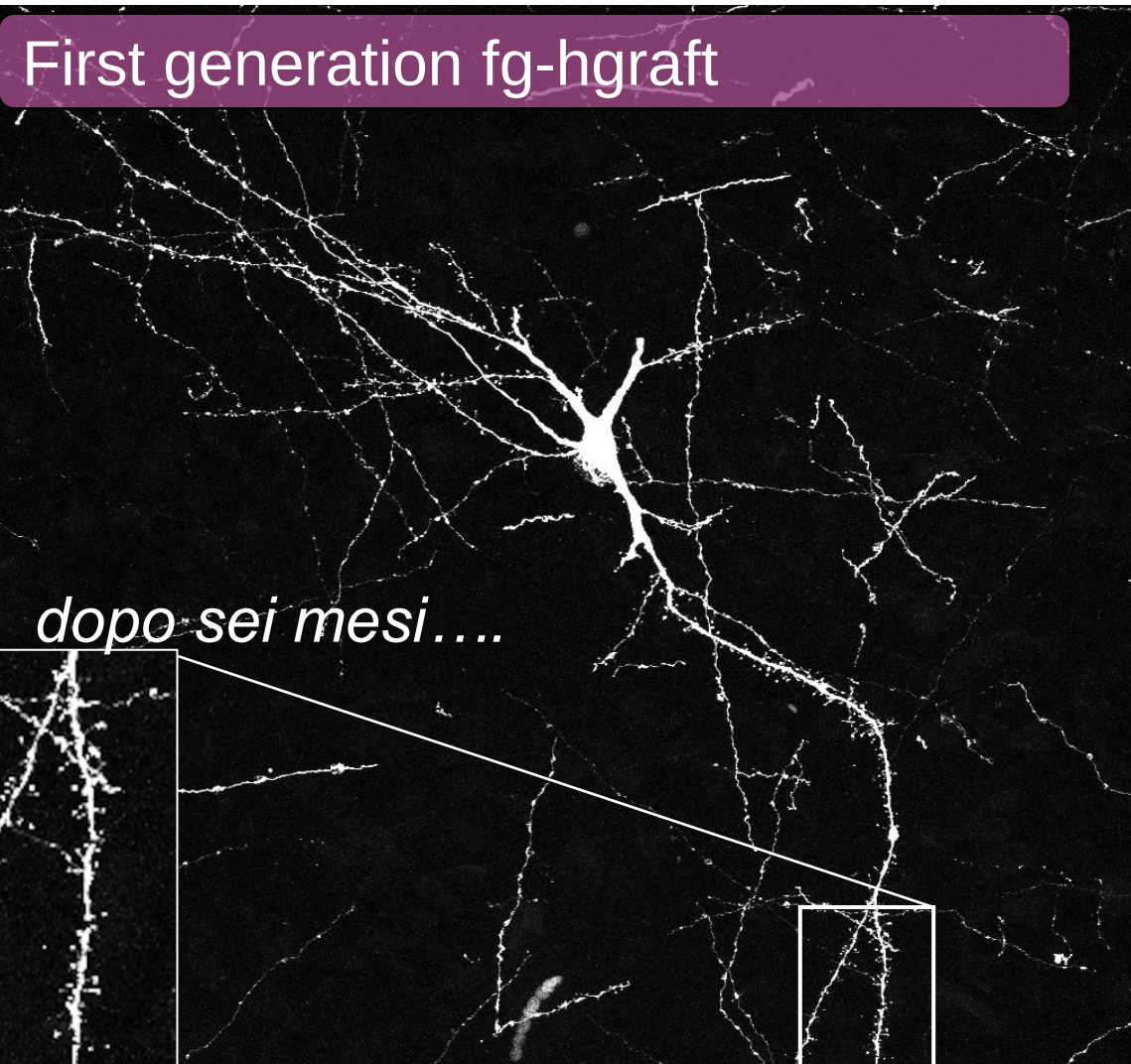


- sopravvivono
- maturano (1 su 20 è matura!)
- Connessioni limitate (locali)– parziale riparazione anatomica
- Parziale riparazione funzionale

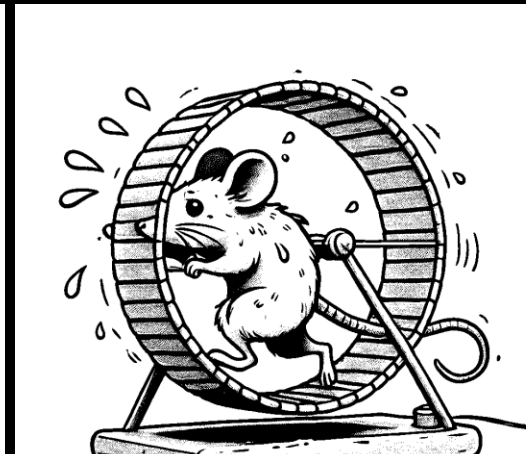
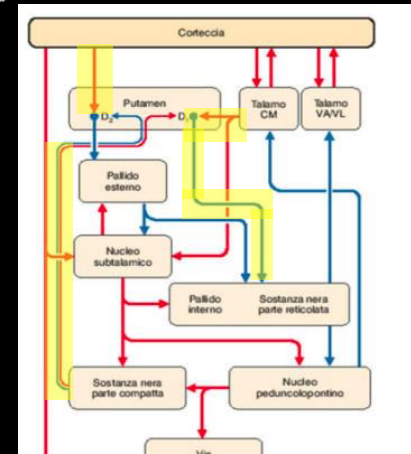
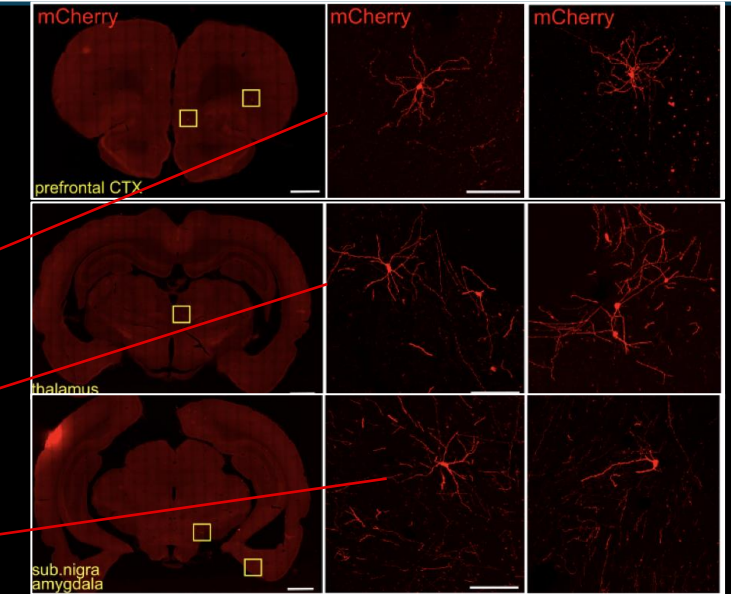
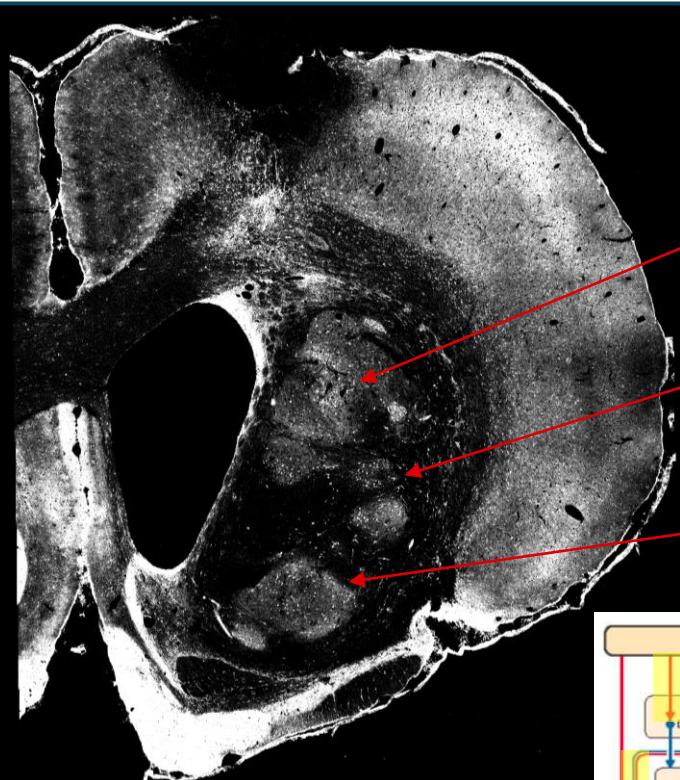
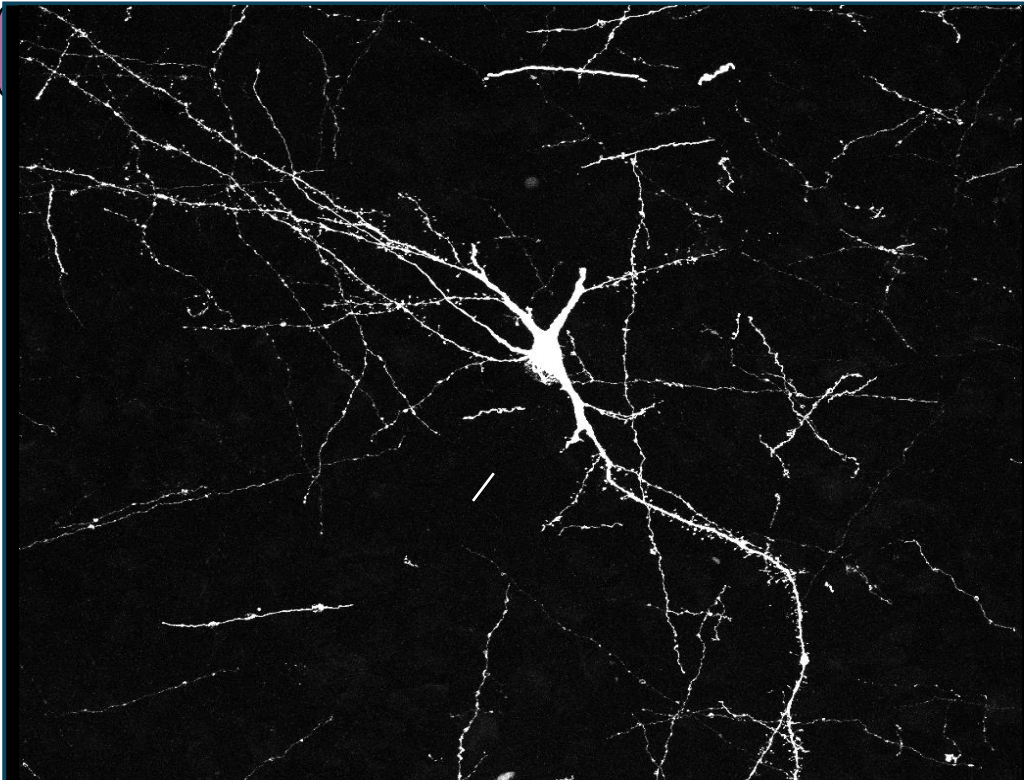
dopo due mesi....



Neuroni umani per il morbo di Huntington?



Neuroni umani per il morbo di Huntington?



- Connessioni parziali a lungo raggio
- Contrasto del progressivo deterioramento motorio

Neuroni umani per il morbo di Huntington?

Cell Reports Methods 2022



Report

***In vitro*-derived medium spiny neurons recapitulate human striatal development and complexity at single-cell resolution**

Paola Conforti,^{1,2,6} Vittoria Dickinson Bocchi,^{1,2,6} Ilaria Campus,^{1,2} Linda Scaramuzza,^{1,2} Maura Galimberti,^{1,2} Tiziana Lischetti,^{1,2} Francesca Talpo,³ Matteo Pedrazzoli,³ Alessio Murgia,^{1,2} Ivan Ferrari,² Chiara Cordiglieri,² Alessandra Fasciani,² Ernest Arenas,⁴ Dan Felsenfeld,⁵ Gerardo Biella,³ Dario Besusso,^{1,2} and Elena Cattaneo^{1,2,7,*}

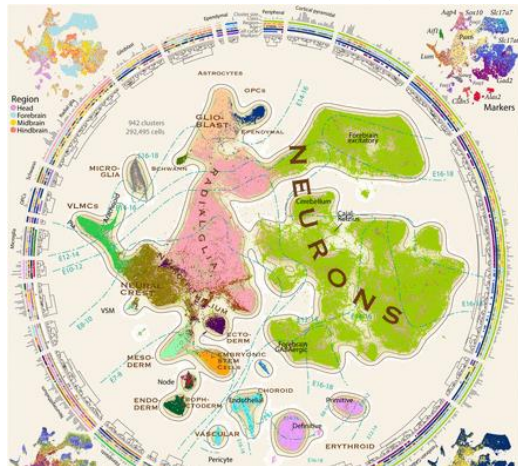
maggiore produzione
del tipo di neuroni da
sostituire

Second generation sg-hgraft

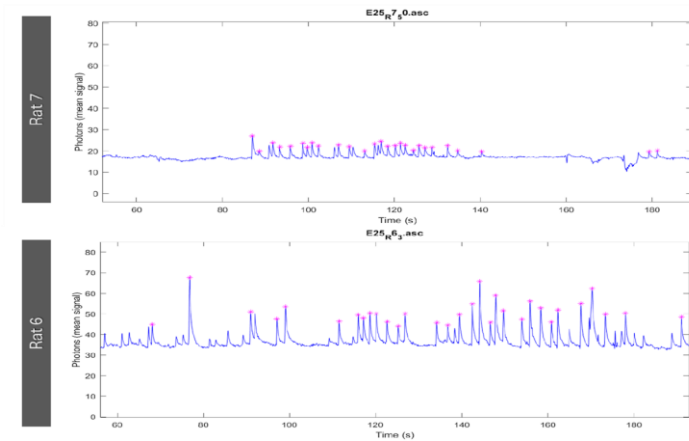
il potere della tecnologia:

guardiamo i **geni espressi**
cellula per cellula per definirne
l'identità: studi in singola cellula

studio della **funzionalità dei circuiti**
neoformati in vivo **negli animali trapiantati**



La Manno et al., 2021



Neuroni umani per il morbo di Huntington?

Buona sopravvivenza e maturazione
Discreta integrazione

**Altro lavoro per la corretta ricostruzione dei circuiti
&
il ripristino di funzione**

IL FUTURO



CUSTOM-MADE neurons for cell therapy in Parkinson's and Huntington's disease



Synergy
Grant



Elena Cattaneo

Neurobiologist working
on Huntington's Disease



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO



Malin Parmar

Stem cell biologist with focus on
Parkinson's disease



LUND UNIVERSITY



Annalisa Buffo

Neurofunctional
studies in rodents



UNIVERSITÀ
DI TORINO



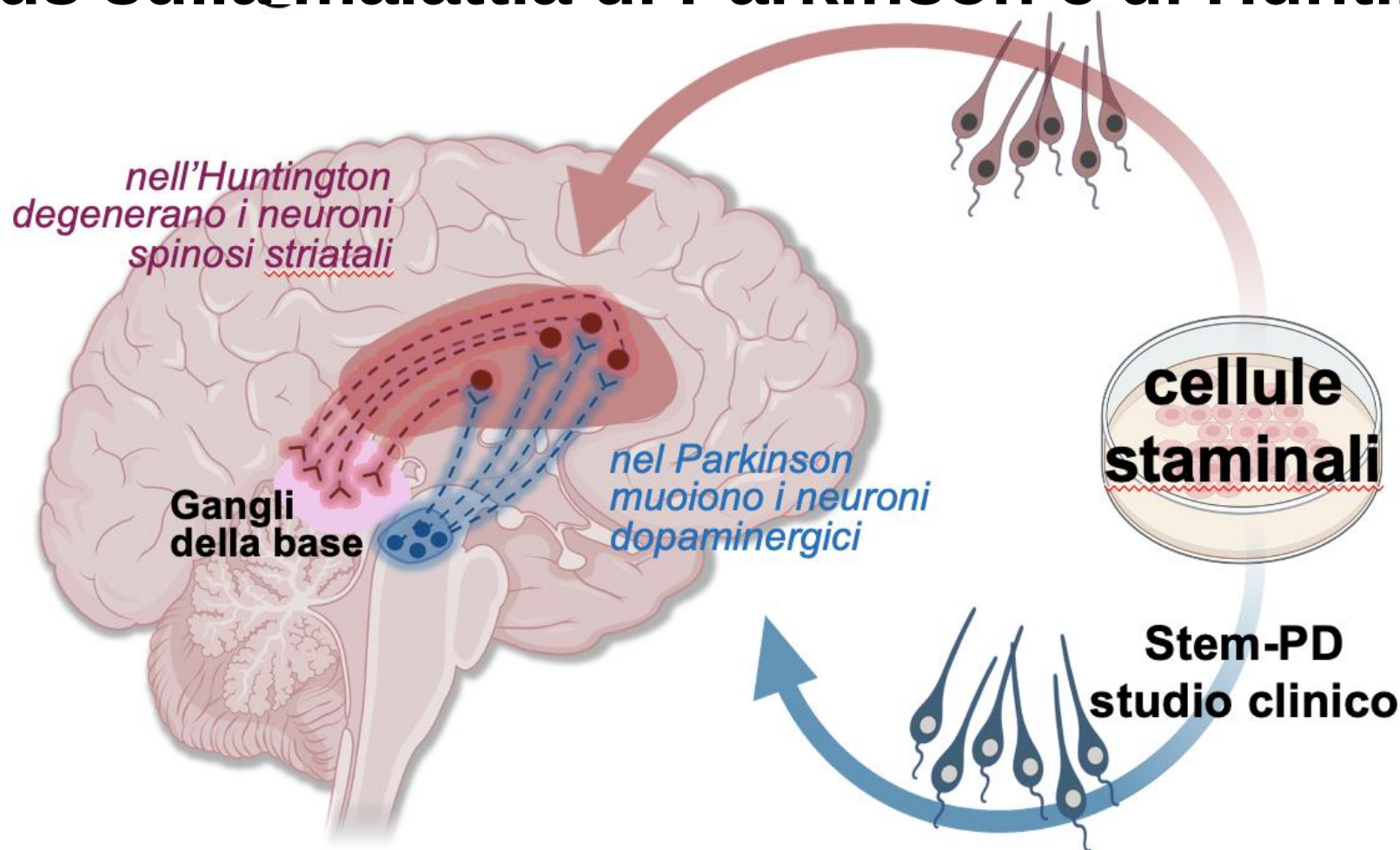
Jenny Emnéus

Bioengineering
and microdevices



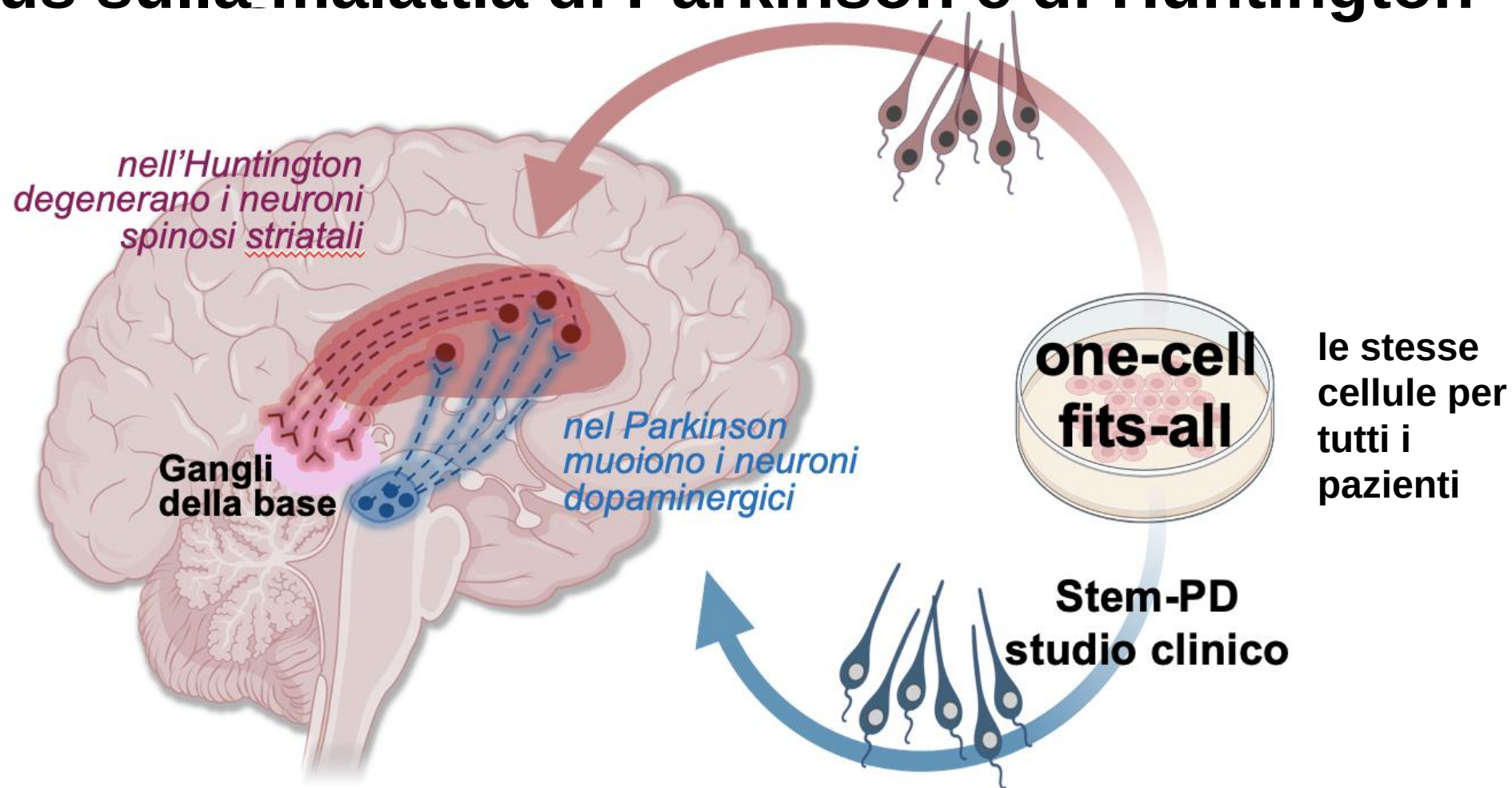


Focus sulla malattia di Parkinson e di Huntington





Focus sulla malattia di Parkinson e di Huntington



CUSTOM
MADE

La malattia ha manifestazioni diverse nei pazienti

Patologia



Esordio, stadio, progressione



Eziologia



Fluttuazioni giornaliere



Pazienti con la stessa malattia hanno caratteristiche cliniche diverse e necessità terapeutiche diverse



La malattia ha manifestazioni diverse nei pazienti



Pazienti con la stessa malattia hanno caratteristiche cliniche diverse e necessità terapeutiche diverse



Prodotti staminali 'su misura'

composizione

connettività

attività

**resistenza e
effetti benefici**

Adattati alle esigenze dei pazienti

La scienza è lavoro di squadra

La produzione di conoscenza solida è un processo lungo e
basato su confronto e verifica di dati e procedure

Senza ricerca fondamentale non c'è traslazione ne' terapia

Abbiamo bisogno di EU e dei valori che ha generato nel corso
dei secoli

GRAZIE



Neuroscience Institute
Cavalieri Ottolenghi

Roberta Parolisi
Gabriela Gomez-Gonzales
Marta Ribodino
Valentina Cerrato
Martina Lorenzati
Maryam Khastkhodaei
Martino Bonato
Giulia Nato
Enrica Boda
Federico Luzzati

Roberta Schellino
Marina Boido
Alessandro Vercelli

Università di Torino

Elena Cattaneo
Dario Besusso
Linda Scaramuzza
Paola Conforti
Università di Milano

Malin Parmar
Tomas Bjorklund
Università di Lund

Ludovic Telley
Università di Losanna

Magdalena Goetz
Riccardo Bocchi
LMU Monaco di Baviera