



HUMAN BRAINS: PRESERVING THE BRAIN FORUM ON NEURODEGENERATIVE DISEASES

Milano, 15 settembre 2022 – Il forum sulle malattie neurodegenerative “Preserving the Brain” è la quarta fase di “Human Brains”, il progetto di Fondazione Prada dedicato alle neuroscienze. Realizzato in collaborazione con tredici tra i più importanti istituti e università di neuroscienze a livello internazionale, “Human Brains: Preserving the Brain – Forum on Neurodegenerative Diseases” è costituito da una mostra (16 settembre – 10 ottobre 2022) e un convegno (6 – 7 ottobre 2022) che si svolgeranno nella sede di Milano di Fondazione Prada e da una serie di workshop online (19 settembre – 4 ottobre 2022) organizzati dai singoli centri.

Gli istituti internazionali coinvolti in “Preserving the Brain” sono: Harvard Medical School, Brigham and Women’s Hospital, Ann Romney Center for Neurological Diseases, Boston, Stati Uniti; Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Sorbonne University AP-HP, Neurology department and Paris Brain Institute, Paris, Francia; UniSR – Università Vita-Salute San Raffaele, Milano, Italia; Juntendo University Hospital, Neurology Department, Tokyo, Giappone; Karolinska Institutet, Stoccolma, Svezia; German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE) within the Helmholtz Association, Bonn, Germania; Max Planck Institute of Neurobiology, Monaco, Germania; Montreal Neurological Institute-Hospital, McGill University, Canada; Tianjin Medical University General Hospital, Neurology Department, Tianjin, Cina; UCSF Weill Institute for Neurosciences, University of California San Francisco, San Francisco, Stati Uniti; University College London, Regno Unito; Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israele; Yale School of Medicine, New Haven, Stati Uniti.

“Human Brains” è il risultato di un approfondito processo di ricerca intrapreso da Fondazione Prada dal 2018 nell’ambito delle neuroscienze e guidato da un forte interesse a comprendere il cervello umano, la complessità delle sue funzioni e la sua centralità nella storia dell’uomo. Il programma è stato sviluppato dalla Fondazione in collaborazione con un comitato scientifico presieduto dal neurologo Giancarlo Comi e composto dal neurologo cognitivo Jubin Abutalebi, dal filosofo Massimo Cacciari, dalla giornalista scientifica Viviana Kasam, dal curatore Udo Kittelmann, dalla neurologa e neurofisiologa Letizia Leocani, dal neurolinguista Andrea Moro e dalla neurologa cognitiva Daniela Perani.

“Human Brains” segue un approccio multidisciplinare: dalla neurobiologia alla filosofia, dalla psicologia alla neurochimica, dalla linguistica all’intelligenza artificiale fino alla robotica. Il cervello umano è declinato al plurale, come suggerisce il titolo, per sottolinearne l’intrinseca complessità e l’irriducibile singolarità di ogni individuo. Il primo capitolo del progetto è stato la conferenza online “Culture and Consciousness” che si è svolta a novembre 2020 e si è focalizzata sullo studio della coscienza, la funzione più elevata e complessa del cervello. La seconda parte, intitolata “Conversations”, ha incluso una serie di interventi video di



scienziati, filosofi e studiosi internazionali in programma da settembre 2021 ad aprile 2022. La terza fase, la mostra "It Begins with an Idea" sulla storia degli studi sul cervello, si svolge attualmente nella sede di Venezia fino al 27 novembre 2022.

"Preserving the Brain" intende stimolare un dialogo aperto e critico tra scienziati, esperti e studiosi internazionali sul tema delle malattie neurodegenerative come la malattia di Alzheimer, la malattia di Parkinson, la Sclerosi laterale amiotrofica e la Sclerosi Multipla, patologie ampiamente diffuse e tuttora incurabili. Il forum vede la partecipazione di ricercatori, associazioni di malati, esponenti delle istituzioni sanitarie e dell'industria farmaceutica e biotecnologica per dibattere sull'attuale stato della conoscenza di queste malattie e gli strumenti in uso per contrastarle, cercando di individuare le lacune nella scoperta di possibili terapie e definire insieme le priorità e le strategie di sostegno alla ricerca scientifica.

Come afferma Miuccia Prada, Presidente di Fondazione Prada: "Questa fase del progetto è per noi particolarmente significativa perché ci permette di comprendere più da vicino l'impatto che la ricerca scientifica ha sulle nostre vite quotidiane e più in particolare sulla scoperta di possibili cure e trattamenti. 'Preserving the Brain' dimostra inoltre quanto siano fondamentali la collaborazione e lo scambio di conoscenze all'interno della comunità scientifica. Questo primo forum internazionale potrebbe in futuro diventare ricorrente e permettere ai centri con cui siamo associati di aprirsi a un pubblico più ampio, come da loro auspicato, e alla Fondazione di contribuire concretamente alla ricerca neuroscientifica."

Come sottolinea Giancarlo Comi, Presidente del comitato scientifico di "Human Brains": "La mostra e il convegno che costituiscono 'Preserving the Brain' nascono con lo scopo di trovare una strategia comune per proteggere il cervello dalle malattie neurodegenerative. Grazie ai nuovi sviluppi tecnologici, le conoscenze sulle basi biologiche di queste malattie si sono marcatamente accresciute e potenziali target per nuovi interventi terapeutici si stanno configurando."

Mostra | 16 settembre – 10 ottobre 2022

La mostra si svolge dal 16 settembre al 10 ottobre 2022 nel Podium, lo spazio espositivo al centro della sede di Milano. Ideato dallo studio di New York 2x4, il progetto allestitivo si articola in quattordici sezioni supervisionate dai centri di ricerca, e da un ambiente centrale comune che favorisce il dialogo e lo scambio reciproci tra i tredici istituti. In ogni sezione sarà indagato uno specifico processo di ricerca sulle malattie neurodegenerative attraverso la presentazione di contributi video, oggetti e strumenti tecnologici, testi scientifici e materiali visivi. La mostra vuole indagare la complessità della ricerca ripercorrendo le fasi che vanno dalla scoperta dei target terapeutici alle diverse tappe che caratterizzano la validazione di



nuove terapie fino alla disponibilità del farmaco per il paziente. Un'attenzione particolare è dedicata alla medicina personalizzata, la nuova frontiera che riconosce l'unicità dell'individuo e intende curare la persona affetta da una malattia e non la malattia che si manifesta nella persona, ottimizzando l'uso dei farmaci e il monitoraggio delle risposte terapeutiche.

Workshop | 19 settembre – 4 ottobre 2022

Tra il 19 settembre e il 4 ottobre 2022 gli istituti partecipanti al progetto ospitano undici workshop, disponibili per il pubblico in streaming sulla piattaforma online humanbrains.fondazioneprada.org. Ogni incontro consente di approfondire uno specifico aspetto nella ricerca di nuove cure per le malattie neurodegenerative.

Convegno | 6 – 7 ottobre 2022

Il momento centrale di "Preserving the Brain" è il convegno scientifico che si tiene tra il 6 e il 7 ottobre 2022 al Cinema di Fondazione Prada a Milano. L'iniziativa è stata ideata da Giancarlo Comi in dialogo con i tredici istituti di ricerca coinvolti nel progetto. Il convegno è rivolto agli studiosi delle università coinvolte nel progetto e a rappresentanti di importanti istituzioni del settore sanitario. È inoltre trasmesso in streaming e visibile per tutti sulla piattaforma online humanbrains.fondazioneprada.org.

Ogni giornata è strutturata in quattro sessioni tematiche, ciascuna delle quali prevede tre interventi e una discussione tra scienziati e ricercatori. La prima giornata si conclude con una *keynote* e una *working dinner*. La seconda giornata è completata da altri due *keynote* e una tavola rotonda, in cui studiosi, esperti in tecnologia, esponenti del settore farmaceutico e delle associazioni di tutela dei pazienti si confrontano sulle sfide future per lo sviluppo di nuove terapie. I relatori esplorano il tema delle malattie neurodegenerative da diverse prospettive: dalle implicazioni genetiche ai meccanismi molecolari, dai test clinici ai possibili trattamenti farmacologici.

Contatti stampa

Fondazione Prada

T +39 02 56 66 26 34

press@fondazioneprada.org

humanbrains.fondazioneprada.org

**HUMAN BRAINS PRESERVING THE BRAIN
FORUM ON NEURODEGENERATIVE DISEASES****DESCRIZIONI DELLE SEZIONI DELLA MOSTRA****1.****Karolinska Institutet, Stoccolma, Svezia****LA TECNOLOGIA NELLO STUDIO DELLE PATOLOGIE NEUROLOGICHE: DALLA
SINGOLA CELLULA AL CERVELLO COMPLETO**

Le prime osservazioni sulle patologie neurologiche risalgono alla metà del XIX secolo grazie a Jean-Martin Charcot (Francia, 1825), il padre della neurologia moderna. All'epoca i neurologi come Charcot non avrebbero mai potuto immaginare gli sviluppi rivoluzionari delle tecnologie future, capaci di svelare lo stato di attivazione dei geni già nella cellula singola (sequenziamento a singola cellula, tecnologia sviluppata dal Karolinska Institutet), di visualizzare il collocamento di ciascuna molecola all'interno di cellule tissutali (ibridazione in situ dell'RNA) o di combinare campi magnetici generati al computer e onde radio per ricreare le immagini di organi interni (imaging di risonanza magnetica).

L'applicazione di queste tecnologie alle neuroscienze hanno dato avvio alla comprensione del cervello umano in sano o affetto da patologie. L'intento delle immagini presentate dal Karolinska Institutet è di accompagnare il visitatore in un viaggio affascinante e stimolante dalla cellula all'intero cervello attraverso la lente di queste tecnologie rivoluzionarie.

2.**Yale School of Medicine, New Haven, Stati Uniti****IL SEQUENZIAMENTO A SINGOLA CELLULA NEI DISTURBI NEURODEGENERATIVI***Le cellule immunitarie nel sistema nervoso della Sclerosi Multipla*

La Sclerosi Multipla è una malattia autoimmune mediata geneticamente. Negli ultimi cinquant'anni si è passati da una comprensione pressoché nulla delle cause di questa patologia a un buon modello validato da trial clinici, per esempio nel caso di trattamenti precoci che sono più efficaci nell'arrestare la riacutizzazione della malattia. Nello specifico, la riduzione delle cellule B è fondamentale per bloccare gli attacchi della malattia agli stadi iniziali, quando il paziente riceve le cure ogni 6 mesi. A questo proposito, stiamo conducendo un trial clinico basato sulla riduzione delle cellule B ai primissimi stadi della malattia, prima di qualsiasi manifestazione clinica. Le basi genetiche della Sclerosi Multipla sono state chiarite e sono state identificate 233 varianti genetiche comuni che hanno un basso fattore di rischio se prese singolarmente, ma causano la malattia se presenti insieme. Gran parte di queste



varianti comuni controlla le funzioni immunitarie e contribuisce ad abbassare la soglia di attivazione del sistema immunitario.

Il sequenziamento a singola cellula RNA è un passo importante che permette di influenzare fortemente il sistema immunitario senza condizionamenti e di investigare ciascuna cellula immunitaria. Ognuna di queste è analizzata con una tecnica i cui dettagli sono descritti nel video. Si estrae il liquido spinale da un paziente tramite puntura lombare, ossia inserendo un ago tra le vertebre e raccogliendone il liquido. Il liquido viene poi portato in laboratorio dove viene centrifugato per isolare le cellule e poi trasferito alla macchina 10x. Si incapsula ciascuna cellula T in una microsfera di gel funzionalizzato con un codice a barre e poi si mescola con enzimi e oli per creare microgocce (o GEMS) di cellule singole. In seguito, grazie a una reazione chimica, si amplifica l'acido nucleico che codifica le proteine che definiscono ciascuna cellula, in modo che se ne riconoscano le funzioni. Questa sofisticata tecnologia permette di identificare i sottotipi cellulari e le cellule rare con pochi bias, fornendo così un quadro completo della biologia alla base della malattia.

Grazie a questa tecnica si sono scoperte nuove cause della SM, ma c'è ancora molto da scoprire. Pur avendo un ottimo modello della SM precoce a decorso recidivante remittente, conosciamo ancora poco della fase progressiva della malattia. Inoltre, non sappiamo se le cure precoci con diminuzione di cellule B prevenivano l'evoluzione della forma progressiva di SM. La nostra analisi del liquido spinale con innovative e potenti tecnologie a singola cellula hanno svelato il ruolo delle cellule immunitarie infiltrate che provocano la malattia.

3.

Montreal Neurological Institute-Hospital, McGill University, Canada

IL RUOLO DELLE CELLULE GLIALI NEI DISTURBI NEURODEGENERATIVI

Le cellule gliali comprendono le cellule non-neurali del cervello e del midollo spinale. Il nome deriva dal corrispettivo greco di "colla", che si basa sul concetto sviluppato nel XIX secolo secondo il quale queste cellule sono composte di una materia che tiene unito il cervello. Il lavoro istologico d'avanguardia, spinto dai progressi nella tecnica di tintura dei tessuti cerebrali, ha mostrato che le "glie" comprendevano tipi diversi di cellule tra cui gli astrociti ("cellule stella" – Lenhossék 1893) e il "terzo elemento", gli oligodendrociti e le cellule della microglia (Del Hortega 1921; Penfield 1924). I progressi successivi delle tecniche nel campo della fisiologia, della coltura tissutale e della biologia molecolare hanno inoltre dimostrato le proprietà funzionali di queste cellule in condizioni omeostatiche e patologiche.

Astrociti e oligodendrociti condividono lo stesso percorso di sviluppo con i neuroni, in quanto derivano tutti dalle cellule staminali neurali. Tra le funzioni principali degli astrociti ci sono il trasporto di nutrienti ai neuroni, il mantenimento dell'integrità della barriera emato-encefalica attraverso il pedicello che si estende fino alle cellule endoteliali, la regolazione



della concentrazione di neurotrasmettitori ed elettroliti che influiscono sul funzionamento delle sinapsi neuronali e degli assoni, e la rimozione di sostanze dal cervello (sistema glinfatico). Gli oligodendrociti assicurano una corretta conduzione elettrica avvolgendo le proprie membrane mieliniche attorno agli assoni e fornendo un supporto trofico ai neuroni.

Le cellule della microglia derivano dal sacco vitellino e hanno alcune funzioni in comune con i macrofagi del midollo osseo. Si tratta infatti delle principali cellule fagocitarie del cervello atte a rimuovere cellule morte e scorie e alla potatura sinaptica. Cellule della microglia e astrociti sono fonti di molecole spesso associate al sistema immunitario, poiché permettono loro di regolare le proprietà funzionali legate all'infiltrazione di cellule immunitarie nel corso di disturbi neuroinfiammatori e di mediare lesioni tissutali o, al contrario, contribuire alla riparazione. Queste funzioni dipendono dallo stato di attivazione di queste cellule, determinato dall'interazione con il microambiente e dal passaggio delle molecole dal comparto sistemico (per esempio il microbioma intestinale) al cervello. Esiste una rete di comunicazione importante tra le cellule della microglia e gli astrociti.

Tra le cellule della glia si annoverano inoltre le cellule progenitrici NG2, che si trovano nel parenchima cerebrale, e le cellule endoteliali, che rivestono i ventricoli. Le cellule gliali NG2 sono progenitori degli oligodendrociti mielinizzanti e sono note per il ruolo che ricoprono nell'interazione con le sinapsi neuronali. Le cellule endoteliali contribuiscono all'integrità della barriera cerebrale/liquido cerebrospinale.

Comprendere le proprietà dinamiche della popolazione gliale in particolari condizioni fisiologiche e patologiche è un'opportunità per sfruttarle ai fini terapeutici di neuroprotezione e riparazione. Studi di associazione sull'intero genoma (GWAS) hanno individuato dei geni legati alle cellule gliali che sono responsabili o contribuiscono a un'ampia gamma di "disturbi neurodegenerativi". Le tecniche per ricavare ognuna di queste tipologie di cellule da cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC) generate da cellule ematiche o fibroblasti da tali individui e da "controlli" possono essere utilizzate per valutare gli effetti della modulazione delle espressioni di geni rilevanti per la tipologia e la risposta a possibili agenti terapeutici.

4.

Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israele

MODELING DELLA MALATTIA DI ALZHEIMER ATTRAVERSO ORGANOIDI DI CERVELLI UMANI

La malattia di Alzheimer è un disturbo neurodegenerativo eterogeneo che si sviluppa nella forma più comune di demenza. Grazie all'editing del genoma è possibile generare mutazioni nella presenilina 1 (PSEN1) e nella proteina tau (MAPT). PSEN1 e la proteina Tau sono geni che mutano in caso di Alzheimer familiare e demenza fronto-temporale. Sono diverse le regioni del cervello colpite dall'Alzheimer, incluso l'ippocampo, dove sono state individuate



una neuropatologia e una disfunzione del potenziamento a lungo termine entrambe associate al deficit cognitivo. Inoltre, sono sempre di più i dati che confermano un forte coinvolgimento del sistema immunitario, specialmente delle cellule immunitarie del cervello, le cellule della microglia. Negli ultimi anni è stata avanzata l'ipotesi di una forte correlazione tra i cambiamenti metabolici e la neurodegenerazione, sebbene questa teoria abbia ancora bisogno di essere ulteriormente investigate.

Per meglio comprendere e individuare i primi mutamenti della malattia di Alzheimer familiare a livello di biologia cellulare utilizzeremo organoidi di regioni specifiche e altri più complessi dell'intero cervello. Una ricerca d'avanguardia condotta dal laboratorio di Yoshiki Sasai ha dimostrato che le cellule staminali possono acquisire diverse funzioni di organogenesi, inclusi la differenziazione cellulare, il patterning spaziale e la morfogenesi, e ha generato con successo organoidi somiglianti a diverse regioni del cervello e alla retina. Ulteriori studi di Lancaster e Knoblich hanno mostrato che è possibile ottenere un'identità mista tra regioni utilizzando un mezzo relativamente semplice. Questo campo si è fortemente ampliato negli ultimi anni grazie a protocolli multipli. Gli scienziati oggi possono generare connessioni tra regioni del cervello fondendo insieme strutture note come "assemblodi", simulando così un più alto livello di organizzazione che potrebbe essere cruciale nel gestire alcune patologie. Ci sono, inoltre, stati dei progressi nella creazione di reti funzionali. Diversi studi hanno caratterizzato il repertorio cellulare e la varietà di organoidi ottenuti da diversi protocolli utilizzando la Single Cell Analysis. Ciononostante, la comprensione della proteomica e della metabolomica degli organoidi del cervello è tuttora rudimentale. Il nostro progetto intende generare modelli diversi di organoidi del cervello che comprenderanno l'ippocampo, incluse le cellule della microglia, le cellule immunitarie cerebrali. La presenza di cellule immunitarie è fondamentale in quanto l'infiammazione aberrante del sistema nervoso centrale assume un ruolo essenziale nella patogenesi delle patologie neurodegenerative dell'uomo. Il nostro intento è inoltre quello di sfruttare i progressi nel campo dell'editing del genoma e mutare la PSEN1 e la proteina Tau per creare una serie di linee isogeniche di cellule pluripotenti. I mitocondri saranno classificati da etichette con un doppio scopo che permetteranno l'imaging e la purificazione biochimica specifici per tipologia di cellula. Negli ultimi anni, grazie a importanti progressi si è realizzata la purificazione biochimica dei mitocondri per effettuare l'analisi proteomica e metabolomica.

Il nostro studio si è focalizzato sulla caratterizzazione della patofisiologia degli stadi iniziali dei modelli genetici di malattia di Alzheimer familiare e sui mitocondri attraverso l'uso di organoidi ippocampali uniti a cellule della microglia e attraverso analisi che utilizzavano live-imaging, parametri della salute dei mitocondri, proteomica, metabolomica e trascrittomica. Queste indagini potrebbero portare a rivelare i primi biomarcatori e a identificare i potenziali obiettivi terapeutici.



5.

Juntendo University Hospital, Neurology Department, Tokyo, Giappone

MALATTIA DI PARKINSON: UN DISTURBO CHE COINVOLGE TUTTO IL CORPO

La malattia di Parkinson è tra i disturbi motori più comuni, con un numero di pazienti che si avvicina ai 15 milioni al mondo. L'incidenza aumenta con l'età, il che suggerisce che si diffonderà maggiormente in una società che continua a invecchiare.

Dal punto di vista clinico la malattia di Parkinson si distingue per quattro sintomi motori principali – tremore a riposo, acinesia, squilibrio posturale e rigidità – causate principalmente dalla perdita di neuroni dopaminergici nella substantia nigra. In presenza della malattia, i pazienti mostrano inoltre una vasta gamma di sintomi non motori inclusi costipazione, ansia, insonnia, disturbi del controllo degli impulsi e demenza, che testimoniano i cambiamenti della patologia a mano a mano che colpisce il corpo intero. Il tratto patologico distintivo della malattia di Parkinson è l'alfa-nucleina contenuta negli aggregati neuronali chiamati corpi di Lewy e neuriti di Lewy.

Attualmente non esistono cure in grado di raggiungere una totale remissione, ma è possibile attuare numerose terapie in grado di regolare le disfunzioni dopaminergiche e attenuare i sintomi.

6.

Max Planck Institute of Neurobiology, Munich, Germany

SCLEROSI MULTIPLA: LA CONNESSIONE TRA INTESTINO E CERVELLO

La Sclerosi Multipla non è una malattia rara: affligge circa due milioni di persone al mondo, specialmente in Occidente, e la tendenza è destinata a crescere. Le lesioni alla base della patologia (placche) sono distribuite per tutto il sistema nervoso centrale e presentano infiltrazioni infiammatorie e zone confluenti di distruzione della mielina.

I fattori scatenanti della patogenesi sono le cellule immunitarie cerebrali (CD4+ T cells), attivate nel sistema immunitario periferico, che si infiltrano nella spessa barriera emato-encefalica, interagiscono con le cellule tissutali locali e distruggono le strutture mieliniche che di norma isolano i processi neuronali elettrici, ossia gli assoni.

L'attivazione periferica è l'evento critico che dà il via alla patogenesi della Sclerosi Multipla. Inaspettatamente, parte di questi processi avviene nell'intestino, ben lontano dal sistema nervoso centrale. Sembra che alcune componenti batteriche del microbiota intestinale stimolino i linfociti T che individuano la mielina, di norma silenti in un sistema immunitario sano, che attaccano così i tessuti cerebrali.



La presentazione prende in esame la natura dei microbi intestinali rilevanti e i meccanismi con cui portano i linfociti T simili a diventare patogenici. A conclusione, si presentano le potenziali nuove strategie terapeutiche.

7.

Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Sorbonne University AP-HP, Neurology department and Paris Brain Institute, Parigi, Francia

STUDI DI BASE E IMAGING SULLA REMIELINIZZAZIONE

Promuovere la riparazione nella Sclerosi Multipla: la sfida futura per la cura dei pazienti

Con circa 2,8 milioni di pazienti in tutto il mondo e un'insorgenza che si attesta tra i 25 e i 35 anni d'età, la Sclerosi Multipla è considerata una delle maggiori cause di disabilità acquisita nel giovane adulto. La malattia viene sostenuta da elementi complementari, tra cui i) l'infiammazione che colpisce tipi diversi di cellule immunitarie che si infiltrano nel sistema nervoso centrale; ii) la demielinizzazione, ossia la distruzione della guaina mielinica che avvolge i processi neuronali chiamati assoli, che porta a una riduzione della velocità di conduzione e a un aumento della vulnerabilità; e iii) la neurodegenerazione, cioè la perdita o danno irreversibile del corpo cellulare neuronale e degli assoli. Il ruolo di ciascuno di questi meccanismi dipende dall'età del paziente, dal decorso della malattia e dalla sua evoluzione: se le infiammazioni focali predominano nelle placche della Sclerosi Multipla tipiche delle forme di malattia recidivanti e remissive, la neurodegenerazione diffusa è una caratteristica che riguarda perlopiù le fasi progressive. I sintomi (motori, sensoriali, visivi, disturbi della deambulazione, disfunzioni vescicali, deficit cognitivo, tra gli altri) e la loro gravità differiscono di individuo in individuo.

Negli ultimi decenni ci sono stati grandi progressi nello sviluppo di immunoterapie, che hanno ridotto drasticamente la componente infiammatoria della patologia e, di conseguenza, il tasso di recidiva. Si tratta tuttavia di terapie che apportano miglioramenti insufficienti all'aumento della disabilità e alla fase progressiva della malattia, relativa all'accumulo crescente di danni neurali irreversibili, perlopiù slegati da episodi infiammatori. Una strategia chiave per contrastare la neurodegenerazione consiste nell'ottenere una neuroprotezione stimolando la rigenerazione mielinica, ripristinando pertanto la conduzione nervosa e il supporto metabolico degli assoli.

In questo contesto, negli ultimi anni la ricerca ha portato a una maggiore comprensione delle cellule responsabili della remielinizzazione nel sistema nervoso centrale. Queste cellule "riparatorie" possono essere oligodendroglioni immaturi (precursori o progenitori degli oligodendrociti), che permangono nel sistema nervoso centrale adulto, oppure oligodendrociti maturi (cellule mielinizzanti del sistema nervoso centrale che possono sopravvivere al trauma demielinizante e contribuire alla riparazione). Di recente la ricerca



sperimentale con modelli complementari di demielinizzazione/remielinizzazione ha permesso di scoprire i principali meccanismi molecolari alla base della riparazione e, di conseguenza, di identificare i potenziali obiettivi terapeutici, gettando le basi per l'utilizzo sugli umani. A partire da queste prime iniziative promettenti sono sorte ulteriori problematiche, tra cui l'individuazione di un progetto ottimale per i trial clinici sulla riparazione e delle misure per quantificare i risultati. È quindi cruciale la creazione di biomarcatori di imaging affidabili che aiutino a stabilire l'efficacia dei nuovi farmaci rimielinizzanti, e sono attualmente in fase di sviluppo metodi di imaging che fanno uso di risonanza magnetica (MIR) e Tomografia a emissione di positroni (la PET, ossia una tecnologia di imaging molecolare che trae vantaggio dai ligandi che specificatamente legano la mielina).

Queste nuove tecniche trasformeranno il panorama dei trial terapeutici volti alla riparazione del sistema nervoso centrale. Sono inoltre in arrivo diversi studi promettenti per trasportare efficaci terapie rimielinizzanti su persone affette da Sclerosi Multipla.

8.

German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE) within the Helmholtz Association, Bonn, Germania

MEMORY DRIVEN COMPUTING NELLE MALATTIE NEURODEGENERATIVE

"The Machine" – Un prototipo.

Una nuova architettura computerizzata per processare grandi quantità di dati più velocemente e con meno energia.

La mostra fa parte del primo prototipo di "The Machine", un nuovissimo progetto di architettura computerizzata sviluppata da Hewlett Packard Enterprise (HPE). I computer più avanzati si basano sulla cosiddetta architettura von Neumann, che mette il processore al centro del computer. Tuttavia, l'infrastruttura tradizionale del computer non è in grado di processare enormi quantità di dati, in quanto necessita di sempre più memoria e sempre più energia. Di conseguenza, oggi grandi quantità di dati devono necessariamente essere distribuiti su sistemi di computer molto ampi. Questa distribuzione causa però tempistiche molto lunghe, che diventano proibitive nel caso dell'analisi di dati biomedici.

"The Machine" fa uso della memoria per conservare, elaborare e processare grandi quantità di dati. In mostra è presente un prototipo di sistema di computer a 40 nodi realizzato per questo scopo. Ciascun nodo ha 4 terabyte (TB) di memoria, per un totale in 160 TB, che equivale all'incirca a 250.000 CD-rom. Attualmente si tratta della più grande rete di memoria per un singolo computer. "The Machine" permette quindi un'elaborazione più efficiente e un'architettura modulare. I processori si celano sotto i distributori di calore, mentre le numerose barre di memoria sono ben visibili. La ricerca sulle malattie neurodegenerative si basa sempre più sui dati. Microscopi e macchine a risonanza magnetica forniscono immagini



ad alta risoluzione, mentre i dati raccolti sulla genomica e gli studi clinici e sulla popolazione sono fonte di enormi quantità di dati ben più rapidi della crescita delle risorse computazionali. Questo nuovo tipo di computer sta portando un punto di svolta, poiché permette di processare più facilmente dati in contemporanea. Lavorare con i dati sulla genomica necessita di una serie di strumenti per scambiare dati tramite dei file, un approccio centrato su I/O che può essere sostituito da un computer memoria-centrico. In questo modo, gli strumenti lavorano in sinergia e in modo più efficiente in memoria. Di norma la memoria è considerata una risorsa rara e un fattore limitante nella progettazione di algoritmi, ma ora questo ostacolo si può superare.

Il DZNE ha processato dati sulla genomica 100 volte più velocemente cambiando la rappresentazione di un genoma di riferimento in memoria in modo da potervi accedere più facilmente. Ciò ha permesso di risparmiare il 60% di energia ma anche di studiare i processi molecolari all'interno di una cellula con una risoluzione maggiore. Spesso i set di dati più complessi venivano sottocampionati, comportando una perdita di risoluzione durante l'analisi. Con i computer ad ampia memoria il DZNE può analizzare set di dati a singola cellula su milioni di cellule per comprendere i mutamenti nell'espressione genica e nei processi cellulari durante l'insorgenza e la progressione della demenza in pazienti in cura.

Processare grandi set di dati in altri campi, come l'imaging ad alta risoluzione, comporta spesso una suddivisione dei dati su diverse macchine che necessitano di sincronizzazione perché prive di condivisione tra loro. Con il memory-driven computing la condivisione limita i costi di gestione e riduce la programmazione necessaria, dando al ricercatore più tempo per focalizzarsi sulla ricerca. In conclusione, il memory-driven computing permette di processare e analizzare grandi set di dati in modo più efficiente, portando i ricercatori del DZNE tempi di calcolo più brevi e più tempo da dedicare alla ricerca invece che allo sviluppo del software.

9.

Tianjin Medical University General Hospital, Neurology Department, Tianjin, Cina IL NEUROIMAGING DELLE DEMENZE

La MRI e la PET in individui con malattia di Alzheimer

La malattia di Alzheimer è la causa più comune di demenza negli anziani con un continuum neurodegenerativo che include una lunga fase preclinica in assenza di sintomi e una prima fase clinica, nota come Decadimento Cognitivo Lieve (dall'inglese MCI) o stadio prodromico, e infine una fase progressiva di demenza.

La risonanza magnetica strutturale è stata ampiamente utilizzata per identificare persone con la malattia di Alzheimer e distinguerle da altri pazienti con decadimento cognitivo da altre cause, come la demenza vascolare. L'atrofia cerebrale, specialmente relativa al lobo



temporale mediale, riflette una neurodegenerazione o una lesione neuronale ed è legata al declino delle funzioni cognitive e globali in presenza di malattia di Alzheimer. Inoltre, l'Arterial Spin Labeling (ASL) – una tecnica di risonanza magnetica non invasiva utilizzata per misurare il flusso ematico cerebrale (CBF) utilizzando il sangue arterioso come mezzo di contrasto endogeno – continua ad acquisire maggiore importanza in relazione alla malattia di Alzheimer, poiché sembra che i mutamenti del CBF siano fondamentali nella patogenesi e nella progressione delle malattie neurodegenerative, anche se indipendenti dalla neuropatologia principale. Di recente è stato stabilito un modello di perfusione legato alla malattia di Alzheimer (ADRP) misurato con una risonanza magnetica ASL utilizzando analisi di covarianza spaziale multivariata. In linea con le scoperte ottenute dall'analisi voxel-wise univariata, l'ADRP mostrava un carico negativo nell'area bilaterale media e posteriore della corteccia cingolata mediale, nel precuneo, nel lobulo parietale inferiore e nelle aree frontali, e un carico positivo nell'emisfero destro del cervelletto e nelle aree basali bilaterali. Il punteggio di espressione del soggetto dell'ADRP era sensibilmente più elevato in pazienti con malattia di Alzheimer rispetto a individui con funzioni cognitive nella norma, e mostrava una buona accuratezza diagnostica per la malattia. Inoltre, sono emerse correlazioni negative tra il punteggio di espressione del soggetto dell'ADRP e la funzione e la performance cognitiva globale in diversi campi cognitivi in persone con malattia di Alzheimer.

Negli ultimi decenni le tecniche di imaging della tomografia a emissione di positroni (PET) hanno ricoperto un ruolo importante e sono consigliate nella diagnosi clinica di demenza con il corretto mezzo di contrasto per individuare la patofisiologia in vivo in condizioni di neurodegenerazione. Rispetto alla misurazione indiretta delle espressioni molecolari anormali nel liquido cerebrospinale, la PET non è invasiva ed è in grado di riflettere la distribuzione topografica del deposito di proteine o i cambiamenti metabolici. Analogamente all'atrofia o alla MRI anatomica, l'ipometabolismo del glucosio cerebrale alla PET con fluorodesossiglucosio (FDG) è un ulteriore biomarcatore di lesioni neurali o neurodegenerazione. I pattern tipici dei mutamenti metabolici regionali alla PET FDG sono legati alle tipologie comuni di demenza neurodegenerativa, come l'ipometabolismo predominante nella corteccia tempoparietale e nella corteccia cingolata posteriore in presenza di malattia di Alzheimer e l'ipometabolismo nelle aree temporali frontale e anteriore nella Degenerazione Lobare Frontotemporale (FTLD). Sia le placche di β -amiloide sia i depositi di proteina Tau neurofibrillari sono tratti distintivi della patologia. Nella nostra clinica della memoria, la positività alla PET amiloide ammontava al 77,5% e al 47,8% in persone rispettivamente con sospetta malattia di Alzheimer o MCI amnesico. I pattern metabolici alla PET FDG hanno mostrato una buona coerenza delle diagnosi cliniche finali e potevano predire la positività alla PET amiloide. Si ritiene che l'accumulo di proteina Tau coinvolga i lobi parietale, temporale, la corteccia cingolata posteriore e i lobi frontali in pazienti con malattia di Alzheimer utilizzando una PET con tracciante Tau. Inoltre, si pensa che l'imaging di patologie legate alla Tau consentiranno di classificare lo spettro di FTLD in sottotipi neuropatologici.



Per concludere, gli individui affetti da Alzheimer presentano dei pattern tipici di atrofia cerebrale, ipoperfusione cerebrale e ipometabolismo. Oltre alle scansioni strutturali, la MRI ASL (specialmente se processata con analisi multivariata) potrebbe diventare in futuro un promettente biomarcatore per la diagnosi della malattia di Alzheimer e per il monitoraggio su base prospettica di un singolo soggetto. Attualmente, i depositi di amiloide e di proteina tau e i pattern metabolici misurati tramite PET sono utili nella diagnosi precoce e differenziale in individui con deterioramento cognitivo.

10.

UniSR – Università Vita-Salute San Raffaele, Milano, Italia

PET E BIOMARCATORI DI LABORATORIO NELLE PATOLOGIE NEURODEGENERATIVE

I biomarcatori hanno due scopi: contribuire a rivelare i potenziali target terapeutici e diagnosticare e monitorare l'evoluzione di una malattia e la risposta alle terapie. Nelle malattie neurodegenerative, le tecniche di neuroimaging e i marcatori dei liquidi corporei sono fondamentali per fornire informazioni sull'andamento del danno cerebrale e i meccanismi patofisiologici alla base. Presentiamo qui il contributo della tomografia a emissione di positroni (PET), una tecnica strutturale e funzionale, e dei neurofilamenti del siero e dei liquidi corporei, analizzando i risultati di alcuni studi condotti all'ospedale San Raffaele.

11.

UCSF Weill Institute for Neurosciences, University of California San Francisco, San Francisco, Stati Uniti

NEUROSCAPE: COLMARE IL VUOTO TRA NEUROSCIENZE E TECNOLOGIA

Neuroscape è un centro di neuroscienze traslazionali della University of California, a San Francisco, il cui lavoro è incentrato sulla creazione di tecnologie e sulla ricerca scientifica per valutare e ottimizzare le funzioni cerebrali in individui sani e non.

Neuroscape si occupa di diverse aree all'interno della ricerca neuroscientifica, tra cui gli studi sull'attenzione, la memoria, la percezione, la neuroplasticità, lo sviluppo cognitivo, l'invecchiamento cerebrale, la stimolazione cerebrale non invasiva, il neurofeedback e psichedelici. Gli studi sono supportati dalle innovazioni tecnologiche del centro nell'ambito di media interattivi e videogame, realtà virtuale e integrazione multisensoriale, tecnologia mobile e piattaforme di trial da remoto, biosensori multimodali e neuroimaging avanzato, machine learning e signal processing. I risultati degli studi sono applicati ad approcci inediti e avanzati per analizzare e migliorare la cognizione nella popolazione sana – dai bambini agli anziani – e in individui che presentano una vasta gamma di patologie, tra cui ADHD, depressione, Sclerosi Multipla e malattia di Alzheimer.



12.

UniSR – Università Vita-Salute San Raffaele, Milano, Italia

LA NEUROMODULAZIONE NEL TRATTAMENTO DELLE NEURODEGENERAZIONI

La perdita neuronale e sinaptica si verifica già in giovane età e prosegue nel corso dell'invecchiamento. In un certo senso, l'invecchiamento è anch'esso una condizione neurodegenerativa. Nel caso di alcuni individui, a causa del repertorio genetico e della sua espressione e dell'interazione con l'ambiente, possono presentarsi modelli di neurodegenerazione accelerata o specifica che causano ciò che viene considerato una condizione patologica, specialmente se le conseguenze di questi processi diventano clinicamente evidenti. Tuttavia, le conseguenze comportamentali e cognitive dei processi degenerativi possono variare in modo considerevole tra pazienti diversi e nello stesso paziente a seconda delle circostanze e degli stadi della vita, per via delle differenze nelle riserve cerebrali, nelle riserve cognitive e nelle strategie adattive e di coping.

Tra i fattori che influiscono sulle conseguenze dei processi neurodegenerativi, e persino sulla stessa neurodegenerazione, la neuroplasticità svolge un ruolo fondamentale. Il termine è ampiamente utilizzato per includere tutti i fenomeni che si verificano nella struttura e nelle funzioni neurali in risposta a un'attività, come l'apprendimento o la pratica, o a una lesione.

La variabilità dei meccanismi plastici tiene inoltre conto delle differenze tra individui esposti a eventi simili, dalle opportunità di apprendimento alle patologie cerebrali. Pertanto, una delle strategie per prevenire i processi neurodegenerativi o per contrastarne gli effetti consiste nel favorire la plasticità positiva, contrariamente a quella dannosa che si verifica quando le trasformazioni neurali conducono a risultati avversi. Per esempio, la promozione attiva di comportamenti che portano alla sopravvivenza e alla connettività neurale, come l'allenamento cognitivo e motorio, ma anche l'utilizzo di stimoli fisici che possono modulare la stessa attività neurale, dai naturali input visuali, uditivi o somatosensoriali agli interventi di neuromodulazione. Oggi i progressi tecnologici permettono approcci di neuromodulazione non invasiva come la stimolazione magnetica transcranica o la corrente diretta. Questi metodi agiscono sui meccanismi della plasticità sia aumentando sia diminuendo l'attività neurale, e possono pertanto essere utilizzati per incrementare o ripristinare l'equilibrio ideale tra attività eccitatoria e inibitoria nei circuiti cerebrali di riferimento. Se la neuromodulazione agisce sugli stessi meccanismi di plasticità indotti dalla stimolazione sensoriale o motoria e i comportamenti cognitivi che si manifestano, per esempio, durante l'apprendimento e l'allenamento, è stata avanzata l'ipotesi – dimostrata da alcune condizioni cliniche e ricerche – che la strategia ideale per ottimizzare i risultati è quella di combinare tutti i metodi per un effetto sinergico. Tuttavia, c'è ancora molto da scoprire riguardo le migliori combinazioni in base alle condizioni e alle preferenze di ciascun paziente. Infine, se la prevenzione in genere è molto più efficace delle terapie, c'è bisogno di molto lavoro sia in campo di ricerca medica



sia nell'ambito della discussione etica sulla possibilità di potenziare le funzioni neurali all'apparenza non (ancora) compromesse.

13.

Harvard Medical School, Brigham and Women's Hospital, Ann Romney Center for Neurological Diseases, Boston, Stati Uniti

TRADURRE LE SCOPERTE SCIENTIFICHE IN TERAPIE PER I PAZIENTI

La tolleranza indotta è tra gli obiettivi principali dell'immunoterapia. Le ricerche degli ultimi 30 anni hanno mostrato che gli anticorpi monoclonali anti-CD3(mAbs), un anticorpo monoclonale anti-CD3 totalmente umano, modulano il sistema immunitario e prevengono l'infiammazione stimolando l'induzione delle cellule T regolatorie. Alcuni studi sugli animali hanno dimostrato che Foralumab migliora il successo di terapie contro patologie come Sclerosi Multipla, diabete, artrite infiammatoria, malattie intestinali e lupus. È stato dimostrato che l'uso di Foralumab è sicuro per gli umani e aiuta gli individui affetti da Covid-19 lieve.

Attualmente al Brigham and Women's Hospital a Boston sono in cura due pazienti con Sclerosi Multipla, sottoposti a Foralumab intranasale in regime di accesso espanso con segni di miglioramenti clinici.

La strategia per indurre la tolleranza orale utilizzando l'anticorpo monoclonale anti-CD3 rappresenta una strada inedita e interessante per il trattamento di malattie autoimmuni grazie all'ottimo profilo di sicurezza e all'ampia varietà di potenziali applicazioni.

14.

University College London, Londra, Regno Unito

LA RICERCA CLINICA TRASLAZIONALE

Le patologie neurodegenerative come la malattia di Alzheimer nel tempo causano danni progressivi al cervello e al sistema nervoso. Questo porta a demenza, disabilità e morte.

Viviamo in un'epoca in cui nei laboratori scientifici si susseguono scoperte estremamente promettenti sia nella comprensione di ciò che non funziona nel cervello sia nello sviluppo di terapie che possono rallentare o persino invertire i danni che causano la demenza.

Tuttavia, i progressi scientifici hanno scarse applicazioni nella vita reale se non possono essere trasposti in benefici per gli individui affetti da tali condizioni. La ricerca traslazionale consiste nel portare una scoperta o un farmaco dal laboratorio al paziente. È un processo che necessita delle conoscenze e del contributo di diverse figure: la visione e la leadership degli scienziati clinici, il rigore scientifico, la precisione e la pazienza di chi progetta ed esegue gli studi sui farmaci, l'impegno e il coraggio di pazienti, infermieri e medici che ricevono o somministrano un farmaco mai testato sugli uomini.



La UCL porta avanti questa ricerca con un'unità altamente specializzata che unisce il mondo della neurologia clinica a quello delle neuroscienze sperimentali. Il Centro esiste ed è supportato dall'ospedale, ma è gestito da uno staff accademico di ricerca clinica. In questa mostra dal titolo "Would you sit in this chair?" [Siederesti su questa sedia?] poniamo una domanda al visitatore, sfidandolo a prendere in considerazione la possibilità di partecipare in prima persona al trial clinico su un farmaco in corso di testo sull'uomo per la prima volta. Attraverso una serie di fotografie e una videoinstallazione spieghiamo l'importanza fondamentale della ricerca clinica traslazionale, approfondendo gli individui coinvolti e i processi.



**HUMAN BRAINS: PRESERVING THE BRAIN
FORUM ON NEURODEGENERATIVE DISEASES**

PROGRAMMA DEI WORKSHOP ONLINE

19 settembre 2022, 16:00 – 18:00

Yale School of Medicine, New Haven, Stati Uniti

Neuroimmunologia della Sclerosi Multipla

Panoramica sulle cause della Sclerosi Multipla | David Hafler
Astrociti e neuropatologia della Sclerosi Multipla | David Pitt
La perdita di regolazione immunitaria nella Sclerosi Multipla | Tomokazu Sumida
I nuovi studi clinici sulla Sclerosi Multipla | Erin Longbrake
Moderatore: David Hafler

Lo sviluppo di modelli delle cause della Sclerosi Multipla (MS) precoce a decorso recidivante remittente ha compiuto enormi progressi. In questo workshop inizieremo col presentare una panoramica del modello in cui la genetica interagisce con fattori ambientali che portano le cellule T attivate reattive alla mielina a mediare l'infiammazione autoimmune nella materia bianca. Esploreremo poi nel dettaglio la neuropatologia della MS e il modo in cui l'interazione astrocitica/microgliale guidi la neurodegenerazione. Analizzeremo il modo in cui l'ambiente induce una disfunzione del sistema immunitario che provoca l'attivazione delle cellule T autoreattive e infine osserveremo una panoramica dei nuovi studi clinici sulla MS.

20 settembre 2022, 16:00 – 18:00

Montreal Neurological Institute-Hospital, McGill University, Canada

Come l'Open Science sta trasformando la medicina personalizzata nell'ambito delle malattie e dei disturbi neurodegenerativi

Benvenuto e introduzione | Stefano Stifani
La piattaforma C-BIG: un nuovo registro dei pazienti e archivio multimodale combinato all'Open Science | Jason Karamchandani
La prima unità di scoperta del farmaco di Neuro: favorire la scoperta con la collaborazione e la divulgazione | Tom Durcan
L'Open Science all'opera: comprendere a fondo l'immunologia della malattia di Parkinson | Jo-Anne Stratton
Utilizzare l'Open Science per il progresso della scoperta sui geni nelle malattie neurodegenerative | Sali Farhan



Osservazioni conclusive | Annabel Seyller

Moderatore: Stefano Stifani

L'Open Science consiste nella condivisione di dati, informazioni, strumenti e risultati di ricerche allo scopo di eliminare le barriere e promuovere la collaborazione. Il workshop offre l'opportunità di scoprire come l'Open Science contribuisce ad accelerare la scoperta di nuove terapie e cure al Montreal Neurological Institute-Hospital, il primo istituto accademico al mondo ad aver implementato appieno l'Open Science. Le presentazioni descriveranno le iniziative e le collaborazioni Open Science e il modo in cui queste accelerano il processo scientifico volto alla comprensione, ma anche lo sviluppo di nuove terapie efficaci per le malattie e i disturbi neurodegenerativi.

22 settembre 2022, 13:00 – 16:00

Karolinska Institutet, Stoccolma, Svezia

Demielinizzazione e remielinizzazione nella neurodegenerazione: dalla molecola all'applicazione clinica

Introduzione | Ole Petter Ottersen

Il viaggio del liquido cerebrospinale: dal plesso corioideo al parenchima cerebrale e viceversa | Ana Falcao

I marcatori molecolari dello sviluppo e della progressione della Sclerosi Multipla | Maja Jagodic

La fibrosi – fattore determinante della rigenerazione del Sistema nervoso centrale | Christian Göritz

Imaging in vivo e quantificazione di demielinizzazione e remielinizzazione | Tobias Granberg

Moderatori: Fredrik Piehl, Gonçalo Castelo-Branco, Chiara Starvaggi Cucuzza

Lo scopo di questo workshop è esplorare le ultime scoperte della biologia dei nervi e delle cellule mieliniche nel contesto della Sclerosi Multipla. Per esempio, sarà analizzato il ruolo del plesso corioideo e del movimento del liquido cerebrospinale durante la malattia e in relazione alla somministrazione farmacologica (dott. Ana Falcão, Karolinska Institutet & University of Minho), l'utilizzo di biomarcatori non proteici e le modifiche epigenetiche per risolvere il decorso della malattia e individuare i possibili target farmacologici (prof. Maja Jagodic, Karolinska Institutet), l'esplorazione della funzione delle cellule legate ai vasi sanguigni in presenza di danno cerebrale e riparazione (Christian Göritz, Professore associato, Karolinska Institutet) e lo sviluppo e l'applicazione clinica di tecniche di neuroimaging per monitorare lo sviluppo della malattia e gli effetti terapeutici (Tobias Granberg, Professore associato, Karolinska Institutet). Saranno inoltre discussi il contesto scientifico e clinico e le prospettive future durante una tavola rotonda condotta da: prof. Gonçalo Castelo-Branco, dott. Chiara Starvaggi Cucuzza, prof. Fredrik Piehl.



23 settembre 2022, 15:00 – 17:00

UniSR – Università Vita-Salute San Raffaele, Milano, Italia

Imaging molecolare PET nelle malattie cerebrali neurodegenerative

Introduzione e direzione | Daniela Perani

Valutazione della patologia della malattia di Alzheimer nell'uomo | Rik Ossenkoppele

Valutazione degli effetti della riserva cerebrale sulla neurodegenerazione | Gael Chetelat

Come l'intelligenza artificiale può contribuire alle indagini sul cervello | Valentina Garibotto

Moderatore: Daniela Perani

La tomografia a emissione di positroni (PET) è uno strumento ben noto e unico per la valutazione in vivo del metabolismo cerebrale e dei cambiamenti nella neurotrasmissione e nel carico proteico, pertanto sono sempre di più le nuove tecniche di PET nate per studiare le alterazioni molecolari. La disponibilità di neuroimaging PET per l'analisi delle funzioni cerebrali, della biologia e della neuropatologia ha aperto nuove strade nella ricerca, nella progettazione diagnostica e nella conduzione di trial clinici. Un uso adeguato degli strumenti PET è fondamentale nel supportare una diagnosi tempestiva e nel valutare la scelta dei farmaci per rallentare o prevenire la demenza. Il workshop analizza criticamente il ruolo del PET imaging nel contesto di diversi spettri di malattie neurodegenerative, sottolineandone i punti di forza e di debolezza e facendo luce specialmente sulle sfide metodologiche e sulle applicazioni future.

26 settembre 2022, 9:00 – 11:00

Max Planck Institute of Neurobiology, Monaco, Germania

Sclerosi Multipla: connessione tra intestino e cervello

Introduzione: L'asse intestino-cervello nella Sclerosi Multipla | Hartmut Wekerle

Il traffico di cellule T autoimmuni dall'intestino al cervello | Naoto Kawakami

Il microbiota e le malattie dell'uomo | Amira Metwaly

Studio sui gemelli affetti da Sclerosi Multipla | Lisa Gerdes

Microbiota e Sclerosi Multipla – Dal modello all'uomo | Anneli Peters

Moderatore: Hartmut Wekerle

La Sclerosi Multipla (SM) è una condizione infiammatoria che riguarda il cervello e il midollo spinale, e porta alla distruzione della mielina causando una serie di deficit neurologici. Questa ricerca analizza gli esordi precoci e i fattori scatenanti della Sclerosi Multipla. Si è scoperto che i batteri intestinali – il microbioma – mutano nei pazienti con SM e che, nei modelli animali sperimentali, gli stessi batteri possono provocare malattie simili alla SM umana. Per identificare i microbi responsabili e rivelarne l'attività patogena abbiamo utilizzato un particolare sistema di trasferimento che prevede il trapianto di materiale intestinale da un



individuo con SM (e, per confronto, da un individuo sano) a un topo privo di germi con una tendenza a sviluppare la SM. Gli animali riceventi sono topi transgenici che sviluppano la malattia in presenza di specifici batteri intestinali e non in assenza di germi. Grazie a questo sistema è possibile presentare i primi indizi sulla natura del microbiota che causa la SM.

27 settembre 2022, 12:30 – 14:30

Juntendo University Hospital, Dipartimento di Neurologia, Tokyo, Giappone

La malattia di Parkinson dalla patofisiologia al trattamento

Due secoli di storia della malattia di Parkinson | Nobutaka Hattori

L'accumulo e la propagazione dell'alfa-sinucleina nelle sinucleinopatie | Taku Hatano

I nuovi biomarcatori per rilevare precocemente la malattia di Parkinson e la sua progressione | Shinji Saiki

Le piccole vescicole extracellulari sono importanti nello sviluppo della malattia di Parkinson | Taiji Tsunemi

Moderatore: Taiji Tsunemi

La malattia di Parkinson è un disturbo incurabile che colpisce oltre 8 milioni di persone nel mondo. Il workshop passa in rassegna gli studi recenti che hanno svelato i meccanismi della malattia per gettare le fondamenta di nuove opzioni terapeutiche. Il prof. Hattori inizierà con una panoramica della storia della malattia di Parkinson, seguito dal dott. Hatano, che presenterà la teoria di propagazione dell'alfa-sinucleina, oggi considerata una parte essenziale dello sviluppo della malattia. Il dott. Saiki spiegherà i più recenti progressi sui biomarcatori, che permettono di individuare la malattia ai primi stadi. Infine, il dott. Tsunemi discuterà di esosomi, che contribuiranno fortemente alla progressione della malattia.

27 settembre 2022, 18:00 – 20:00

Harvard Medical School, Brigham and Women's Hospital, Ann Romney Center for Neurological Diseases, Boston, Stati Uniti

L'immunità innata nelle malattie neurodegenerative

Astroцитi | Francisco Quintana

Microglia | Oleg Butovsky

Il trattamento con anti-CD3 per via nasale nelle malattie neurodegenerative | Rafael Machado Rezende

Trattamento alla protollina per la malattia di Alzheimer | Howard Weiner

28 settembre 2022, 17:00 – 19:00



UCSF Weill Institute for Neurosciences, University of California San Francisco, San Francisco, Stati Uniti

Monitorare la neurodegenerazione nella Sclerosi multipla

Benvenuto e introduzione | Stephen Hauser

Visualizzare la neurodegenerazione in tempo reale: A BRIDGE to the Clinic | Riley Bove

Un passo nel futuro: il monitoraggio da remoto come segnale della progressione della Sclerosi Multipla | Valerie Block

L'atrofia del midollo spinale precede e predice la Sclerosi Multipla progressiva e il peggioramento silente della disabilità | Roland Henry

Gli anticorpi target nella Sclerosi Multipla | Michael Wilson

Il collegamento di microbi e dieta alla neurodegenerazione e a i risultati clinici: l'integrazione di grandi dati in una mappa concettuale | Sergio Baranzini

Tavola rotonda | Stephen Hauser

Moderatore: Stephen Hauser

In occasione del convegno "Preserving the Brain", l'UCSF Weill Institute for Neurosciences presenta "Monitorare la neurodegenerazione nella Sclerosi multipla". Il workshop prevede una serie di brevi interventi sui recenti sviluppi nel monitoraggio della progressione della Sclerosi multipla e su come i nuovi strumenti possono contribuire a migliorare gli outcome clinici. La sessione si conclude con una tavola rotonda dedicata alle sfide future e alle opportunità per migliorare i progressi nel trattamento dei pazienti affetti da Sclerosi multipla.

29 settembre 2022, 13:30 – 15:30

Tianjin Medical University General Hospital, Dipartimento di Neurologia, Tianjin, Cina
Neuroimaging nella demenza

Apertura dell'incontro | Nan Zhang

Il neuroimaging nella degenerazione lobare frontotemporale familiare | Qin Chen,

Beijing Aging Brain Rejuvenation Initiative (BABRI): rivelare gli indicatori di neuroimaging | Jun Wang

Il flusso sanguigno cerebrale misurato tramite Arterial Spin Labeling nella demenza vascolare subcorticale | Mengya Xing

Discorso | Nan Zhang

Moderatore: Nan Zhang

Attualmente il neuroimaging è il metodo principale per identificare le trasformazioni strutturali e funzionali che avvengono nel cervello umano in presenza di patologie o di invecchiamento in vivo. Le scansioni MRI di routine si sono rivelate utili nel supportare la diagnosi di diversi tipi di demenza con criteri corrispondenti, come la malattia di Alzheimer, la variante comportamentale della demenza frontotemporale, l'afasia primaria progressiva e la demenza



vascolare, sulla base di lesioni cerebrovascolari o di atrofia cerebrale. Durante il workshop saranno presentate e discusse le recenti scoperte nel campo del neuroimaging in pazienti con demenza, specialmente malattia di Alzheimer, demenza vascolare ischemica subcorticale e degenerazione lobare frontotemporale.

30 settembre 2022, 10:00 – 12:00

German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE) con la Helmholtz Association, Bonn, Germania

Infiammazione e risposta immunologica nelle malattie neurodegenerative

Le lezioni apprese dalle malattie da prioni | Adriano Aguzzi
L'infiammazione sterile nelle malattie neurodegenerative | Michael Heneka
Gli anticorpi anti-neuronali nella demenza neurodegenerativa | Harald Pruess
L'infiammazione nell'invecchiamento della materia bianca e il contributo alla neurodegenerazione | Mika Simons

Le malattie neurodegenerative, così come altre patologie del sistema nervoso, sono disturbi complessi che coinvolgono i meccanismi locali e sistemici. Studi recenti suggeriscono che il sistema immunitario influisce sullo sviluppo di malattie cerebrali neurodegenerative. L'immunità innata e quella acquisita hanno un ruolo fondamentale sin dai primi stadi della malattia. In questa sessione i relatori approfondiranno gli aspetti clinici e fondamentali della risposta immunitaria nelle malattie neurodegenerative.

4 ottobre 2022, 14:00 – 16:00

Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Sorbonne University AP-HP, Dipartimento di Neurologia e Paris Brain Institute, Parigi, Francia

Il sonno nelle malattie neurodegenerative

Il ruolo del sonno nella cognizione e nell'affaticamento | Thomas Andrillon
Sclerosi Multipla e sonno | Anne Laure Dubessy
Malattia di Parkinson e sonno | Isabelle Arnulf
Demenza e sonno | Géraldine Rauch

Il cervello umano ha un enorme limite: tende ad affaticarsi. Dati recenti indicano che l'affaticamento cognitivo si manifesta in seguito all'insorgere di modelli locali di attività neurale simili al sonno nel cervello sveglio. Inoltre, il sonno notturno consolida la memoria. I danni cerebrali dovuti a disturbi neurologici (malattia di Alzheimer, malattia di Parkinson e Sclerosi Multipla) hanno un impatto sul sonno e sulla veglia, influenzando di conseguenza sulla qualità della vita del paziente. Al contrario, un sonno alterato può peggiorare i disturbi cognitivi e contribuire alla neurodegenerazione.



**HUMAN BRAINS: PRESERVING THE BRAIN
FORUM ON NEURODEGENERATIVE DISEASES**

PROGRAMMA DEL CONVEGNO

6 OTTOBRE 2022

8:30 – 9:00 | Inaugurazione

Miuccia Prada (Presidente di Fondazione Prada)

Giancarlo Comi (Presidente del comitato scientifico di "Human Brains")

Introduzione

Claudio Bassetti (Past President della European Academy of Neurology)

9:00 – 10:30 | Sessione 1

Malattie neurodegenerative: epidemiologia e fattori di rischio

Fabrizio Tagliavini (Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano)

9:00 – 9:20 | Intervento 1

Note introduttive Kristine Yaffe (UCSF, San Francisco)

9:20 – 9:40 | Intervento 2

Invecchiamento e rischi della demenza Monique Breteler (DZNE, Bonn)

9:40 – 10:00 | Intervento 3

I rischi modificabili Alberto Ascherio (Harvard Medical School, Boston)

10:00 – 10:30 | Discussione

Il microbioma Hartmuth Wekerle (Max Planck, Monaco)

Il microbioma Sergio Baranzini (UCSF, San Francisco)

11:00 – 12:30 | Sessione 2

Genetica ed epigenetica

Sergio Baranzini (UCSF, San Francisco)

11:00 – 11:20 | Intervento 1

Le demenze John Hardy (UCL, Londra)

11:20 – 11:40 | Intervento 2

I disturbi motori Alexis Brice (ICM, Parigi)



11:40 – 12:00 | Intervento 3

La Sclerosi Multipla Jorge Oksenberg (UCSF, San Francisco)

12:00 – 12:30 | Discussione

La malattia di Parkinson Thomas Gasser (DZNE, Bonn)

Le distonie Taiji Tsunemi (Juntendo University, Tokyo)

14:00 – 15:30 | Sessione 3

Meccanismi molecolari e cellulari dell'invecchiamento e delle malattie neurodegenerative 1

Pierluigi Nicotera (DZNE, Bonn)

14:00 – 14:20 | Intervento 1

Meccanismi di proteostasi nell'invecchiamento e nelle malattie neurodegenerative

Rick Morimoto (Rice Institute for Biomedical Research, Chicago)

14:20 – 14:40 | Intervento 2

I mitocondri Nils-Göran Larsson (Karolinska Institutet, Stoccolma)

14:40 – 15:00 | Intervento 3

Il metabolismo del cervello Jens Bruning (Max Planck Institute, Monaco)

15:00 – 15:30 | Discussione

La disfunzione sinaptica Monica Di Luca (Università degli Studi di Milano)

Autofagia – Mitofagia del morbo di Parkinson Helen Plun Favreau (UCL, Londra)

16:00 – 17:30 | Sessione 4

Meccanismi molecolari e cellulari nell'invecchiamento e nelle malattie neurodegenerative 2

Fredrik Piehl (Karolinska Institutet, Stoccolma)

16:00 – 16:20 | Intervento 1

L'immunità acquisita Michal Schwartz (Weizmann Institute, Rehovot)

16:20 – 16:40 | Intervento 2

L'immunità innata Katerina Akassoglou (UCSF, San Francisco)

16:40 – 17:00 | Intervento 3

Le proteinopatie Mathias Jucker (DZNE, Bonn)

17:00 – 17:30 | Discussione



Il ruolo delle cellule gliali Jack Antel (McGill University, Canada)

La lezione della degenerazione maculare legata all'età Brian Hafler (Yale, New Haven)

17:30 – 18:00 | Keynote 1

Patologia delle malattie neurodegenerative: le basi per la comprensione del meccanismo della malattia

Hans Lassmann (Center for Brain Research at the Medical University, Vienna)

19:30 – 22:00 | Working dinner

Preserving the Brain: una campagna globale sui fattori di rischio modificabili

Elena Moro (CHU Grenoble)

Giancarlo Comi (Presidente del comitato scientifico di "Human Brains")

Il carico delle malattie neurodegenerative Alberto Ascherio (Harvard Medical School, Boston)

I fattori ambientali Carlo Ferrarese (Università degli Studi di Milano)

Microbioma e cibo Sergio Baranzini (UCSF, San Francisco), Gonzalo Torres (CUNY School of Medicine, New York)

L'attività fisica Letizia Leocani (UniSR, Milano)

Il fumo Tomas Olsson (Karolinska Institutet, Stoccolma)

Il sonno Luigi Ferini Strambi (IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano)



7 OTTOBRE 2022

8:30 – 9:00 | Keynote 2

Disturbi neurodegenerativi e infiammazione sterile: la microglia

Michael Heneka (Luxembourg Centre for Systems Biomedicine – LCSB)

9:00 – 10:30 | Sessione 5

Gli outcomes clinici degli studi di fase II e di fase III Giovanni Frisoni (IRCCS

Fatebenefratelli, Brescia)

9:00 – 9:20 | Intervento 1

La demenza Jeffrey Cummings (University of Nevada, Las Vegas)

9:20 – 9:40 | Intervento 2

Targeting la via della glucocerebrosidasi: un paradigma per il rallentamento della malattia di Parkinson Tony Schapira (UCL, Londra)

9:40 – 10:00 | Intervento 3

La Sclerosi Multipla Xavier Montalban (Multiple Sclerosis Centre of Catalonia – Cemcat, Barcellona)

10:00 – 10:30 | Discussione

La Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) Vincenzo Silani (Università degli Studi di Milano)

La demenza frontotemporale Nan Zhang (Tianjin Medical University, Tianjin)

11:00 – 12:30 | Sessione 6

Biomarcatori nelle fasi II-III degli studi clinici nelle malattie neurodegenerative

Philip Scheltens (University Medical Center, Amsterdam)

11:00 – 11:20 | Intervento 1

L'imaging a risonanza magnetica (MRI) Giovanni Frisoni (IRCCS Fatebenefratelli, Brescia)

11:20 – 11:40 | Intervento 2

La tomografia a emissione di positroni (PET) Daniela Perani (UniSR, Milano)

11:40 – 12:00 | Intervento 3

Biomarcatori di laboratorio Henrik Zetterberg (UCL, Londra)



12:00 – 12:30 | Discussione

Biomarcatori di laboratorio nella Sclerosi Multipla Hans Peter Hartung (Department of Neurology Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Germania)

Biomarcatori nella malattia dello spettro della neuromielite ottica e nella malattia da anticorpi ANTI MOG Fu-Dong Shi (Tianjin Medical University, Tianjin)

12:30 – 13:00 | Keynote 3

Progettazione di studi clinici per accelerare la terapia

Randall Bateman (St. Louis University, Washington)

14:00 – 15:30 | Sessione 7

Le terapie farmacologiche

David Hafler (Yale, New Haven)

14:00 – 14:20 | Intervento 1

La demenza Cath Mummery (UCL, Londra)

14:20 – 14:40 | Intervento 2

La malattia di Parkinson Per Svenningsson (Karolinska Institutet, Stoccolma)

14:40 – 15:00 | Intervento 3

La Sclerosi Multipla Stephen Hauser (USCF, San Francisco)

15:00 – 15:30 | Discussione

La Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) Adriano Chiò (Università degli Studi di Torino)

La malattia di Huntington Alexandra Durr (ICM, Parigi)

16:00 – 17:30 | Sessione 8

Ulteriori approfondimenti

Alberto Albanese (Humanitas Research Hospital, Milano)

16:00 – 16:20 | Intervento 1

La terapia genica Luigi Naldini (San Raffaele Hospital, Milano)

16:20 – 16:40 | Intervento 2

L'impatto delle terapie cellulari nei disturbi neurodegenerativi: la Sclerosi Multipla progressiva e oltre Stefano Pluchino (Cambridge Biosciences Campus, UK)



16:40 – 17:00 | Intervento 3

Riabilitazione – Neuromodulazione Letizia Leocani (UniSR, Milano)

17:00 17:30 | Discussione

La stimolazione cerebrale non invasiva nella Sclerosi Laterale Amiotrofica Vincenzo di Lazzaro (Università Campus Bio-medico, Roma)

La terapia stimolazione cerebrale profonda nella malattia di Parkinson Hagai Bergman (Institute of Medical Research, Israele)

17:30 – 18:45 | Tavola rotonda

Insieme per accelerare le terapie per le malattie neurodegenerative

Giancarlo Comi (Presidente del comitato scientifico di “Human Brains”)

Pierluigi Nicotera (DZNE, Bonn)

Mario Alberto Battaglia (FISM), Shibeshish Belachev (Biogen), Anna Chiara Carozza (CNR Italia), Carlo Caltagirone (Institute of Research), Tim Coetzee (National MS Society), Frédéric Destrebecq (Brain Council), Maximilian Schuier (Janssen), Alessandro di Rocco (Parkinson League New York), Lucia Faccio (Safinova Partners), Luce Ghilardi (FRESCO Foundation), John Lehr (Parkinson’s Foundation), Chiara Liberati (Axxam), Niels Plath (Biotech MUNA), Marco Salvetti (Industry Forum PMSA), Jan Schadrack (Roche), Davorka Tomic (Merck), Florian Von Raison (Novartis), George Vradenburg (US against Alzheimer organization)

18:45 – 19:00 | Conclusioni e azioni future