

# ***PNRR-MCNT2-2023-12377739 Treatment of ischemic cardiomyopathy with novel anti-remodeling proteins and clinical grade exosomes derived from amniotic mesenchymal stromal cells***

*Responsabile scientifico: Dr. Alessia Gallo*

**Ente Finanziatore:** Ministero della Salute

**Avviso:** Avviso pubblico per la presentazione e selezione di progetti di ricerca da finanziare nell'ambito del PNRR sulle seguenti tematiche: 1. Proof of concept (PoC) 2. Tumori rari (TR) 3. Malattie Rare (MR) 4. Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali: a. Innovazione in campo diagnostico b. Innovazione in campo terapeutico 5. Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali: a. Fattori di rischio e prevenzione b. Eziopatogenesi e meccanismi di malattia – nell'ambito del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza, Missione 6 – Componente 2 – Investimento 2.1 Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del SSN, finanziato dall'Unione europea – NextGenerationEU

**Costo complessivo del progetto:** 1.138.000 euro

**Costi ISMETT:** 310.000 euro

**Contributo del Ministero:** 300.000 euro

**Soggetto capofila:** IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo

**Durata:** 24 mesi

**Inizio attività:** 30 agosto 2024

## **Background**

Da studi effettuati sui modelli di infarto miocardico dei roditori, è emerso che la somministrazione di cellule stromali mesenchimali del midollo osseo (BM-MSc) può limitare le dimensioni dell'infarto, prevenire il rimodellamento ventricolare e migliorare la funzione cardiaca; ciò avviene prevalentemente attraverso meccanismi paracrini. Tuttavia, i fattori di rischio associati alle malattie cardiovascolari possono influenzare negativamente il fenotipo e le proprietà paracrine delle cellule staminali adulte, limitando così l'efficacia del trattamento con cellule staminali autologhe. È stato rilevato che le cellule stromali mesenchimali isolate dalla membrana amniotica della placenta umana (AMSC) esercitano azioni paracrine benefiche sia in vitro che in vivo rispetto ai fibroblasti e alle BM-MSc adulte. Recentemente, il confronto tra l'intero secretoma di AMSC e

la frazione di esosomi ha mostrato differenze nell'espressione di proteine e miRNA che portano a un diverso impatto del secretoma e dell'esosoma sui processi biologici. Verificare se i soli esosomi possiedono le medesime proprietà terapeutiche rispetto all'intero secretoma rappresenta un passo importante per la traducibilità delle terapie molecolari derivate dalle AMSC. Inoltre, l'identificazione dei fattori paracrini coinvolti nella riparazione cardiaca mediata dalle AMSC rappresenta un'opportunità estremamente rilevante per accelerare la traslazione delle nuove terapie molecolari nella pratica clinica.

## Innovazione e impatto

In letteratura è stato dimostrato che gli effetti terapeutici delle cellule stromali mesenchimali sono mediati dal loro secretoma, in particolare dalle proteine e dalle microvescicole, e che, in un modello di lesione da ischemia/riperfusion, le cellule stromali mesenchimali derivate da placenta sono più efficaci di quelle derivate da midollo osseo, suggerendo che i derivati delle AMSC possono diventare terapie efficaci per le malattie cardiache. Determinare se l'uso di secretoma o esosomi derivati da AMSC sia efficace nel prevenire il rimodellamento ventricolare in un modello di cardiomiopatia ischemica rappresenterebbe un passo avanti nella traslazione clinica di tale approccio, poiché più facile da standardizzare e somministrare rispetto alla terapia cellulare. L'innovazione dello studio è legata alla caratterizzazione di un prodotto terapeutico derivato da AMSC che potrebbe essere immediatamente testato sull'uomo.

## Obiettivi dello studio

L'obiettivo del progetto è sviluppare una terapia molecolare clinicamente valida per il trattamento della cardiomiopatia ischemica. Ci si propone di sviluppare un protocollo clinico per la standardizzazione della produzione di AMSC, delle quali saranno analizzati i componenti attivi del secretoma, composto da fattori solubili cardio-protettivi e anti-rimodellamento e da esosomi. Gli effetti cardioprotettivi e cardio-riparativi esercitati dagli esosomi delle AMSC verranno confrontati a quelli del secretoma; gli effetti cardioprotettivi, anti-rimodellamento, pro-angiogenici e pro-cardiogenici saranno testati sia in vitro sia tramite uno studio in vivo su un modello murino di cardiomiopatia ischemica. Verranno inoltre studiati i potenziali effetti terapeutici di un'ampia serie di diversi fattori paracrini putativi noti e nuovi prodotti dalle AMSC.

## Pubblicazioni/Risultati raggiunti

Attività in corso.