PNRR-POC-2022-12375642 Exploiting the power of human induced pluripotent stem cell extracellular vesicles as a new anti-inflammatory drug for lung ischemia reperfusion injury

Responsabile scientifico: Dr. Vitale Miceli

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. Malattie Rare (MR) 3. Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali: 3.1 Fattori di rischio e prevenzione 3.2 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: 1.086.000 euro

Costi ISMETT: 330.000 euro

Contributo del Ministero: 305.000 euro

Soggetto capofila: Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico

Durata: 30 mesi

Inizio attività: 1 giugno 2023

Background

Il trapianto di polmone è diventato oggi il trattamento di riferimento per l'insufficienza respiratoria in fase terminale. Sfortunatamente, nonostante i progressi ottenuti in questo settore negli ultimi anni, la morbilità/mortalità per il trapianto di polmone rimane ancora elevata se paragonata al trapianto di altri organi solidi. Questo perchè i polmoni sono particolarmente suscettibili al danno da ischemia-riperfusione, condizione che può portare alla disfunzione e/o rigetto dell'organo trapiantato. Pertanto, il successo del trapianto di polmone è correlato alla qualità/funzione dell'organo che, in alcuni casi, potrebbero essere migliorate anche in fase pre-trapianto. A tal proposito, la recente letteratura scientifica ha messo in luce il potenziale utilizzo di cellule staminali mesenchimali (MSCs) come strategia terapeutica per migliorare il trapianto di polmone. Le proprietà terapeutiche delle MSCs sono parzialmente mediate da fattori paracrini come le vescicole extracellulari (EVs), che rappresentano oggi un potenziale veicolo per la somministrazione di molecole ad azione terapeutica per vari tessuti/organi. Le EVs sono strutture di dimensioni nanometriche che contengono una grande varietà di molecole bioattive, tra cui acidi nucleici e

Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Ministero della Salute
Italia domani PIANO NAZIONALE DI RIPRESA E RESILIENZA

proteine. Rispetto alle terapie basate sull'uso di cellule, le EVs presentano diversi vantaggi tra cui: la capacità di essere isolate, conservate e trasportate più facilmente (data la loro maggiore stabilità); le dimensioni sufficientemente ridotte da consentire l'iniezione endovenosa; il ridotto rischio di effetti collaterali indesiderati a seguito dell'infusione. Sebbene attualmente le MSCs siano la fonte più comune dalla quale vengono isolate le EVs per diverse applicazioni terapeutiche nel campo della medicina rigenerativa, diverse questioni rimangono ancora irrisolte per quanto riguarda alcuni aspetti tecnologici/produttivi, soprattutto in relazione alla loro eterogeneità. Infatti, queste EVs soffrono della eterogeneità intrinseca delle MSCs, cellule primarie derivate da diversi donatori.

Innovazione e impatto

Il progetto mira a implementare una innovativa strategia terapeutica basata sulla produzione di EVs funzionali a partire da cellule staminali pluripotenti indotte (iPSCs) umane. Lo studio è incentrato su un brevetto che evidenzia già il forte ruolo antinfiammatorio di queste EVs e si prefigge di testare la potenziale applicazione di queste vescicole nel danno da ischemia-riperfusione del polmone, al fine di migliorare l'outcome clinico del trapianto.

Obiettivi dello studio

Utilizzando un nuovo modello 3D *in vitro* per lo studio dei processi fisiopatologici tipici dell'ischemia-riperfusione del polmone, si svilupperà una strategia sicura, riproducibile e scalabile per la produzione di EVs efficaci nel trattamento dell'ischemia-riperfusione del polmone durante il trapianto.

Pubblicazioni/Risultati raggiunti

Tinnirello, R., Iachini, M.C., Cimino, M., Elia, N., Lo Pinto, M., Scilabra, S.D., Iannolo, G., Zito, G., Vazzana, R., Cuscino, N., Bulati, M., Usal, T.D., Cosentino, F., D'amore, A., Guffanti, F., Damia, G., Dolo, V., Pinzani, M., Conaldi, P.G., Bertani, A., Rosso, L., Lazzari, L., Miceli, V. (2026). Extracellular Vesicles from Human Induced Pluripotent Stem Cells Reduce Lung Ischemia-Reperfusion Injury via Cytoprotective Mechanisms in both 2D Cultures and a Human Airway Organoid Model. *International Journal of Biological Sciences*, 22(15), 8571-8590. https://doi.org/10.7150/ijbs.134686.

Finanziato dall'Unione europea NextGenerationEU
Ministero della Salute
Italia domani PIANO NAZIONALE DI RIPRESA E RESILIENZA