

VALUTAZIONE DELLE CARATTERISTICHE COMPORTAMENTALI ED ISTOLOGICHE DEL DOLORE NEUROPATICO IN MODELLI PRECLINICI DI LESIONE SPINALE

Dott. Nejada Dingu

STRUTTURA OSPITANTE: Université Catholique de Louvain (UCL), Cellular and Molecular Institute of Neuroscience (CEMO), Group of Neuropharmacology (Prof. Emmanuel Hermans).

SUPERVISORE: Dott. Ronald Deumens, PhD.

OBIETTIVI:

- Acquisire nuove competenze tecniche e teoriche nello studio sperimentale delle lesioni al midollo spinale e al nervo periferico
- Avvicinarsi all'utilizzo di modelli preclinici
- Esplorare le caratteristiche comportamentali ed istologiche associate a stati di dolore neurologico.

RESOCONTO RIASSUNTIVO

Durante il mio soggiorno di ricerca trascorso dal 6 maggio al 6 luglio presso l'Université Catholique de Louvain (UCL) ho avuto modo di utilizzare per la prima volta modelli preclinici di lesione del sistema nervoso centrale o periferico. Questo mi ha permesso di approfondire gli esiti che una lesione standardizzata può avere sull'esecuzione del compito locomotorio *in vivo* e di utilizzare tecniche per la valutazione comportamentale del recupero motorio in seguito all'induzione del danno. Inoltre, l'esperienza scientifica condotta con modelli *in vivo* mi ha dato l'opportunità di conoscere meglio il dolore neuropatico, un'importante complicanza che si sviluppa in seguito a molte lesioni. Replicando alcuni dei protocolli sperimentali utilizzati nei miei studi di ricerca di base ho verificato la compatibilità di approcci sperimentali *in vivo* ed *in vitro*.

Sono state acquisite le seguenti competenze specifiche:

- modelli animali *in vivo*:
 - induzione di una lesione periferica: incisione dell'arto inferiore
 - induzione di una lesione spinale: su roditori è stata eseguita la laminectomia e la resezione chirurgica incompleta del midollo (spinal cord injury, SCI)
 - applicazione di farmaci tramite iniezione intraspinale o l'inserimento di un catetere subdurale nella colonna vertebrale.
- test comportamentali:
 - valutazione di stati di ipersensibilizzazione: test di von Frey
 - valutazione della funzionalità sensoriale: Pin-Prick test
 - valutazione del recupero motorio: static sciatic index (SSI), CatWalk, BBB test
- processamento tissutale:
 - perfusione transcadiaca
 - isolamento di tessuti freschi o fissati: midollo spinale, ippocampo, nucleo striato, gangli dorsali, nervo sciatico (o rispettive ramificazioni)
 - criosezionamento.

RISULTATI

- ▲ Il dolore neuropatico è una complicanza altamente disabilitante associata a molte lesioni al midollo o del nervo periferico e risulta mediato da stati proinfiammatori innescati già in fase acuta da una cascata umorale e cellulare al momento non ancora definita completamente. Lo studio del meccanismo patofisiologico che porta allo sviluppo del dolore neuropatico, utilizzando congiuntamente modelli sperimentali *in vitro* e test preclinici, potrebbe

permetterci di individuare bersagli sempre più selettivi per interrompere l'evolversi di questa grave complicanza.

- ▲ La lesione sperimentale del nervo periferico causa infiammazione sostenuta dalle cellule della microglia a livello delle corna dorsali del midollo spinale e corrisponde all'insorgenza di dolore neuropatico.
- ▲ Modelli preclinici permettono lo studio di potenziali trattamenti cellulari o farmacologici per alleviare il dolore cronico successivo ad una lesione al midollo spinale.
- ▲ Animali con resezione chirurgica parziale del midollo spinale a livello D9 erano sottoposti, in fase acuta, ad iniezione nell'area di lesione di cellule staminali disperse in un veicolo di supporto che comprendeva anticoagulanti e proteine della matrice extracellulare. La valutazione del recupero motorio e l'entità del dolore neuropatico è tuttora in corso per la fase cronica.

CONCLUSIONI

1. L'esperienza è stata per me molto importante per comprendere la necessità di stabilire una stretta correlazione tra la registrazione dell'ipereccitabilità dei circuiti dorsali *in vitro* e la comparsa del dolore valutata in modelli preclinici.
2. A questo stadio iniziale della mia formazione scientifica con il soggiorno di studio presso UCL ho potuto comprendere meglio alcune gravi complicanze che affliggono le persone con danno spinale. Questa consapevolezza mi responsabilizza a crescere nella direzione di tenere conto anche di questi importanti aspetti nel corso dello studio di nuove strategie terapeutiche per le lesioni spinali.
3. La frequentazione per 2 mesi dei laboratori di uno dei più importanti centri di ricerca europei ed il confronto quotidiano con i ricercatori dell'UCL mi hanno fatto comprendere come alcuni prestigiosi centri di ricerca italiani, per il loro alto livello di ricerca e formazione, si inseriscono alla perfezione all'interno di collaborazioni scientifiche multidisciplinari con partners europei.
4. L'interesse sollevato dai partecipanti ai 2 seminari da me tenuti sui dati raccolti presso lo Spinal Lab di Udine mi ha gratificato degli obiettivi raggiunti durante la mia tesi di Laurea e allo stesso tempo mi ha incoraggiato a proseguire la mia formazione scientifica in Italia con una particolare propensione a seguire in futuro progetti di collaborazione che mi portino all'estero per imparare tecniche nuove.

SPESE SOSTENUTE

Volo Ryanair Trieste-Brussels-Treviso:	150 euro
Spese di trasporti, vitto maggio:	400 euro
Spese di trasporti, vitto giugno, luglio prima settimana	450 euro
Pernottamento Campus UCL maggio:	360 euro
Pernottamento Campus UCL giugno:	360 euro
Pernottamento Campus UCL luglio prima settimana	80 euro
TOTALE	1800 euro

Ringrazio la FAIP per aver coperto interamente le spese da me sostenute e aver reso possibile una tappa fondamentale nel mio percorso di ricerca sulle lesioni al midollo spinale.

In fede,
Dott Nejada Dingu