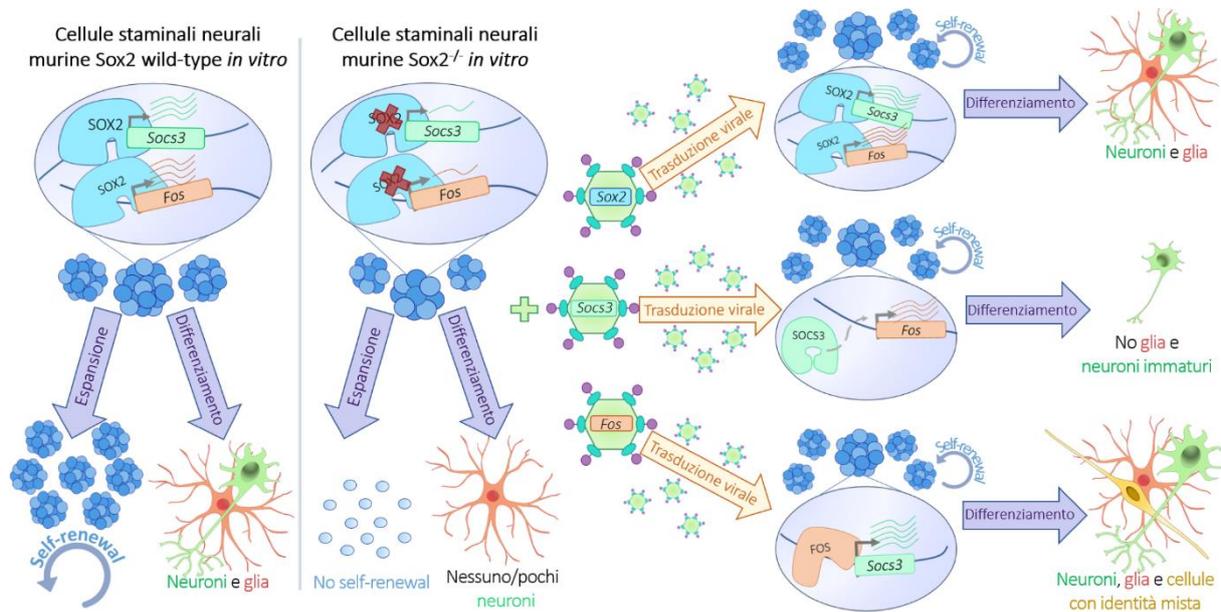


## GRAPHICAL ABSTRACT



### Ruolo di Sox2 e suoi target nel mantenimento e differenziamento delle cellule staminali neurali *in vitro*

**Mattia Pitasi**, Miriam Pagin, Nicolis lab, Dipartimento di Biotecnologie e Bioscienze, UNIMIB

Le cellule staminali neurali (NSC) hanno il compito di formare il sistema nervoso durante lo sviluppo embrionale e di mantenerlo nella vita adulta; questo è possibile grazie alla loro capacità di autorinnovarsi generando copie identiche di se stesse (self-renewal) e di differenziare in neuroni e glia, cellule di supporto dei neuroni; SOX2 è un fattore di trascrizione espresso dalle NSC fondamentale per entrambi questi aspetti. Sue mutazioni presenti nell'uomo sono infatti alla base di patologie del Sistema Nervoso, di cui ne possono essere ricapitolati alcuni aspetti *in vivo* e *in vitro* utilizzando un modello murino. *In vitro* le NSC isolate dall'encefalo di topi wild-type per Sox2 al momento della nascita crescono in neurosfere, che possono essere espanse (testandone quindi la capacità di self-renewal) e differenziate; in assenza di Sox2 (NSC Sox2<sup>-/-</sup>) invece, le NSC perdono la loro capacità di autorinnovarsi e di differenziare in neuroni. Studi genomici hanno rivelato alcuni geni target di SOX2 i cui livelli risultano ridotti nelle NSC Sox2<sup>-/-</sup>, tra cui Socs3 e Fos. Per ripristinare i corretti livelli di Sox2 e dei suoi geni target, questi possono essere inseriti e overespressi all'interno delle NSC prive di Sox2 tramite virus (trasduzione virale). La trasduzione di Sox2 è in grado di ristabilire la regolare trascrizione di Socs3 e Fos; a questo si associa una completa reversione del difetto di self-renewal e di differenziamento. Anche la trasduzione di Socs3 e Fos in NSC Sox2<sup>-/-</sup> è efficace nel ripristino del regolare self-renewal; tuttavia Socs3 inibisce il differenziamento in senso gliale, portando alla produzione di neuroni immaturi, mentre l'overespressione di Fos consente di ottenere sia i neuroni che la glia, ma originando anche alcune cellule con caratteristiche ibride neuronali e gliali. Contestualmente alla trasduzione di Socs3 si registra una riattivazione della trascrizione di Fos, sebbene non si tratti di un suo target diretto; viceversa Socs3, noto target di Fos, viene riattivato in seguito alla trasduzione di quest'ultimo.