

In conclusione, la caratterizzazione del complemento di ANSCs/ANPCs isolato da SVZ di topi Wr ha messo in luce alterazioni significative rispetto ai topi omozigoti sani.

Le ANSCs/ANPCs di Wr, mantengono la capacità di proliferare, formare neurosfere flottanti vitali e metabolicamente attive, di autorinnovarsi in risposta ai mitogeni, sono multipotenti ed in grado di dare origine a neuroni con fenotipo gabaergico. Tuttavia, mostrano una ridotta capacità proliferativa ed una maggior propensione a generare neuroni quando esposte a condizioni sperimentali diverse in grado di promuovere il differenziamento.

I cambiamenti patologici ed in particolare di tipi infiammatorio, del parenchima circostante la nicchia SVZ dei topi wobbler, potrebbero spostare l'equilibrio tra il pathway proliferativo e quello differenziativo delle ANSCs verso la produzione di ANPCs e la formazione di nuovi neuroni.

Accanto all'influenza del microambiente, sulle ANSCs agiscono anche fattori intrinseci legati al corredo genetico. I topi wobbler sono portatori di una mutazione nel gene che codifica per la proteina Vps54, coinvolta nel traffico vescicolare tra endosomi precoci ed apparato del Golgi. Tale mutazione, pur causando morte selettiva di una classe di motoneuroni, induce alterazioni metaboliche anche in altri tipi cellulari come astrociti e cellule germinali.

Le osservazioni dell'aumento di espressione di mRNA per EGFR ed FGFR3 e della ridotta proliferazione delle ANSCs/ANPCs Wr rispetto alle Ctr, suggeriscono che la mutazione di vps54 causi un'alterazione del trasporto endosomale di questi recettori.

La presenza della proteina Vps54 mutata determina il differenziamento delle ANSCs/ANPCs Wr in astrociti con caratteristiche morfologiche e metaboliche (intensa immunoreattività per la GFAP, soma ipertrofico e processi cellulari corti e spessi,

elevato stato di energizzazione mitocondriale, effetto neurotossico sulla sopravvivenza neuronale) differenti rispetto a quelle di astrociti ottenuti da ANSCs/ANPCs Ctr. Inoltre le caratteristiche degli astrociti differenziati da ANSCs/ANPCs sono e simili a quelle di colture primarie di astrociti Wr. Quindi, i risultati ottenuti suggeriscono che i fenotipi cellulari ottenuti dal differenziamento di ANSCs/ANPCs con alterazioni del corredo genetico potrebbero essere utilizzati come modello “in vitro” per lo studio della patologia associata.