

Richiesta per borsa di studio da attivare ai sensi di quanto disposto dal D.M. n. 1061 del 10/08/2021

Il sottoscritto Maria Rosa Ciriolo qualifica ordinario afferente al Dipartimento di Biologia Interno 4369, email: ciriolo@bio.uniroma2.it

CHIEDE

L'attivazione di una borsa di studio di dottorato ai sensi di quanto disposto dal D.M. n. 1061 del 10/08/2021. A tal fine comunica quanto segue:

La borsa sarà attivata sul seguente corso di dottorato accreditato per il XXXVII ciclo: Biologia Cellulare e Molecolare (BCM)

Area per la quale si presenta la richiesta (selezionare solo una delle due):

Innovazione

Green

Tipologia di cofinanziamento (pari ad euro 8000 una tantum):

Nome dell'Ente finanziatore pubblico o privato:

Persona di Riferimento: Telefono

Email:

Fondi di ricerca dipartimentali

Progetto di Ricerca (massimo 10.000 battute complessive spazi inclusi) che comprenda

Descrizione del Progetto:

Titolo - Riutilizzo di farmaci per il trattamento della neurodegenerazione: una strategia *Green*, con costi associati inferiori e tempi di sviluppo più brevi.

Neurodegenerazione è il termine utilizzato per identificare tutti i processi patologici associati all'alterazione della struttura e della funzione neuronale, che portano alla morte delle cellule neuronali. Le malattie di Alzheimer, Parkinson, Huntington e Sclerosi Laterale Amiotrofica sono tra le malattie neurodegenerative più comuni. Sebbene queste malattie possano essere facilmente distinte nella pratica medica, condividono caratteristiche neuronali comuni, come la presenza di gruppi proteici atipici, aumento delle specie reattive intracellulari (ROS) e conseguente squilibrio redox, disfunzione mitocondriale e cambiamenti nella segnalazione dell'autofagia. Le malattie neurodegenerative stanno diventando una preoccupazione crescente per l'invecchiamento della popolazione mondiale, in cui milioni di persone soffrono di questi disturbi. Alcuni di essi sono frequenti (ad esempio, si stima che il morbo di Alzheimer, AD, colpisca circa 26 milioni di persone nel mondo), mentre altri sono classificati come "rari" (come la sclerosi laterale amiotrofica, SLA, che ha una prevalenza compresa tra 4 e 6 per 100.000), ma tutti provocano immense sofferenze tra le persone colpite e le loro famiglie e costituiscono un peso sociale crescente. Nonostante i



crescenti sforzi nella ricerca, sono ancora da trovare terapie efficaci per questo gruppo di patologie e il trattamento è ancora inadeguato, spesso con effetti benefici trascurabili nei pazienti. Ciò è certamente dovuto alla complessità dei meccanismi patogenetici ed inoltre la natura degli eventi cellulari che portano alla perdita di specifiche popolazioni di neuroni rimane un mistero. Pertanto, è chiaro che sia una migliore conoscenza di base delle malattie neurodegenerative sia una maggiore sperimentazione di possibili farmaci sono assolutamente necessarie per fornire informazioni cruciali sui bersagli molecolari per la prevenzione o l'intervento precoce e per ideare nuovi approcci terapeutici.

Nonostante il progresso tecnologico e la maggiore conoscenza delle malattie umane, la traduzione di questi benefici in progressi terapeutici è stata molto più lenta del previsto. Le sfide che l'industria farmaceutica globale deve affrontare sono molteplici e includono alti tassi di abbandono, tempi più lunghi per portare nuovi farmaci sul mercato in alcune aree terapeutiche e cambiamenti dei requisiti normativi, che possono contribuire a costi elevati. Il riutilizzo dei farmaci (chiamato anche riposizionamento o riassegnazione dei farmaci) è una strategia per identificare nuovi usi per farmaci approvati o sperimentali che esulano dall'ambito dell'indicazione medica originale. Questa strategia offre vari vantaggi rispetto allo sviluppo di un farmaco completamente nuovo per una data indicazione. Primo, e forse più importante, il rischio di fallimento è inferiore; perché il farmaco riproposto è già stato trovato sufficientemente sicuro nei modelli preclinici e nell'uomo. In secondo luogo, il lasso di tempo per lo sviluppo del farmaco può essere ridotto, poiché la maggior parte dei test preclinici, della valutazione della sicurezza e, in alcuni casi, dello sviluppo della formulazione sono già stati completati. Storicamente, il riutilizzo di un farmaco è stato in gran parte opportunistico e fortuito ma i successi hanno incoraggiato lo sviluppo di approcci più sistematici per identificare farmaci riutilizzabili. Questi approcci hanno portato all'identificazione di una serie di composti promettenti, alcuni dei quali sono in fase avanzata di sperimentazioni cliniche, per l'uso nel trattamento di malattie sia comuni che rare e si basano su metodi computazionali e sperimentali. Gli approcci computazionali sono in gran parte basati sui dati presenti in letteratura; comportano un'analisi sistematica di dati di qualsiasi tipo (come l'espressione genica, la struttura chimica, dati inerenti il genoma o il proteoma) che possono poi portare alla formulazione di ipotesi.

Sperimentalmente verranno utilizzati colture cellulari in vitro malattia-specifici (AD, PD, ALS) e cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC) ottenute da fibroblasti dei pazienti affetti di neurodegenerazione in cui la neuroprotezione delle molecole testate verrà validata mediante saggi di biologia cellulare e molecolare nonché attraverso metodiche “omiche” atte a caratterizzare le interazioni molecolari da esse influenzate.

Lo scopo principale di questo progetto è ottenere nuove evidenze scientifiche sulle potenzialità di farmaci riposizionati sull'insorgenza, lo sviluppo e la progressione dei processi neurodegenerativi. I risultati di questo studio contribuiranno all'identificazione di protocolli e trattamenti volti alla prevenzione e al contenimento delle patologie associate, nonché al miglioramento delle aspettative di vita e della qualità dei pazienti.



Obiettivi formativi:

Attività previste: durante l'Anno Accademico gli studenti partecipano ad incontri su base bisettimanali, durante i quali presentano a turno e ciascuno in almeno 4 diverse occasioni lo stato di avanzamento della propria ricerca. Durante queste presentazioni gli studenti hanno il compito di valutare le proposte sperimentali, avviando con i relatori discussioni interattive su obiettivi e metodi della ricerca allo scopo di aumentare gli scambi e le collaborazioni. Nell'Anno Accademico la presenza degli studenti è richiesta a vari seminari scientifici organizzati dal Dipartimento di Biologia o appositamente programmati per la scuola di dottorato. Inoltre, sono previsti seminari per formare dottorandi in: gestione della ricerca, sistemi di finanziamento della ricerca, valorizzazione dei risultati della ricerca e proprietà intellettuale. Infine, gli studenti sono incoraggiati a svolgere periodi di ricerca in laboratori nazionali e internazionali per aumentare le conoscenze e le metodologie. A questo scopo i *Supervisors* e il Coordinatore della scuola si avvalgono di collaborazioni personali con vari Istituti di Ricerca.

Attinenza del progetto all'area indicata: il progetto di ricerca è altamente attinente all'area **green** per quanto riguarda l'aspetto correlato al concetto di sostenibilità. Infatti, tale concetto intrinsecamente legato a quello di tutela dell'ambiente negli ultimi anni ha subito una profonda evoluzione: da una visione centrata quasi esclusivamente sugli aspetti ecologici si è approdati ad un concetto più ampio che considera, oltre alla dimensione ambientale, anche quella economica e sociale. Il significato di sostenibilità ambientale indica quindi uno degli aspetti chiave del concetto più ampio di sviluppo sostenibile. Tra gli indici di sostenibilità ambientale c'è l'**indicatore di efficienza** che è dato dal rapporto tra un risultato raggiunto (nello specifico del progetto la formulazione e messa in commercio di farmaci) e le risorse economiche e ambientali impiegate per raggiungerlo.

Risultati attesi: individuazione di composti tra i cui effetti neuroprotettivi rientrano la capacità: i) di agire da ROS scavenger, grazie alle loro peculiari strutture chimiche (es. doppi legami, anelli aromatici); ii) di ridurre la risposta (neuro)infiammatoria; iii) di chelare ioni metallici eventualmente coinvolti nel processo neurodegenerativo; iv) di influenzare positivamente l'omeostasi mitocondriale e il ripiegamento proteico, prevenendo così la formazione di aggregati proteici tossici. Complessivamente gli studi proposti forniranno nuove informazioni sulla patogenesi di alcune malattie neurodegenerative. Inoltre, ci diranno anche se esistono meccanismi comuni di ontogenesi della malattia in diverse neurodegenerazioni e aiuteranno a svelare nuove vie terapeutiche per la diagnosi e il trattamento delle neurodegenerazioni.

Azienda pubblica o privata coinvolta nazionale o straniera in cui si prevede di far svolgere il periodo obbligatorio da 6 a 12 mesi previsto dal Decreto Ministeriale: **IRCCS San Raffaele "La Pisana" Roma**

Firma