

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

La sottoscritta **Eleonora CANDI** professore ordinario di Biologia Molecolare (Bio/11) afferente al Dipartimento di Medicina Sperimentale (email candi@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:

BIOCHIMICA e BIOLOGIA MOLECOLARE

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

Innovazione

X Green

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

Nome dell'Ente finanziatore pubblico o privato: _____

Persona di Riferimento: _____ Telefono _____

Email _____

X Fondi di ricerca dipartimentali (fondi di ricerca della Prof.ssa Eleonora CANDI disponibili)

Progetto di Ricerca

Titolo: Identificazione di nuove terapie sostenibili per il trattamento della psoriasi

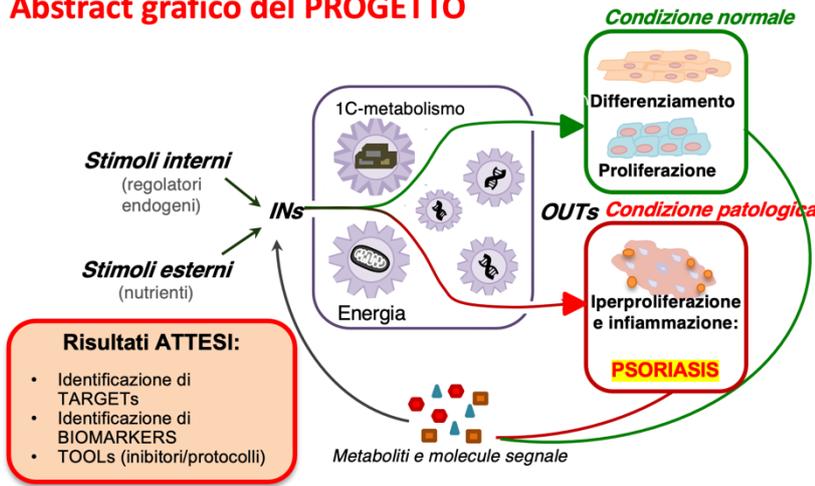
Proponente: Prof. Eleonora Candi, Dipartimento di Medicina Sperimentale.

Descrizione del Progetto: La psoriasi è una malattia infiammatoria cronica dell'epidermide che colpisce circa il 2% dell'intera popolazione mondiale. Tale malattia, a carattere ricorrente, è caratterizzata da alterazioni delle normali funzioni delle cellule della cute, i cheratinociti, e delle cellule del sistema immunitario. LA cute psoriatica presenta una proliferazione incontrollata dei cheratinociti ed un'alterazione del loro differenziamento. Questa condizione è associata alla presenza di linfociti T clonali auto-reattivi, responsabili della flogosi che caratterizza la cute psoriasica a causa del rilascio di citochine infiammatorie come l'IL-17A, l'IFN- γ , l'IL-22 e il TNF- α . Accanto a questi meccanismi patogenetici, recenti evidenze sembrano dimostrare un attivo coinvolgimento del metabolismo nel sostenere la crescita cellulare incrollata. Il metabolismo su cui questo progetto si incentra è il metabolismo ad un atomo di carbonio, una complessa rete di reazioni biochimiche in grado di sostenere in maniera attiva la crescita cellulare. In particolare, l'attenzione sarà posta sugli enzimi Serina Idrossi-Metil Transferasi (SHMTs),



che catalizzano la reazione di conversione della serina e del tetraidrofolato (THF) in glicina e unità mono-carboniose legate al THF. Questa reazione supporta la sintesi delle purine e della timidina e quindi la crescita cellulare.

Abstract grafico del PROGETTO



L'ipotesi, supportata da dati preliminari sperimentali ottenuti in laboratorio, si basa sull'utilizzo di una piccola molecola (SHIN, commercialmente disponibile), che inibendo due enzimi chiave del metabolismo della serina (SHMT1 e SHMT2, indicati genericamente come SHMTs), sia in grado di controllare la proliferazione dei cheratinociti e delle cellule infiammatorie infiltranti la cute affetta da patologia.

Scopo del progetto: Questo progetto si propone di identificare le vulnerabilità metaboliche dei cheratinociti della cute affetta da psoriasi al fine di individuare nuove strategie terapeutiche sostenibili per il trattamento della cute psoriatica. Ad oggi, le terapie in uso per la psoriasi sono molteplici e principalmente suddivise tra terapie con farmaci sistemici convenzionali (ciclosporina, metotrexato, ecc) e terapie con farmaci biologici che inibiscono l'attività di molecole ad azione patogenetica (IL-17A-, IL-23-, IL-12- o TNF- α -bloccanti). Tuttavia, l'efficacia terapeutica di questi farmaci è molto variabile nei pazienti e spesso si possono verificare gravi effetti collaterali. Inoltre, le terapie con i farmaci biologici sono spesso molto costose, non sono utilizzabili in tutti i pazienti a causa dell'elevata eterogeneità della malattia e non sono ancora noti gli effetti collaterali a lungo termine. Da qui nasce la necessità di individuare e validare nuovi bersagli molecolari per il trattamento della psoriasi per offrire ai malati psoriatici una terapia innovativa che risulti efficace e senza effetti collaterali per il trattamento a lungo termine e di individuare una terapia sostenibile a livello economico da parte del SSN, alternativa ai farmaci biologici.

Obiettivi formativi: Gli obiettivi formativi a cui fa capo questo progetto sono molteplici e possono essere suddivisi nelle seguenti categorie di applicazione:

Biologia cellulare

Il candidato imparerà a gestire colture cellulari primarie di cheratinociti umani e a valutare gli effetti fenotipici in seguito a silenziamento genico e/o inibizione degli SHMTs.

Biologia molecolare

Il candidato apprenderà le tecniche di base di Biologia molecolare per valutare possibili cambiamenti nelle vie molecolari coinvolte nel metabolismo della serina e del tetraidrofolato.

Tecniche istologiche e bioinformatica

Il candidato sarà in grado di valutare l'espressione degli enzimi SHMTs su biopsie cutanee di pazienti affetti da psoriasi tramite tecniche istologiche di immunoistochimica e di valutarne l'espressione in banche dati accessibili on-line.

Modelli murini di psoriasi

Il candidato sarà in grado di iniziare e seguire studi *in vivo* su modelli murini di psoriasi e di valutare l'effetto di applicazioni topiche dell'inibitore degli SHMTs sulle lesioni psoriasiche e utilizzando le precedenti tecniche di biologia cellulare/molecolare/tecniche istologiche sarà in grado di osservare e quantificare eventuali miglioramenti.

Attività pre-cliniche

Il candidato dovrà valutare l'espressione degli enzimi del metabolismo della serina in biopsie cutanee e/o in tessuti tenuti in archivio attraverso la tecnica di immunoistochimica nel periodo di ricerca che verrà svolto presso l'Istituto Dermatologico dell'Immacolata (IDI-IRCCS) di Roma.

Produzione e comunicazione scientifica

Nel corso del suo dottorato il candidato sarà in grado di sviluppare diverse competenze scientifiche, tra cui quella di comunicare e di divulgare i propri risultati scientifici per mezzo di seminari organizzati all'interno del proprio gruppo di ricerca, all'interno della Scuola di Dottorato in Biochimica e Biologia Molecolare e partecipando a congressi scientifici nazionali e internazionali. Il candidato, inoltre, dovrà svolgere un periodo di crescita scientifica e formativa della durata di almeno sei mesi presso l'IRCCS Istituto Dermatologico dell'Immacolata (IDI). Infine, i risultati dei suoi studi saranno pubblicati su riviste peer-review indicizzate su Scopus, come richiesto per l'ottenimento del titolo di dottorato.

Attività previste: Durante tutta la durata del suo dottorato il candidato dovrà acquisire nozioni di base di Biologia cellulare, molecolare, analisi di banche dati di pazienti disponibili on-line e imparare a lavorare *in vivo* su modelli di psoriasi. Inoltre, il candidato potrà utilizzare, dopo opportuna formazione, tutti gli strumenti dell'unità come microscopi confocali e ottici, Incucyte Live Cell Imaging system, ChemiDoc Uvitec e strumenti di citofluorimetria a flusso, in modo da poter diventare un giovane scienziato autonomo ed indipendente. Il candidato dovrà svolgere un periodo di crescita formativa presso l'IRCCS Istituto Dermatologico dell'Immacolata (IDI-IRCCS) per l'acquisizione di competenze anatomo-patologiche nella valutazione di biopsie cutanee di psoriasi. Ulteriore competenza richiesta al candidato sarà la capacità di integrarsi, di interagire e di lavorare con gruppi di ricerca differenti, collocati sia all'IDI-IRCCS che al dipartimento di Medicina Sperimentale.

Attinenza del progetto all'area indicata: Il progetto di ricerca presentato è in linea tematiche Green (Azione IV.5) a favore di dottorandi. Il progetto propone lo sviluppo sostenibile di nuove terapie alternative per il trattamento della psoriasi. Ad oggi, le terapie sono suddivise in terapie con farmaci sistemici convenzionali (ciclosporina, metotrexato, ecc) e terapie con farmaci biologici che inibiscono l'attività di molecole ad azione patogenetica. Tuttavia, l'efficacia terapeutica di questi farmaci è molto variabile nei pazienti e spesso si possono verificare gravi effetti collaterali. Inoltre, le terapie con i farmaci biologici sono molto costose, non sono utilizzabili in tutti i pazienti a causa dell'elevata eterogeneità della malattia e non sono ancora noti gli effetti collaterali a lungo termine. Tenendo conto che la psoriasi è una malattia cronica e che quindi il paziente deve essere trattato e monitorato per molti anni, la messa a punto di terapie alternative efficaci e sostenibili, risulterebbe senz'altro un vantaggio per i malati e per il SSN con conseguenze positive nella riduzione sull'impatto ambientale. Inoltre, questo progetto di ricerca aprirebbe altre fasi di studio e di sviluppo negli anni futuri, quali ad esempio la formulazione di creme naturali, sostenibili e a basso costo per l'applicazione topica dell'inibitore sulla cute umana. L'importanza



della produzione di creme per applicazione topica sulla cute psoriasica rispecchia il bisogno di sviluppare trattamenti poco invasivi, economici, efficienti e con limitati effetti collaterali. Questo obiettivo sarà portato a termine tramite la stretta collaborazione del candidato con l'IDI-IRCCS (ospedale dermatologico in Roma) e con l'azienda IDI Farmaceutici (Pomezia, Roma).

Risultati attesi:

Il seguente progetto di ricerca rappresenta una forte integrazione tra i modelli di biologia cellulare e molecolare e i modelli di studio *in vivo* di psoriasi, con la possibilità di creare applicazioni topiche efficienti, a basso costo e “brevettabili”. Il metabolismo ad un atomo di carbonio è stato, negli ultimi anni, posto all'attenzione di molti scienziati per il suo ruolo nel mantenimento della crescita cellulare incontrollata, come nel caso del cancro. Tuttavia, ad oggi, nessuno ha studiato le basi molecolari di tale metabolismo in malattie infiammatorie croniche come la psoriasi.

I risultati attesi: (i) Identificazione di nuovi TARGET molecolari il trattamento della psoriasi e possibilmente di altre patologie infiammatorie epiteliali; (ii) Identificazione di nuovi BIOMARCATORI della psoriasi e di altre patologie infiammatorie degli epitel; (iii) Identificazione e messa a punto di STRUMENTI per lo sviluppo di nuove terapie (inibitori enzimatici, procedure e protocolli innovativi sostenibili); (iv) pubblicazioni di articoli scientifici; (v) disseminazione dei risultati ottenuti.

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:

Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI), IRCCS, via Monti di Creta, 106, Roma.

Firma

Eleonora Candi