

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

Il sottoscritto Maurizio Mattei qualifica Prof. Associato afferente al Dipartimento di Biologia

Interno 6396 email: mattei@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:
IMMUNOLOGIA, MEDICINA MOLECOLARE E BIOTECNOLOGIE APPLICATE,

Area per la quale si presenta la richiesta:

Innovazione

Green

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

Nome dell'Ente finanziatore pubblico o privato: **NANOFABER srl, Via G.A. Badoero 82, 00154
Roma**

Persona di Riferimento: Gloria Guillot Telefono: **3366154316**

Email: **Gloria.Guillot @nanofaber.com**

Fondi di ricerca dipartimentali

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

Descrizione del Progetto: Il seguente progetto di dottorato sarà sviluppato presso i laboratori della Nanofaber srl (con sede in ENEA, Casaccia) e del CIMETA (Centro Interdipartimentale per la medicina comparata, le tecniche alternative e l'acquacoltura) dell'Università degli Studi di Roma Tor Vergata nonché nel laboratorio congiunto Nanofaber-TorVergata denominato PEPSA_LAB sito presso il Dipartimento di Scienze e Tecnologie Chimiche.

La ricerca sarà focalizzata sull'artrite reumatoide e sul nuovo sistema di "sustained drug delivery" denominato MICROSPONGE (MSP), argomenti ben centrati sulla specializzazione del CIMETA, di Nanofaber srl e del laboratorio congiunto PEPSA-LAB (nato da un progetto Europeo PEPSA-MATE in corso). Inoltre, con questo progetto di ricerca ci si propone di testare, in ottica esplorativa, l'emergente sistema MSP nello sviluppo di nuove tipologie di vaccini somministrati mediante iniezioni per via intradermica (ID), con l'obiettivo primario di raggiungere il livello di protezione in tempi più brevi e con stato di immunità più duratura.

L'azienda Nanofaber srl ha brevettato a livello internazionale la tecnologia MSP, sistema alla base del progetto di ricerca proposto, ed è interessata alla messa a punto di casi studio dimostrativi (Proof-of-concept) preclinici e clinici.

I vettori MSP verranno prodotti, caricati con i farmaci e ottimizzati nei laboratori della Nanofaber srl, sotto la guida del tutor aziendale Dott.ssa Noemi Fiaschini.



Obiettivi formativi: Questo progetto di ricerca vuole dimostrare la fattibilità e l'efficacia della terapia intra-articolare adiuvante per RA basata sulla tecnologia MSP. Una seconda parte del progetto, dal carattere più esplorativo, consiste invece nello studio delle MSP come veicolo “slow delivery” di vaccini somministrati per via ID. In particolare, gli obiettivi specifici del progetto e quelli formativi riguarderanno sia la preparazione in laboratorio di MPS caricate con materiali diversi (farmaci, proteine ricombinanti virali etc) che attività formativa indirizzata in esperienza *in vitro* ed *in vivo* per gli studi di natura vaccinale.

Attività previste:

1-sintesi di sistemi binari e ternari per RA (del tipo MSP con metotressato e/o desametasone e/o peptide CIGB-814 e/o anti-TNF):

La messa a punto della linea di produzione MSP avverrà in condizioni controllate (con macchinari messi a disposizione in-kind da Nanofaber). La tecnologia MSP sarà ottimizzata per RA, ingegnerizzando la nanoporosità per massimizzare l'azione di suzione capillare ed il carico dei farmaci. Verranno ottimizzati i protocolli per cinque formulazioni:- sistemi binari MSP + (i) metotressato, (ii) peptide CIGB 814, (iii) anti-TNF, (iv) desametasone;- due sistemi ternari: (iv) *Opzione A*: MSP+ metotressato + peptide CIGB 814; (v) *Opzione B*: MSP + metotressato + anti-TNF. Queste diverse formulazioni saranno ottimizzate studiando le proprietà chimiche e fisiche dei prodotti (dimensioni, porosità composizione purezza) con caratterizzazioni mediante metodologie standard di analisi (NMR, UV-vis. HPLC, fluorescenza, microscopia elettronica e ottica). Lo studio strutturale e morfologico valuterà anche la natura delle nanostrutture formate per self-assembly delle molecole di carico in condizioni sperimentali (forza ionica, temperatura, pH) assimilabili a condizioni fisiologiche. Tecniche di spettroscopia e microscopia di fluorescenza permetteranno di monitorare in tempo reale i processi di inclusione/permanenza/rilascio dei farmaci peptidici investigati. L'output saranno soluzioni iniettabili in soluzione

2-Incapsulamento in forma dry pulviscolare con metodo scalabile (elettrospinning o freeze drying)-

Le cinque formulazioni di riferimento studiate e prodotte in sospensione verranno ulteriormente sviluppate ai fini del confezionamento in forma di polvere liofilizzata allo scopo di garantire stabilità meccanica termica e prevenire l'invecchiamento dei materiali. Verranno valutate due tecniche, il freeze drying (standard industriale) ed un innovativo sistema per electrospinning presso Nanofaber che ha il vantaggio di poter operare direttamente su soluzioni acquose a temperatura ambiente. L'attrezzatura freeze-drying è disponibile presso il CIMETA mentre l'electrospinning sarà messo a disposizione da Nanofaber presso la propria sede. Le caratterizzazioni principali riguarderanno la microscopia elettronica e a forza atomica, oltre a valutare prove di risospensione mirate a determinare lo shelf life e la qualità della soluzione. Questo task è molto importante per il sistema slow release drug delivery per consentire la massima flessibilità di utilizzo e conseguentemente il massimo controllo sul profilo di rilascio del carico dalla microspugna.

3-Approvvigionamento delle MSP ottimizzate per i test-

Come prosecuzione, le cinque formulazioni saranno scalate e prodotte per essere iniettate nel modello animale. L'approvvigionamento avverrà in forma di sistema “sospensione ready-to-use” (iniettabile dopo la produzione) oppure preferibilmente come “polvere risospesibile”, nel caso in cui il degrado associato al processo di ri-sospensione precedentemente studiato risulti trascurabile/accettabile. I campioni destinati all'iniezione saranno oggetto di prove *in vitro* finalizzate al mero controllo qualità presso una facility PC2 disponibile presso l'Università degli Studi di Roma “Tor Vergata”.



4-Comitato etico

L'attività *in vivo* prevede la preventiva autorizzazione ministeriale del protocollo sperimentale (D. lgs 26/2014). Si prevede l'elaborazione del progetto secondo il principio delle 3R (Reduction, Refinement e Replacement). Inoltre, ci sarà un'accurata valutazione beneficio-danno: il danno che verrà inflitto agli animali sarà di moderata entità e su un numero esiguo di individui. D'altra parte, il beneficio che si può trarre da questo studio potrebbe essere elevato considerando la traslationalità del nuovo approccio terapeutico per questa patologia.

La struttura sperimentale del modello animale prevede di impiegare tra le 60 e le 80 unità. Prima di essere inviato al comitato etico, il design sarà rivisto per definire gli aspetti mancanti e addivenire ad una decisione unanime nel senso della massimizzazione dell'impatto dei risultati.

5- Messa punto e svolgimento test *in vivo* per applicazioni MSP in RA e vaccinazione

Questa attività è dedicata allo sviluppo di modelli animale per le due applicazioni proposte.

Per quanto concerne la RA, in ragione delle pregresse attività tra Nanofaber e CIMETA, risulta chiaro fin d'ora che il modello animale RA utilizzato sarà il modello CIA (collagen induced arthritis) sviluppato su ceppo murino DBA/1.

I test sugli animali prevedono due fasi: una di induzione ed una di effettivo studio dei gruppi sperimentali. Per questa fase uno studio statistico completo degli effetti delle cinque formulazioni iniettabili previste sarà opportunamente predisposto.

Per quanto concerne lo studio animale ai fini vaccinali, l'approccio sarà quello di seguire due linee principali di applicazione e verrà progettato nel corso del primo anno di dottorato, partendo da una impostazione di base fondata su criteri per forme acute e croniche di malattie virali, quali SARS-CoV-2 e epatite B (HBV). La prima rappresenta al momento ancora un problema tutt'altro che risolto, perché legato alla insorgenza di varianti, alla durata della copertura vaccinale e all'enorme fascia di popolazione non ancora raggiunta da programmi di vaccinazione adeguati; la seconda legata invece alla necessità di ripetuti inoculi per ottenere un livello di immunità adeguata e duratura, e di difficile applicazione nei paesi in via di sviluppo e nelle zone rurali, dove le madri si recano in ospedale solo per affrontare il parto. Questa fase di studio prevede l'impiego del topo come modello animale, un periodo di studio non inferiore ai 6 mesi e l'impiego di sub unità vaccinali e adiuvanti classici di controllo per un confronto tra i gruppi sperimentali.

Attinenza del progetto all'area indicata: la proposta di progetto si inserisce nel settore ricerca per tematiche collegate con l'innovazione, con lo scopo di ridurre sia i dosaggi dei farmaci previsti per particolari patologie che dei tempi nei piani di vaccinazioni verso alcune malattie ad eziologia virale.

Risultati attesi: La transizione dalla medicina tradizionale ad una medicina personalizzata secondo il paradigma 3-P è un "megatrend mondiale" pienamente allineato alle priorità regionali, nazionali ed internazionali. La cosiddetta medicina 3-P (personalizzata, di precisione e preventiva) mira ad attuare la giusta diagnosi/ terapia per un dato paziente in un dato momento. In particolare, gli interventi terapeutici possono essere praticati localmente piuttosto che per via sistemica utilizzando dosaggi e meccanismi di azione tali da amplificare l'efficacia e la sicurezza dell'agente terapeutico somministrato, azzerando gli effetti collaterali su organi non bersaglio ed i problemi di sovradosaggio (un obiettivo principe per tutta l'industria farmaceutica di oggi).



TOR VERGATA
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI ROMA

Direzione II – Ricerca, Terza Missione, Procedure
Elettorali

Divisione I – Ricerca Nazionale

Ripartizione III – Scuola di Dottorato

La nano-tecnologia delle MSP rappresenta un potenziale dispositivo medico ad ampio spettro per la medicina rigenerativa e la medicina 3-P per RA e per la vaccinazione. Infatti, utilizzando MSP, studiate per rilasciare farmaci attualmente in uso solo nel sito colpito dalla malattia, si avrà la possibilità di ridurre drasticamente la dose di farmaco/vaccino necessaria ed il contatto di questo con tutti gli organi del corpo non interessati dalla malattia, riducendo così, in maniera notevole, la possibilità di insorgenza di effetti collaterali. L'approccio scientifico a questa nuova metodologia nella sperimentazione vaccinale offre la possibilità di ottenere dei benefici clinici. Inoltre, le MSP forniscono un'opportunità reale di creare un collegamento tra la precisione della medicina 3-P e l'immunoterapia

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: **NANOFABER srl, Via G.A. Badoero 82, 00154 Roma.**

Roma, 24 settembre 2021

Firma

Prof. Maurizio Mattei