

MINISTERO DELL'ISTRUZIONE DELL'UNIVERSITÀ E DELLA RICERCA
Dipartimento per la formazione superiore e per la ricerca
Direzione Generale per il coordinamento, la promozione e la valorizzazione
della Ricerca
BANDO "AIM" (ATTRACTION AND INTERNATIONAL MOBILITY)

CODICE PROPOSTA: AIM1889077-3

S.S.D.: MED/04
S.C.: 06/A2

Attività N. 3

1. Area di specializzazione prevalente tra quelle relative alla SNSI

Salute

2. Sintetica descrizione dello stato dell'arte e delle collaborazioni eventualmente già in essere

Il Dipartimento di Scienze Mediche Orali e Biotecnologiche (DSMOB) conduce da anni ricerca nel campo delle patologie su base infiammatoria-degenerativa, quali malattie cardiovascolari, metaboliche, respiratorie, neoplastiche e neurodegenerative, oltre che in campo infettivologico. Tali attività, che bene si collocano nella traiettoria tecnologica di sviluppo a priorità nazionale "Medicina rigenerativa, predittiva e personalizzata", denotano coerenza con le attuali esigenze socio-economiche nazionali e regionali in relazione alla crescita demografica della popolazione anziana con un notevole incremento nell'incidenza di patologie cronico-degenerative. Queste patologie presentano un comune background patogenetico costituito da una disregolata risposta immuno-infiammatoria. Approcci volti a modulare la risposta immune e favorire la risoluzione dell'infiammazione rappresentano infatti efficaci strategie terapeutiche per un largo numero di patologie.

Gruppi di ricerca afferenti a questo dipartimento, supportati da finanziamenti pubblici e privati, nazionali e internazionali, hanno contribuito alla definizione di meccanismi che alimentano la risposta immuno-infiammatoria in svariate patologie, oltre che alla individuazione di varianti geniche correlate a più elevata incidenza di patologie su base infiammatoria, alla messa a punto di strumenti per drug discovery e medicina personalizzata, di nuovi sistemi di delivery di molecole con proprietà terapeutiche, per migliorarne l'efficacia locale e ridurre eventuali effetti indesiderati, e alla individuazione di nuove molecole di potenziale rilevanza farmacologica. Inoltre, collaborazioni e convenzioni con Istituzioni italiane e straniere hanno permesso di stabilire un network di interazioni scientifico-educative di alto profilo in questo settore.

Queste attività sono documentate da:

- Pubblicazione di più di 400 articoli su riviste scientifiche internazionali in questo specifico campo di ricerca.
- Finanziamenti per 44 progetti di ricerca (ultimi 10 anni), tra i quali sono in corso: "Identificazione di nuovi approcci terapeutici per ridurre il danno polmonare nella fibrosi cistica. Studi preclinici e sviluppo di biomarcatori di efficacia" Ministero della Salute (2017-2020); "Bag3 a novel regulator of cancer/microenvironment interaction and a potential target for cancer therapy" AIRC (2018-2022); "Glutamate and gamma-glutamyl cycle alterations in the development of diabetic complications" Sanofi (2016-2019); "Assessment of the allelic miR-15a/16-1 cluster transcriptional regulation for usage as therapeutic target in CLL" AIRC (2016-2018); "New role of HCMV in head/neck paraganglioma: functional loops controlled by host miRNAs and novel therapeutic targets AIRC (2016-2018) per un ammontare complessivo di circa € 1.500.000,00;
- Attivazione di 34 collaborazioni con Istituzioni internazionali tra le quali: Harvard University, Boston, USA; National Institutes of Health, Baltimore, USA; Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; University College London, London, UK.
- Attivazione di 8 convenzioni internazionali per scambio di visiting professors e studenti di dottorato
- Conseguimento di brevetti e deposito di domande di Brevetto:
Brevetto Europeo No. EP2597160 concesso il 23.09.2015. Screening tool for anti-inflammatory drug discovery comprising the FPR2/ALX gene promoter.
Brevetto USA No 9,234,231 B2 concesso il 12.01.2016. Screening tool for anti-inflammatory drug discovery comprising the FPR2/ALX gene promoter.
Brevetto Europeo – Domanda N. EP17171705.1 del 14.07.2017. "Lipoxin A4 Delivery system by a porous electrospun polymeric membrane".
Brevetto Italiano – Domanda N. 102017000025741 del 08.03.2017. "Saggi farmacologici per la fibrosi cistica".
Brevetto Italiano – Domanda N. 102017000104529 del 19.09.2017. "Ovotoli per il trattamento della Infiammazione Sistemica Cronica di Basso Grado (ISC) e delle patologie ad essa correlate".

3. Descrizione delle attività previste

Le attività pianificate prevedono il reclutamento di 1 ricercatore a tempo determinato linea 1 "Mobilità dei ricercatori" e di 1 ricercatore a tempo determinato di linea 2.1 "Attrazione dei ricercatori".

Sulla base di quanto descritto nel paragrafo 5 i ricercatori implementeranno gli studi sui meccanismi di controllo della risposta immuno-infiammatoria poiché tale aspetto rappresenta una priorità strategica per limitare l'impatto di patologie cronico-degenerative associate all'invecchiamento, altamente invalidanti e con elevati costi socio-economici. Molti degli studi in questo campo vengono condotti utilizzando modelli cellulari e preclinici. Entrambi presentano limiti considerevoli: i sistemi monocellulari non rappresentano la complessità di quanto avviene a livello tissutale, mentre i modelli preclinici su animali forniscono risultati trasferibili all'uomo solo nel 15-20% dei casi. Inoltre, presentano costi elevati e problemi etici, la Comunità Europea (CE) sta supportando progetti per lo sviluppo di modelli alternativi per la riduzione progressiva dell'impiego di animali per ricerca.

Negli ultimi anni sono stati messi a punto dispositivi miniaturizzati che ricostruiscono microambienti tissutali, definiti organ-on-a-chip. Leader in questo campo è il Wyss Institute for Biologically Inspired Engineering (Harvard University, Boston, <https://wyss.harvard.edu/technology/human-organs-on-chips/>) che in collaborazione con 12 istituzioni accademiche e ospedali ha messo a punto numerosi organi on-a-chip con cellule e tessuti di origine umana, ricreando interfacce, come quella alveolo capillare e la barriera emato-encefalica, ideali per studiare processi infettivo-infiammatori-degenerativi.

La CE ha recentemente sponsorizzato un programma denominato ORCHID (Organ-on-Chip development) (<https://h2020-orchid.eu>) coordinato dalla Leiden University Medical Center e dal Dutch Organ-on-Chip consortium hDMT con l'obiettivo di sviluppare network di istituzioni interessate a partecipare allo sviluppo di questa tecnologia. Gli organ-on-a-chip sono particolarmente indicati per lo studio delle patologie infiammatorie. Un esempio esemplificativo è quello del polmone. E' possibile creare un chip che contenga cellule endoteliali a contatto con tessuto connettivale sul quale fare crescere epitelio respiratorio che viene sottoposto a forze meccaniche che mimano lo stress fisico determinato dalla respirazione. Con questo chip è possibile esporre le cellule respiratorie ad agenti infettivi e studiare la risposta infiammatoria attraverso il monitoraggio della componente endoteliale e delle cellule del sangue che fluiscono a contatto di essa. Allo stesso modo, possono essere studiati i meccanismi della risposta immuno-infiammatoria in modelli di patologie cardio-metaboliche attraverso l'utilizzo di cardio-chips costruiti con cellule endoteliali e cardiomiociti. Così come possono essere analizzate interazioni tra cellule tumorali e cellule immunomodulatorie, o meccanismi della neurodegenerazione. Questi organ-on-a-chip possono essere impiegati a fini di medicina personalizzata, poiché possono essere ingegnerizzati con cellule prelevate ai pazienti.

L'obiettivo primario di questo progetto è quindi quello di sviluppare la tecnologia organ-on-a-chip presso il DSMOB a fini di medicina personalizzata per patologie su base infiammatoria. A questo scopo, si procederà secondo tre direzioni:

- a. Messa a punto di procedure per isolamento e coltura a lungo termine di cellule umane normali e da paziente da utilizzare per la costruzione di chip personalizzati. A questo scopo, oltre a cellule adulte differenziate, potranno anche essere utilizzate cellule staminali mesenchimali o cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC).
- b. Messa a punto di tecniche di ingegneria genetica per riprodurre e/o correggere le anomalie presenti nelle cellule dei pazienti.
- c. Realizzazione di chip ad hoc con cellule umane normali e patologiche isolate e ingegnerizzate come indicato nei punti a e b.

A tal fine la realizzazione del piano sperimentale sopra descritto potrà essere significativamente supportato dalla disponibilità in DSMOB di una banca di cellule primarie da pazienti e relativi controlli. Sono attualmente disponibili: 100 ceppi di cellule endoteliali umane (HUVEC) ottenute da cordone ombelicale di donne diabetiche e relativi controlli (modello di modificazioni epigenetiche da iperglicemia); almeno 500 ceppi di HUVEC caratterizzate per mutazioni geniche puntiformi (TRIB3, ENPP1, GRB14, DDAH2, ecc.) implicate nell'insulino-resistenza e correlate in vivo a disordini cardiovascolari. Sono inoltre disponibili cellule endoteliali immortalizzate di arteria polmonare da pazienti con fibrosi cistica, cellule staminali da legamento parodontale di almeno 10 pazienti con fibrosi cistica con genotipi differenti, oltre che cellule bronchiali nelle quali il gene CFTR è stato soppresso mediante tecnologia CRISPR/Cas9. Sono anche disponibili campioni di PBMC da 130 pazienti con leucemia linfatica cronica e tessuto normale, tumorale e sangue da 120 pazienti con paraganglioma.

Questi chip potranno essere utilizzati sia come modello di malattia che per approcci di medicina personalizzata, soprattutto, ma non esclusivamente, per quelle patologie infiammatorie nelle quali a causa di notevole variabilità genotipica e fenotipica, la risposta ai trattamenti farmacologici è variabile e difficile da prevedere, come ad esempio disordini cardio-metabolici e respiratori su base genetica.

Per raggiungere gli obiettivi del presente progetto, si prevede il reclutamento di 2 figure professionali, in grado di connettere il DSMOB con strutture Italiane come l'Istituto Italiano di Tecnologia (IIT) ed europee, come l'Università di Leiden, che stanno sviluppando la tecnologia degli organ-on-a-chip e il Max Plank Institute, Berlin Germany, leader mondiale nel settore del gene editing, al fine di mettere a punto chips che rispondano a specifiche esigenze sperimentali dei laboratori afferenti al DSMOB che svolgono attività di ricerca nel campo delle patologie infiammatorie.

Per la linea 1, si prevede il reclutamento di un ricercatore con buone conoscenze di biologia molecolare che possa acquisire mediante la mobilità svolta presso il Max Plank Institute (Berlin, Germany), leader mondiale nel settore del gene editing, elevate competenze nel campo dell'editing genetico, con particolare riferimento alla tecnica CRISPR/Cas9, e della messa a punto di tecniche di preparazione e immortalizzazione di linee cellulari a partire da cellule di pazienti. L'obiettivo finale è quello di formare una figura professionale altamente qualificata in grado di sviluppare linee di ricerca autonome e al contempo fornire supporto collaborativo ai laboratori del DSMOB impegnati in ricerche biomolecolari e farmacologiche nel campo delle malattie infiammatorie.

Per quanto riguarda la linea 2, si prevede di reclutare un ricercatore con solide competenze biomolecolari/tecnologiche per lo sviluppo ed utilizzo di iPSC, di cellule staminali mesenchimali, vascolari ed infiammatorie che dovrà, in collaborazione con l'Istituto Italiano di Tecnologia, l'Università di Leiden e Harvard University di Boston mettere a punto la costruzione di chip specifici per lo studio di patologie infiammatorie con iniziale focalizzazione su problematiche cardiometaboliche e respiratorie, ma con l'obiettivo di supportare le attività di ricerca dei gruppi afferenti al DSMOB che studiano altre patologie su base infiammatoria.

Nel complesso, l'acquisizione e formazione di 2 ricercatori altamente qualificati secondo una programmazione triennale porterà notevoli vantaggi al DSMOB, offrendo quindi alternative ai correnti modelli cellulari e animali e permetterà di

sviluppare programmi sempre più innovativi e competitivi di medicina personalizzata per malattie su base infiammatoria che affliggono, con elevata morbilità e mortalità, un largo numero di pazienti in Europa.

4. Aspetti di coerenza della richiesta con l'area di specializzazione prevalente

Le attività progettuali sopra descritte si inseriscono perfettamente nella "smart specialisation strategy" nazionale e regionale. In particolare, sulla base delle 12 aree di specializzazione indicate in Horizon 2020, il presente programma di attività, proposto in area di specializzazione Salute, va inteso in un ambito con forti interrelazioni reciproche tra salute, alimentazione e qualità della vita, settore che si identifica in una delle cinque aree tematiche di riferimento indicate nella Strategia Nazionale di Sviluppo Intelligente (SNSI).

In particolare, le scelte strategiche in ABRUZZO hanno dato particolare rilevanza alle Scienze della Vita con specifica attenzione alle Biotecnologie cellulari e molecolari applicate alla Medicina personalizzata. In base a tale programmazione regionale le tematiche prioritarie della ricerca e della sperimentazione scientifica dovrebbero essere focalizzate sullo sviluppo di procedure innovative che abbiano potenziali ricadute terapeutiche. Inoltre, un altro punto di interesse strategico è rappresentato sia dalla prevenzione primaria e secondaria da attuare mediate sia l'identificazione di biomarcatori rilevanti per patologie importanti per incidenza o meccanismo patogenetico su base individuale che attraverso monitoraggio post-trattamento. Ciò al fine di migliorare le potenzialità della sanità abruzzese e farla diventare un elemento attrattore di pazienti da altre regioni ma anche di investimenti su queste specifiche attività.

In questo scenario quindi il progetto proposto si inserisce adeguatamente negli ambiti sopra citati poiché si avvarrà dello sviluppo di procedure innovative attraverso protocolli di Biotecnologie cellulari e molecolari applicati alla Medicina personalizzata con l'obiettivo di contribuire a migliorare la qualità della vita offrendo migliori possibilità di cura e fabbisogno di salute, obiettivi individuati dalla Comunità Europea nella priorità "Sfide per la società".