

Piano di Sviluppo e Coesione del Ministero della Salute 2014-2020
Piano operativo salute - Traiettorie 4 “Biotecnologia, bioinformatica e sviluppo farmaceutico”
Progetto Pharma-HUB - Hub per il riposizionamento di farmaci nelle malattie rare del sistema nervoso in età pediatrica
codice identificativo T4-AN-04

Progetto Pharma-HUB

Hub per il riposizionamento di farmaci nelle malattie rare del sistema nervoso in età pediatrica

Obiettivo Specifico 5 (OS5). *Messa a punto di una piattaforma per la validazione dei farmaci in vivo*

L'atassia-teleangectasia (A-T) è una malattia multi-sistemica che colpisce molti organi del corpo, con sequele moderate e/o gravi a lungo termine, affiancata a invecchiamento precoce. La progressione della malattia A-T è evidente in diversi sistemi; il declino neurologico, la malattia polmonare progressiva e, recentemente, le alterazioni metaboliche e le malattie del fegato sono state descritte come caratteristiche prominenti. Il progetto verterà sulla valutazione dell'efficacia neuroprotettiva dei farmaci selezionati in silico, in topi transgenici, sui deficit motori e cognitivi e sulle disfunzioni multiorgano con particolare attenzione alle alterazioni del pancreas, del fegato e del polmone. A seguito della somministrazione dei farmaci, che avverrà al comparire dei primi sintomi, gli animali saranno sottoposti a test comportamentali per la valutazione delle disfunzioni cerebellari al fine di verificare se i farmaci sono in grado di prevenire il fenotipo dell'A-T in termini di recupero del deficit motorio e ridotta degenerazione dei neuroni cerebellari al fine del riposizionamento nello studio clinico. Parallelamente, su topi transgenici ATM, sarà valutato il danno multiorgano incentrato principalmente sulle disfunzioni metaboliche, epatiche e polmonari. L'evoluzione della malattia a livello epatico, in relazione allo stato neurologico verrà valutato attraverso lo studio di enzimi epatici, proteina C-reattiva (PCR) e livelli di fibrosi epatica. La resistenza all'insulina e il diabete mellito sono stati descritti in pazienti con A-T, solitamente in associazione a disfunzione epatica; pertanto, sui topi transgenici sarà valutata l'analisi dei livelli di glucosio ed insulina nel sangue legata ad una analisi istopatologica dei livelli di fibrosi del tessuto pancreatico. In A-T, le alterazioni del sistema respiratorio causano una elevata morbilità e rappresenta una frequente causa di morte. Il danno al polmone nei topi transgenici sarà valutato attraverso l'analisi istopatologica del tessuto e della risposta infiammatoria.

In un altro set di esperimenti, per simulare la neurodegenerazione cerebellare, verranno generati dei conditional knockout in cui il gene ATM verrà modificato esclusivamente nel cervelletto. Al termine delle somministrazioni con il “lead compound”, ottenuto dai precedenti esperimenti, saranno misurati possibili cambiamenti nel fenotipo atassico e, a seguito de sacrificio, verranno valutati i cambiamenti morfo-funzionali del cervelletto.

Tale OS verrà coordinata da UNIME (leader) con la partecipazione di UNICT