

Fondo Crescita Sostenibile PON I&C 2014/2020
Bando «Accordo per l'Innovazione»

DM 5 MARZO 2018 e DD 27 SETTEMBRE 2018

Progetto F/180021/01-04/X43

approvato con DD n. 2650 del 05/09/2022

CUP: B19J21026560008

«Identificazione di nuovi composti per il trattamento farmacologico di patologie ad elevato bisogno di cura a carico degli organi della vista e dell'udito»

Identificazione e sviluppo di nuovi strumenti terapeutici per il trattamento di patologie ad elevato medical need, in campo oftalmologico e otologico

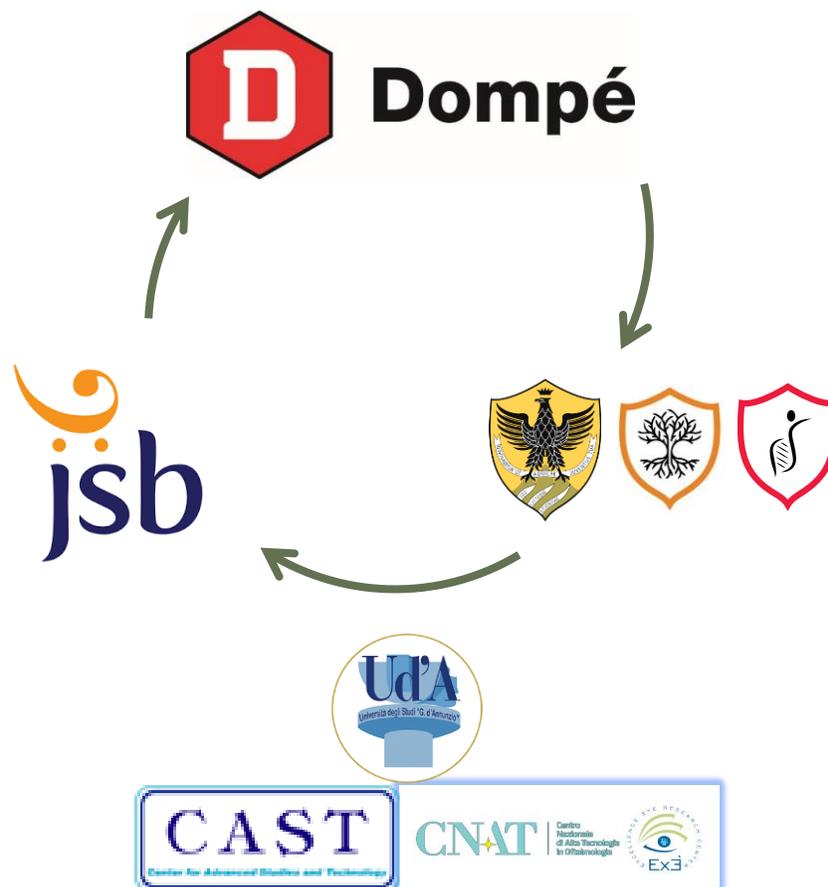
ASSE I Priorità di investimento 1.b Azione 1.1.3

Finalità

- **Identificazione e sviluppo di nuovi strumenti terapeutici** per il trattamento di patologie neurosensoriali ad elevato bisogno di cura insoddisfatto in campo **oftalmico** e **otologico**. Selezione di nuovi candidati, caratterizzazione del loro meccanismo d'azione, selezione di formulazioni innovative.

Partenariato:

- *Dompé farmaceutici S.p.A (Capofila)*
- *Università degli Studi dell'Aquila*
- *Università degli Studi G. D'Annunzio Chieti-Pescara*
- *JSB Solutions S.r.l.*



Obiettivi

- Confermare il potenziale terapeutico di rhNGF (cenegermin) nel **trattamento di nuove patologie del segmento anteriore dell'occhio** (occhio secco) con uno studio clinico di Fase 2 di prova di concetto su una popolazione di pazienti affetti da occhio secco iposecretivo.
- Dimostrare il potenziale terapeutico di rhNGF nel trattamento di **patologie del segmento posteriore dell'occhio** dovute a danni dell'innervazione con interessamento della retina e del nervo ottico e/o nel trattamento di **patologie degli apparati profondi dell'orecchio**.
- Selezionare e caratterizzare **nuove formulazioni** liquide e/o liofilizzate di proteina per il trasporto nel compartimento di destinazione. Studi di stabilità.
- Investigare il potenziale terapeutico di **altre neurotrofine** nel trattamento di patologie ottiche.
- Sviluppare tecnologie emergenti, quali la creazione di un repository integrato basato sull'approccio tecnologico «blockchain», per la gestione di grandi quantità di dati specie in ambito clinico.

Obiettivo Realizzativo- Università degli Studi dell'Aquila

OR7: Sviluppo di piattaforme e modelli *in vitro* e *in vivo* di patologie degli organi di senso per la caratterizzazione di nuovi farmaci. Caratterizzazione dei meccanismi fisiopatologici coinvolti nello sviluppo e nella progressione delle patologie selezionate - RI

Attività OR7:

- **Attività 7.1** Studi del meccanismo d'azione di rhNGF: Sviluppo di modelli *in vitro*
- **Attività 7.2** Valutazione di efficacia di neurotrofine *in vitro* (rhNGF e/o altri fattori neurotrofici) per la selezione di modelli *in vivo*
- **Attività 7.3** Studi di meccanismo d'azione per la funzionalità dei recettori di NGF e di altre neurotrofine
- **Attività 7.4** Messa a punto di modelli animali di neuropatie ottiche. Valutazione di efficacia di rhNGF
- **Attività 7.5** Messa a punto di modelli *in vitro* e *in vivo* per la valutazione del potenziale farmacologico di rhNGF e/o altre neurotrofine nella protezione del danno neuronale in patologie dell'apparato uditivo.
- **Attività 7.6** Caratterizzazione di nuovi candidati alla sperimentazione preclinica e clinica. Studi *in vivo* in modelli di patologie umane di occhio e orecchio. Caratterizzazione e tossicologia preliminare
- **Attività 7.7** Sviluppo di piattaforme biotecnologiche 3D per la caratterizzazione di nuovi farmaci coinvolti nello sviluppo e nella progressione di patologie degli organi di senso

OR7: Riassunto risultati FINALI raggiunti

I risultati delle attività dell'OR 7 sono stati tutti conseguiti in linea con il piano di sviluppo:

❖ ***Attività 7.1 Studi del meccanismo d'azione di rhNGF: Sviluppo di modelli in vitro***

Sono state messi a punto modelli di cellule dell'occhio (cellule ARPE19, cellule retiniche R28, cellule di Muller, cellule corneali HCEpiC). Su queste si è provveduto alla caratterizzazione morfologica e biochimica. In particolare, sono stati effettuati saggi di proliferazione e citotossicità dose-risposta per NGF. Tutte le attività previste nel punto 7.1 del progetto sono state completate e in linea con il piano di sviluppo approvato.

❖ ***Attività 7.2 Valutazione di efficacia di neurotrofine in vitro (rhNGF e/o altri fattori neurotrofici) per la selezione di modelli in vivo***

Si è quindi provveduto all'analisi delle vie di trasduzione del segnale attivate dopo insulto glicemico in cellule ARPE e in cellule retiniche; Inoltre, è stato messo a punto un sistema per poter effettuare esperimenti in vitro volti a simulare le condizioni patologiche tipiche della condizione glaucomatosa mediante tecnologia LiveFlow. Tutte le attività previste nel punto 7.2 del progetto sono state completate ed in linea con il piano di sviluppo approvato. Inoltre, come suggerito dal revisore scientifico, sono state aggiunte analisi molecolari come l'RNAseq, oltre il piano di sviluppo previsto.

❖ ***Attività 7.3 Studi di meccanismo d'azione per la funzionalità dei recettori di NGF e di altre neurotrofine***

Successivamente si è proceduto alla valutazione della citotossicità recettoriale, dei livelli di espressione e funzionalità dei recettori per le neurotrofine e alla valutazione dei signalling intracellulari, dell'espressione di geni anti-apoptotici (i.e. Gadd45b, Bcl2), dell'espressione differenziale dei microRNA in risposta allo stimolo neurotrofico. Tutte le attività previste nel punto 7.3 del progetto sono state completate ed in linea con il piano di sviluppo approvato.

OR7: Riassunto risultati FINALI raggiunti

❖ **Attività 7.4 Messa a punto di modelli animali di neuropatie ottiche. Valutazione di efficacia di rhNGF**

Per l'attività 7.4 sono stati messi a punto modelli in vivo di retinopatia diabetica e glaucoma. Su tali modelli sono state effettuate analisi morfologiche, biochimiche e molecolari avanzate. Tutte le attività previste nel punto 7.4 del progetto sono state completate ed in linea con il piano di sviluppo approvato. Inoltre, come suggerito dal revisore scientifico, sono state aggiunte analisi molecolari come l'RNAseq, oltre il piano di sviluppo previsto.

❖ **Attività 7.5 Messa a punto di modelli in vitro e in vivo per la valutazione del potenziale farmacologico di rhNGF e/o altre neurotrofine nella protezione del danno neuronale in patologie dell'apparato uditivo.**

Per quanto riguarda l'attività 7.5, si è proceduto alla messa a punto del modello di danno otologico da invecchiamento in vivo e da danno da cisplatino in vitro. Tutti gli esperimenti sono stati effettuati e i parametri morfologici, biochimici e molecolari analizzati. Tutte le attività previste nel punto 7.5 del progetto sono state completate ed in linea con il piano di sviluppo approvato (Pubblicazione: Intranasal delivery of NGF rescues hearing impairment in aged SAMP8 mice. Castelli et al. *Cell Death and Disease* (2023) 14:605; <https://doi.org/10.1038/s41419-023-06100-8>).

❖ **Attività 7.6 Caratterizzazione di nuovi candidati alla sperimentazione preclinica e clinica. Studi in vivo in modelli di patologie umane di occhio e orecchio. Caratterizzazione e tossicologia preliminare.**

Nell'attività 7.6 sono state effettuate analisi di tossicologia preliminare su molecole candidate ad azione NGF-mimetica e/o neurotrofica fornite da Dompè. Sono stati effettuati a tal proposito, test di citotossicità e di permeabilità che hanno permesso l'identificazione di molecole promettenti con attività neurotrofica. Tutte le attività previste nel punto 7.6 del progetto sono state completate ed in linea con il piano di sviluppo approvato.

❖ **Attività 7.7 Sviluppo di piattaforme biotecnologiche 3D per la caratterizzazione di nuovi farmaci coinvolti nello sviluppo e nella progressione di patologie degli organi di senso.**

Sono stati messi a punto modelli 3D di barriera ematoretinica e di retina su cui sono state effettuate analisi preliminari sul danno da patologia selezionata e analisi preliminari dell'effetto di NGF. Tutte le attività previste nel punto 7.7 del progetto sono state completate ed in linea con il piano di sviluppo approvato.