

Progetto corso di dottorato in Medicina clinica e sperimentale e medical humanities

Titolo del progetto: Nuove piattaforme per lo screening di sostanze naturali e/o prodotti di nuova sintesi di interesse farmacologico basate sull'utilizzo di cellule primarie provenienti da materiale di scarto del centro trasfusionale con metodiche innovative e di facile applicabilità e trasferibilità

Azione IV.4 - Dottorati e contratti di ricerca su tematiche dell'innovazione

a.a) Pertinenza del progetto di percorso dottorale in relazione alla capacità di creare un alto valore aggiunto, in termini di ricadute scientifiche, sociali ed economiche sul territorio nazionale, favorendo opportuni modelli di ricerca e la formazione di profili professionali in risposta alle esigenze di innovazione e competitività espresse dal sistema imprenditoriale, attraverso la promozione della ricerca sui temi dell'innovazione, del digitale e delle tecnologie abilitanti, sostenendo la valorizzazione del capitale umano, quale fattore determinante per lo sviluppo della ricerca e dell'innovazione in Italia.

a.b) Conformità del progetto di percorso dottorale con la SNSI ed il PNR, la coerenza con la L.240/2010 e il DM 45/2013 in materia di dottorati, con la finalità di favorire l'innovazione e l'interscambio tra mondo della ricerca e mondo produttivo e qualificazione dell'apporto dei progetti di ricerca nei settori dell'innovazione (L. 240/2010, art. 24, co. 3 e ss.mm.ii.).

a.c) Misurabilità dei risultati attesi e impatto potenziale dell'intervento con riferimento alle finalità del REACTEU: presenza nell'ambito del progetto di percorso dottorale di target quantificabili e misurabili coerenti con gli indicatori previsti dall'azione di riferimento del PON.

Progetto: max 2000 caratteri

Proponente: Franca Marino

Professore associato in farmacologia (SSD:BIO/14)

Settore ERC: Life Sciences LS1 Molecular and Structural Biology and Biochemistry: molecular biology, biochemistry, biophysics, structural biology, biochemistry of signal transduction LS1_1 Molecular biology and interactions LS3 Cellular and Developmental Biology: cell biology, cell physiology, signal transduction, organogenesis, developmental genetics, pattern formation in plants and animals LS3_1 Morph LS3_7 Cell signalling and cellular interactions LS3_8 Signal transduction LS5 Neurosciences and neural disorders: neurobiology, neuroanatomy, neurophysiology, neurochemistry, neuropharmacology LS5_3 Neurochemistry and neuropharmacology

Progetto: Le cellule immunitarie che possono essere isolate da buffy coat o da sangue venoso periferico rappresentano una risorsa economica e molto valida per lo screening di sostanze di interesse farmacologico e possono essere tenute in coltura per diversi giorni senza grossi dispendi economici offrendo l'opportunità di fornire in poco tempo molte informazioni preziose sui possibili meccanismi d'azione di composti innovativi. Inoltre si prestano molto bene ad essere utilizzati anche in colture con altre cellule per mimare in maniera abbastanza fedele le interazioni che queste cellule hanno fisiologicamente nell'organismo con ad esempio le cellule endoteliali. Questi modelli offrono anche la possibilità di caratterizzare gli effetti di farmaci già in commercio per possibili altri usi in clinica permettendo di fornire informazioni preziose nell'ambito del "Drug repurposing" tema sempre più importante e con ricadute estremamente significative. L'istituto di farmacologia medica dove operano diversi componenti del Collegio docenti è da anni attivo in questa parte di ricerca biomedica collaborando con diversi altri istituti e avendo partecipato a diversi progetti specificatamente orientati su queste tematiche. Diverse anche le collaborazioni con altri gruppi di ricerca e anche con aziende interessate alla caratterizzazione di sostanze di nuova sintesi o estrazione da piante Come dimostrato dalle pubblicazioni in elenco Lo scopo di questo progetto è di formare tramite una consolidata esperienza pluriennale giovani ricercatori che possano distinguersi nelle nuove sfide tecnologiche e innovative con attenzione alle risorse sia economiche che gestionali, potendo avvalersi dell'esperienza di un team di tecnici e ricercatori che possono fornire tutto il sostegno e l'esperienza necessaria per la crescita individuale in questo settore.

Progetti finanziati su queste tematiche negli ultimi anni:

- Progetto di internazionalizzazione del sistema universitario – tipologia C ex art. 23 del DM 5 agosto 2004, n. 262. Progetto triennale 2005-2008 - RETE COLLABORATIVA INTERNAZIONALE PER LO STUDIO FARMACOTOSSICOLOGICO DELLE PIANTE MEDICINALI

- Fondazione Italiana Sclerosi Multipla - Progetto 2002/R/18: EFFETTO DEGLI INTERFERONI SULLE CATECOLAMINE ENDOGENE NELLE CELLULE MONONUCLEATE UMANE CIRCOLANTI: ASPETTI CELLULARI E MOLECOLARI E RILEVANZA CLINICA NELLA SCLEROSI MULTIPLA.
 - National Multiple Sclerosis Society - New York, NY - USA - Pilot Research Project pp1255: ENDOGENOUS CATECHOLAMINES IN HUMAN CD4+CD25+ REGULATORY T CELLS: A TARGET FOR INTERFERONS?
 - Fondazione Cariplo - Bando 2010 “Promuovere la formazione di capitale umano di eccellenza” “RED DRUG TRAIN” - MULTIDISCIPLINARY APPROACHES IN RESEARCH AND DEVELOPMENT OF INNOVATIVE DRUGS: PROJECT FOR AN INTERNATIONAL COLLABORATIVE TRAINING NETWORK
 - MURST - Programmi di ricerca scientifica di rilevante interesse nazionale (Bando 2008) Programma di ricerca: VIE DOPAMINERGICHE NEI LINFOCITI T COME BERSAGLI INNOVATIVI PER LA MODULAZIONE FARMACOLOGICA DELLA RISPOSTA ANTITUMORALE Progetto della durata di 24 mesi
 - progetto di durata triennale: RED DRUG TRAIN – Phyto - APPROCCI MULTIDISCIPLINARI PER LA RICERCA E LO SVILUPPO DI FARMACI INNOVATIVI: PROGETTO PER UNA RETE COLLABORATIVA INTERNAZIONALE DI FORMAZIONE PER GIOVANI RICERCATORI - PHYTOMEDICINE PLATFORM
 - Programma di ricerca della durata di 36 mesi: MIUR - Programmi di ricerca scientifica di rilevante interesse nazionale (Bando 2010): Sintesi e applicazioni biomediche di peptidomimetici in campo oncologico.
 - progetto finanziato da: Fondazione Unione Banche Italiane per Varese onlus. Progetto: IL SISTEMA IMMUNITARIO COME BERSAGLIO PER LE NUOVE TERAPIE FARMACOLOGICHE NELLA MALATTIA DI PARKINSON
 - PRIN 2010-11: Sintesi e applicazioni biomediche di peptidomimetici in campo oncologico. Durata 2013- 2016. Prot. 2010NRREPL_004.
- Pubblicazioni attinenti
- Marino F, Cosentino M, Legnaro M, Luini A, Sigova J, Mocchi R, Lotti T, Zerbinati N. Immune profile of hyaluronic acid hydrogel polyethylene glycol crosslinked: An in vitro evaluation in human polymorphonuclear leukocytes. *Dermatologic Therapy* 2020, Apr 10;e13388.
 - Cosentino M, Marino F, Rasini E, Legnaro M, Bombelli R, Luini A, Pacchetti B. Improved solubility and increased biological activity of NeoSol™RCL40, a novel Red Clover Isoflavone Aglycones extract preparation. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2019, 111: 91-98.
 - Mabou Tagne A, Marino F, Legnaro M, Luini A, Pacchetti B, Cosentino M. A Novel Standardized Cannabis Sativa L. Extract and Its Constituent Cannabidiol Inhibit Human Polymorphonuclear Leukocyte Functions. *International Journal of Molecular Sciences* 2019, 20(8), 1833; <https://doi.org/10.3390/ijms20081833>.
 - Zanella S, Bocchinfuso G, De Zotti M, Arosio D, Marino F, Raniolo S, Pignataro L, Sacco G, Paleschi A, Siano AS, Piarulli U, Belvisi L, Formaggio F, Gennari C, Stella L. Rational Design of Antiangiogenic Helical Oligopeptides Targeting the Vascular Endothelial Growth Factor Receptors. *Frontiers in Chemistry* 2019 Mar 29;7:170. doi: 10.3389/fchem.2019.00170.
 - Marino F, Scanzano A, Pulze L, Pinoli M, Rasini E, Luini A, Bombelli R, Legnaro M, de Eguileor M, Cosentino M. β 2-Adrenoceptors inhibit neutrophil extracellular traps in human polymorphonuclear leukocytes. *Journal of Leukocyte Biology* 2018, 104: 603-614.
 - Marino F, Schembri L, Rasini E, Pinoli M, Scanzano A, Luini A, Congiu T, Cosentino M. Characterization of human leukocyte -huvec adhesion: effect of cell preparation methods. *Journal of Immunological Methods*; 2017: 443:55–63
 - Marino F, Cosentino M. Repurposing dopaminergic drugs for MS — the evidence mounts. *Nat Rev Neurol* 2016;12:191-2.

- Pinoli M, Schembri L, Scanzano A, Legnaro M, Rasini E, Luini A, de Eguileor M, Pulze L, Marino F, Cosentino M. Production of proinflammatory mediators by human neutrophils during long-term culture. *Int J Clin Exp Pathol* 2016;9(2):1858-1866
- Zanella S, Mingozzi M, Dal Corso A, Fanelli R, Arosio D, Cosentino M, Schembri L, Marino F, De Zotti M, Formaggio F, Pignataro L, Belvisi L, Piarulli U, Gennari C. Synthesis, Characterization, and Biological Evaluation of a Dual-Action Ligand Targeting $\alpha v\beta 3$ Integrin and VEGF Receptors. *Chem Open* 2015. DOI: 10.1002/open.201500062
- Scanzano A, Schembri L, Rasini E, Luini A, Dallatorre J, Legnaro M, Bombelli R, Congiu T, Cosentino M, Marino F. Adrenergic modulation of migration, CD11b and CD18 expression, ROS and interleukin-8 production by human polymorphonuclear leukocytes. *Inflamm Res.* 2015;64:127-35
- Fanelli R, Schembri L, Piarulli U, Pinoli M, Rasini E, Paolillo M, Galiazzo MC, Cosentino M, Marino F. Effects of a novel cyclic RGD peptidomimetic on cell proliferation, migration and angiogenic activity in human endothelial cells. *Vasc Cell.* 2014 May 21;6:11. doi: 10.1186/2045-824X-6-11. eCollection 2014.
- Spagnuolo P, Rasini E, Luini A, Legnaro M, Luzzani M, Casareto E, Carreri M, Paracchini S, Marino F, Cosentino M. Isoflavone content and estrogenic activity of different batches of red clover (*Trifolium pratense* L.) extracts: An in vitro study in MCF-7 cells. *Fitoterapia.* 2014;94:62-9
- Cosentino M, Luini A, Bombelli R, Corasaniti MT, Bagetta G, Marino F. The Essential Oil of Bergamot Stimulates Reactive Oxygen Species Production in Human Polymorphonuclear Leukocytes. *Phytother Res.* 2014;28:1232-9.
- Cosentino M, Blandini F, Armentero MT, Martignoni E, Nappi G, Lecchini S, Marino F. The neurotoxins rotenone, paraquat and manganese exert different effects on human isolated lymphocytes. *J Pharmaceutical Sci Rep – 2012;* 4:1697-1702.
- Cosentino M, Marino F, Maio RC, Gioacchino Delle Canne M, Luzzani M, Paracchini S, Lecchini S. Immunomodulatory activity of the lignan 7-hydroxymatairesinol potassium acetate (HMR/lignan) extracted from the heartwood of Norway spruce (*Picea abies*). *Int Immunopharmacol.* 2010; 10: 339-343.
- Cosentino M, Marino F, Ferrari M, Rasini E, Bombelli R, Luini A, Legnaro M, Delle Canne MG, Luzzani M, Crema F, Silvano Paracchini S, Lecchini S. Estrogenic activity of 7- hydroxymatairesinol potassium acetate (HMR/lignan™) from Norway Spruce (*Picea abies*) knots and of its active metabolite enterolactone in MCF-7 cells. *Pharm Res* 2007, 56: 140-147.

Struttura di afferenza: Centro di ricerca in farmacologia medica, Dipartimento di medicina e chirurgia
 Partner industriale (collaborazione obbligatoria per almeno 6 mesi): EMMAC Research SARL, Via
 Trevani n. 1, CH-6600 Locarno (TI) Switzerland

Periodo all'estero: SI

Durata del periodo all'estero: 6 mesi

Progetto corso di dottorato in Medicina sperimentale e traslazionale

Titolo del progetto: Sviluppo e valorizzazione di una piattaforma bioinformatica per il riposizionamento di farmaci

Proponente/Tutor: Mauro Fasano

Area tematica: Scienze della Vita

Settore ERC: LS2

Progetto: max 2000 caratteri: Il riposizionamento di farmaci è il processo grazie al quale un farmaco già esistente viene proposto per una diversa indicazione terapeutica. L'utilizzo di piattaforme computazionali è di sicuro interesse per l'industria farmaceutica in quanto permette di abbreviare il tempo necessario per raggiungere il mercato. Solo in Italia, il valore prodotto dall'industria farmaceutica è di 34000 M€, con 1400 M€ di investimenti in ricerca e sviluppo (anno: 2019; fonte: Statista). A fine 2019 59 startup utilizzavano l'intelligenza artificiale per lo sviluppo di nuovi farmaci (fonte: Deloitte). Di queste, soltanto otto avevano il riposizionamento come attività primaria. Risulta quindi evidente il bisogno di piattaforme innovative che possano offrire alle aziende uno strumento per il riposizionamento. Il primo obiettivo del progetto è la realizzazione di un proof-of-concept basato su modelli a rete di malattie. In breve, la patologia di interesse sarà descritta da un grafo che connette proteine note essere disregolate nella malattia stessa. Gli archi rappresentano interazioni fisiche (note e registrate in imexconsortium.org). I nodi saranno collegati a database di farmaci e bersagli farmacologici già esistenti e di pubblico dominio (ad esempio AACT, DrugCentral). Questo obiettivo sarà raggiunto mediante l'utilizzo di codici scritti in R dal proponente o disponibili liberamente (bioconductor.org, github.org). Successivamente verrà realizzato un Minimum Viable Product con cui valutare la risposta del mercato in collaborazione con il partner industriale attraverso la realizzazione di servizi in cloud. Attualmente è in corso un'analisi di anteriorità (Orbit Intelligence, Questel) per definire una strategia di difesa della proprietà intellettuale.

Struttura di afferenza: Dipartimento di Scienza e Alta Tecnologia

Partner industriale (collaborazione obbligatoria per almeno 6 mesi):

- APPLY S.r.l. (lettera allegata)

Periodo all'estero (facoltativo): SI

Durata del periodo all'estero: 6 mesi