

**PNRR Missione 4, Componente 2, Investimento 1.4 “Potenziamento strutture di ricerca e creazione di "campioni nazionali di R&S" su alcune Key Enabling Technologies”**

*Iniziativa finanziata dall'Unione europea — NextGenerationEU.*

**National Center for Gene Therapy and Drugs based on RNA Technology**

**Sviluppo di terapia genica e farmaci con tecnologia a RNA**

Codice progetto MUR: **CN00000041** – CUP UNINA: **E63C22000940007**.

**SPOKE 4: Metabolic and cardiovascular diseases**

**Design e sintesi di oligonucleotide antisense modificati con molecole organiche.**

I microRNA (miRNA) sono piccoli RNA non codificanti altamente conservati, che si legano alla regione 3'-non tradotta (3'-UTR) dell'mRNA del gene bersaglio e regolano l'espressione genica a livello post-trascrizionale. Nelle risposte immunitarie, i miRNA agiscono come molecole regolatrici del segnale dopo l'attivazione dei recettori immuno-correlati e ne influenzano l'espressione dei geni, partecipando a vari aspetti della risposta immunitaria. Il MiR-214 è un miRNA chiave che regola le funzioni e le caratteristiche di una varietà di cellule immunitarie, tra cui le cellule T, le cellule natural killer (NK) ed i macrofagi e partecipa ai processi di risposta immunitaria. Recentemente, è stato chiarito il ruolo funzionale di miR-214 nell'induzione della fibrosi perivascolare e della disfunzione endoteliale guidata dall'irrigidimento vascolare. Inoltre, miR-214 influenza diversi percorsi coinvolti nello sviluppo e nella progressione dell'aterosclerosi. Pertanto, l'obiettivo principale della ricerca è controllare l'ipertensione e l'iperlipidemia concomitante alla sindrome metabolica, inibendo la funzione del miR-214. Gli oligonucleotidi sintetici anti-microRNA sono una forma di oligonucleotidi antisense che inibiscono la funzione del miRNA attraverso il legame ad alta affinità e la successiva inattivazione e/o degradazione del miRNA. Nello specifico, gli obiettivi perseguiti dal progetto sono:

- La progettazione e la sintesi di oligonucleotidi antisense.
- Proporre modifiche chimiche per migliorare le caratteristiche farmacologiche degli ASOs individuati.

Gli ASOs sono polimeri sintetici di acidi nucleici lunghi ~ 18-30 nucleotidi, a filamento singolo. Essi si legano agli mRNA bersaglio, basandosi sull'accoppiamento di basi complementari e interferiscono con diversi aspetti dell'espressione e della regolazione genica. La loro incredibile versatilità è la chiave per manipolare diversi aspetti della funzione degli acidi nucleici e il loro processo. Un gran numero di modifiche chimiche è stato applicato agli ASO, con conseguente miglioramento delle caratteristiche farmacologiche. Partendo da queste considerazioni, lo scopo di questo progetto è progettare e sintetizzare ASO e/o coniugati di ASO con piccole molecole al fine, attraverso un approccio strutturale, di migliorarne le proprietà farmacologiche e farmacocinetiche.