

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: CN0000041 – CUP UNINA: E63C22000940007

SPOKE 4 - Metabolic and cardiovascular diseases

Progettazione di modulatori di miRNAs coinvolti nelle patologie cardiovascolari e metaboliche mediante tecniche di machine/deep-learning e biosimulazioni

I microRNA (miRNA) sono RNA a filamento singolo di circa 22 nucleotidi, non codificanti per proteine, che agiscono attraverso il riconoscimento di specifici mRNA targets per degradarli o reprimere la traduzione [1]. Le alterazioni dei miRNA sono coinvolte nella progressione di diverse malattie, come cancro, malattie metaboliche e cardiovascolari. L'inibizione dei miRNA tramite oligonucleotidi antisenso (ASOs) rappresenta un approccio terapeutico promettente, con nove ASOs già approvati [2].

L'irrigidimento dell'aorta, arteria centrale cruciale per l'ipertensione e il danno d'organo associato [3], si verifica in condizioni come invecchiamento, diabete, obesità, ipertensione e fumo. Tale irrigidimento è correlato alla deposizione di collagene e fibronectina nei tessuti perivascolari, soprattutto nell'avventizia. Le cellule T e le citochine derivanti sembrano avere un ruolo chiave in questo processo, ancora poco compreso.

Il miRNA-214 svolge un ruolo importante nella regolazione della fibrosi cardiaca e renale ed è espresso dalle cellule immunitarie. In uno studio recente, è stato identificato come l'unico miRNA significativamente sovraespresso nei vasi di modelli animali di ipertensione, con una sovraespressione predominante nei tessuti perivascolari [4]. Inoltre, i topi privi del miR-214 non sviluppavano fibrosi perivascolare dopo l'infusione di angiotensina II.

Il presente progetto di dottorato si focalizzerà sulla progettazione di modulatori di miRNA per malattie metaboliche e cardiovascolari. Gli obiettivi principali includono: i) progettare ASOs come inibitori di miRNA specifici, come il miRNA-214; ii) studiare i meccanismi funzionali del riconoscimento degli ASOs da parte del target; iii) predire la struttura terziaria di oligonucleotidi nativi e modificati chimicamente e del loro target, integrando studi di chimica computazionale, bioinformatica, simulazioni di dinamica molecolare e approcci di machine/deep learning [5,6]. Gli ASOs progettati saranno sintetizzati e testati sia in vitro che in vivo su modelli cellulari e animali appropriati per valutare gli effetti sulla fibrosi perivascolare.

References

- [1] Chitwood, D.H.; Timmermans, M.C.P. "Small RNAs are on the move." *Nature* 467.7314 (2010): 415-419.
- [2] Kim, Y. "Drug Discovery Perspectives of Antisense Oligonucleotides." *Biomolecules & Therapeutics* 31.3 (2023): 241.
- [3] Adji, A., O'rouke, M. F.; Namasivayam, M. "Arterial stiffness, its assessment, prognostic value, and implications for treatment." *American journal of hypertension* 24.1 (2011): 5-17.
- [4] Nosalski, R. et al. "T-cell-derived miRNA-214 mediates perivascular fibrosis in hypertension." *Circulation research* 126.8 (2020): 988-1003.
- [5] Lavecchia, A. "Deep learning in drug discovery: opportunities, challenges and future prospects." *Drug discovery today* 24.10 (2019): 2017-2032.
- [6] Cerchia, C.; Lavecchia, A. "New avenues in artificial-intelligence-assisted drug discovery." *Drug Discovery Today*, 28.4 (2023): 103516.