

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**

Tematica per SPOKE: 6 (RNA drug development)

Progettazione, sintesi, caratterizzazione strutturale e valutazione delle proprietà biologiche di oligonucleotidi terapeutici a DNA, RNA ed analoghi.

Gli oligonucleotidi terapeutici sono una nuova classe di farmaci chimicamente costituiti da acidi nucleici (DNA e RNA). I principali tipi di oligonucleotidi terapeutici sono quelli che si basano sull'RNA messaggero (mRNA), sugli antisenso a DNA o RNA (ASO ed anti-miRNA), sull'interferenza a RNA (siRNA e miRNA) e sugli aptameri a DNA o RNA. Dopo quasi 40 anni di ricerche, le terapie con oligonucleotidi si stanno avvicinando a una significativa produttività clinica. Uno dei principali vantaggi degli oligonucleotidici è che la loro distribuzione ed efficacia derivano principalmente dalla struttura chimica mentre il loro bersaglio è definito dalla sequenza di basi. Uno sviluppo clinico efficace richiede che la struttura chimica dell'oligonucleotide debba essere ottimizzata con una combinazione di modifiche dello scheletro zucchero-fosfato, delle nucleobasi e delle estremità 3' e 5'. A tale scopo è possibile utilizzare un'ampia gamma di modifiche chimiche per conferire proprietà farmacologiche all'oligonucleotide, con alterazioni strutturali minori che spesso si traducono in importanti miglioramenti dell'efficacia biologica. Pertanto, mediante l'introduzione di opportuni derivati nucleotidici o la coniugazione con altre molecole, il presente progetto di ricerca si propone i seguenti obiettivi: 1) migliorare la stabilità termodinamica; 2) incrementare la resistenza in ambiente biologico; 3) potenziare le proprietà farmacodinamiche di interazione col target; 4) migliorare le proprietà farmacocinetiche ed in particolare il direccionamento organo-tissutale specifico; 5) utilizzare l'oligonucleotide come carrier per piccole molecole terapeutiche con risultante effetto sinergico; 6) facilitare le indagini strutturali e di interazione col target.

Oltre alle procedure di sintesi chimica, il progetto prevede fasi di analisi e purificazione dei prodotti basate principalmente su tecniche cromatografiche ed elettroforetiche, e fasi di analisi e caratterizzazione strutturale basate su tecniche spettroscopiche (dicroismo circolare, UV ed NMR).