



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità

Rendiconto di assegnazione risorse 5 per mille ANNO 2018 Contributo percepito € 26.302,92 in data 15/06/2020

Ente della Ricerca Sanitaria

Denominazione Ente: Fondazione Luigi Maria Monti - Istituto Dermopatico dell'Immacolata IRCCS

Codice Fiscale Ente: 97831400581

Sede legale: Via dei Monti di Creta 104, 00167 Roma

Indirizzo di posta elettronica dell'ente: dirsclient@idi.it

Dati del rappresentante legale: P. Giuseppe Pusceddu

Num. Prog.	Titolo del progetto	Fondi 5 per mille assegnati al progetto	Costo complessivo del progetto	Data di inizio progetto	Durata prevista
1	Identificazione di biomarcatori predittivi di risposta terapeutica e/o di lungo sopravvivenza nella Sindrome di Sezary	26.302,92	26.302,92	01/09/2021	16 mesi



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità

**Rendiconto 5 per mille ANNO 2018
Contributo percepito € 26.302,92 in data 15/06/2020**

Ente della Ricerca Sanitaria

Denominazione Ente: Fondazione Luigi Maria Monti
Istituto Dermopatico dell'Immacolata IRCCS

Codice fiscale: 97831400581

Sede legale: Via dei Monti di Creta 104, 00167 Roma

Indirizzo di posta elettronica dell'ente: dirsclient@idi.it

Dati del rappresentante legale: P. Giuseppe Pusceddu

Titolo del progetto: Identificazione di biomarcatori predittivi di risposta terapeutica e/o di lungo sopravvivenza nella Sindrome di Sezary

Data di inizio progetto: 01/09/2021	Data di fine progetto: 31/12/2022
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 26.302,92	Di cui: Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione: € 0,00 Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 26.302,92

VOCI DI SPESA	Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	€ 0,00	€ 15.000,00
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	€ 0,00	€ 11.302,92
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)		
Elaborazione dati		
Spese amministrative		
Altro (indicare quali)		
TOTALE	€ 0,00	€ 26.302,92

Progetto finanziato con i fondi del 5 per mille per la ricerca sanitaria 2018

Finanziamento assegnato: € 26.302,92

Titolo progetto: Identificazione di biomarcatori predittivi di risposta terapeutica e/o di lungo sopravvivenza nella Sindrome di Sezary

Responsabile scientifico: Dott. Giandomenico Russo

Obiettivi:

La sindrome di Sezary (SS) è una variante rara e incurabile del linfoma cutaneo a cellule T (CTCL) caratterizzata dalla presenza di linfociti maligni nella pelle, nel sangue e nei linfonodi, dalla scarsa qualità della vita e prurito generalizzato. (Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. Blood. 2005;10:3768-85). Ad oggi, la SS rimane una malattia incurabile con bassi tassi di sopravvivenza globale (OS) a 5 anni che vanno dal 27% al 52%. Esiste comunque una percentuale di pazienti lungo sopravvissuti che mostrano una OS di oltre 5 anni. (Scarisbrick J. et al. Journal of clinical oncology: 2015;33(32):3766-73).

Nonostante nel recente passato siano stati effettuati molti studi "omici" su larga scala, nessuna reale classificazione genetica è stata proposta nei CTCLs, soprattutto nella sua forma più grave rappresentata dalla SS. La SS è influenzata da molti eventi genetici come variazioni del numero di copie (CNV), mutazioni e alterazioni cromosomiche che influenzano la segnalazione del recettore delle cellule T, molecole di co-stimolazione, PI3K, JAK/STAT, NF-κB, ciclo cellulare, apoptosi, fattori di trascrizione e modificatori epigenetici (Caprini E. et al. Cancer Research, 2009 Nov 1;69(21):8438-46) Choi J, et al. Nat Genet. 2015) (da Silva Almeida ACNat Genet. 2015 Dec;47(12):1465-70)

(Cristofolletti C. et al Leukemia. 2019 May;33(5):1231-1242). Sfortunatamente nessuna di queste variazioni è predittiva di sopravvivenza.

Poiché nella SS le cellule tumorali occupano in sincrono due distretti, quello cutaneo e quello del sangue, la raccolta seriata di campioni ematici è possibile e semplice. In questo studio noi proponiamo di identificare e validare biomarcatori genetici su due coorti di pazienti con precise caratteristiche cliniche:

- a) pazienti con campioni prelevati longitudinalmente (al baseline e durante la progressione tumorale) identificati come corto sopravvissuti (OS-35 mesi) verso i lungo sopravvissuti (OS-65 mesi) per poter identificare biomarcatori di progressione o di class-switching. Questo approccio potrebbe portare all'identificazione di biomarcatori di sopravvivenza e di nuovi target terapeutici da utilizzare sequenzialmente lungo il decorso clinico della malattia;
- b) pazienti con campioni prelevati al baseline e sottoposti come primo trattamento terapeutico alla fotoforesi extracorporea (ECP). È noto che in questi pazienti esistono "responders" e "non responders" così classificati in base al tempo intercorso tra il primo ciclo di ECP e la terapia alternativa successiva (time to next treatment, TTNT) (Campbell et al Cancers . 2020 Aug; 12(8): 2311.) (Gao C. et al Blood 2019 Oct 17;134(16):1346-1350) (Wilcox RA. Et al. Blood 2019, 134 816): 1275-1277).

In questo studio noi proponiamo di confrontare i campioni dei pazienti con un TTNT > 40 mesi con quelli derivati da pazienti con TTNT < 20 mesi. Questo approccio ha lo scopo di identificare biomarcatori predittivi di risposta alla ECP, la quale rappresenta il trattamento di prima linea per i CTCL. I campioni ematici, collezionati da linfociti circolanti nel sangue periferico, verranno raccolti e processati e le cellule tumorali riconosciute tramite anticorpi anti-CD3, anti-CD4 e per il riarrangiamento del TCR-V β specifico per ogni paziente, verranno quindi purificati (FACS Melody Cell Sorter, Beckton Dickinson) e analizzati tramite tecniche di Next Generation Sequencing (NGS) per la identificazione di marcatori informativi. Tra le tecniche di NGS utilizzeremo principalmente tecniche analitiche del trascrittoma " full length" in grado di fornirci in contemporanea dati sul trascrittoma e dati genomici (mutazioni, delezioni, fusion transcripts). In caso necessario utilizzeremo altre tecnologie omiche come WGS, o pannelli "Cancer specific". Una volta identificati i biomarcatori rispetto comparando con analisi bioinformatiche i dati provenienti dai gruppi di pazienti sopra menzionati, procederemo alla loro validazione con tecniche di genetica molecolare (RT-PCR, Digital PCR, Sanger sequencing) o biochimiche (western Blotting).



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità

Rendiconto di assegnazione risorse 5 per mille ANNO 2019 Contributo percepito € 33.252,83 in data 30/09/2020

Ente della Ricerca Sanitaria

Denominazione Ente: Fondazione Luigi Maria Monti - Istituto Dermopatico dell'Immacolata IRCCS

Codice Fiscale Ente: 97831400581

Sede legale: Via dei Monti di Creta 104, 00167 Roma

Indirizzo di posta elettronica dell'ente: dirscient@idi.it

Dati del rappresentante legale: P. Giuseppe Pusceddu

Num. Prog.	Titolo del progetto	Fondi 5 per mille assegnati al progetto	Costo complessivo del progetto	Data di inizio progetto	Durata prevista
1	Analisi bioinformatica di dati NGS per la valutazione di polimorfismi genetici in pazienti affetti da psoriasi e di profili di espressione genica e epigenetica in pazienti con epidermolisi bullosa	33.252,83	33.252,83	02/08/2021	18 mesi



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità

Rendiconto 5 per mille ANNO 2019
Contributo percepito € 33.252,83 in data 30/09/2020

Ente della Ricerca Sanitaria

Denominazione Ente: Fondazione Luigi Maria Monti

Istituto Dermopatico dell'Immacolata IRCCS

Codice fiscale: 97831400581

Sede legale: Via dei Monti di Creta 104, 00167 Roma

Indirizzo di posta elettronica dell'ente: dirscient@idi.it

Dati del rappresentante legale: P. Giuseppe Pusceddu

Titolo del progetto: Analisi bioinformatica di dati NGS per la valutazione di polimorfismi genetici in pazienti affetti da psoriasi e di profili di espressione genica e epigenetica in pazienti con epidermolisi bullosa

Data di inizio progetto: 02/08/2021

Data di fine progetto: 01/02/2023

Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 33.252,83

Di cui:
Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione: € 8.330,00

Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 21.670,00

VOCI DI SPESA	Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione	Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni)
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	€ 8.330,00	€ 21.670,00
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)		
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)		
Elaborazione dati		
Spese amministrative	€ 903,00	€ 2.349,00,83
Altro (indicare quali)		
TOTALE	€ 9.233,00	€ 24.019,83

Progetto finanziato con i fondi del 5 per mille per la ricerca sanitaria 2019

Finanziamento assegnato: € 33.252,83

Titolo progetto: Analisi bioinformatica di dati NGS per la valutazione di polimorfismi genetici in pazienti affetti da psoriasi e di profili di espressione genica e epigenetica in pazienti con epidermolisi bullosa

Responsabile scientifico: Dott.ssa Cristina Albanesi

Obiettivi:

L'implementazione della bioinformatica clinica all'IDI-IRCCS ha permesso negli scorsi anni di sistematizzare la massa dei dati derivati dalle analisi "omiche", sia di natura genetica ed epigenetica che di trascrittomica, e di estrapolarne informazioni decisive per l'approccio clinico e terapeutico dei pazienti con patologie dermatologiche immuno-mediate, quali la psoriasi e l'idrosadenite suppurativa, e con malattie cutanee rare e complesse, quali l'epidermolisi bullosa (EB). A tal riguardo, sono stati processati, conservati e analizzati un'enorme mole di dati provenienti da analisi condotte tramite la tecnologia NGS (Next Generation Sequencing) di campioni biologici umani, fondamentali per la ricerca traslazionale e la diagnostica molecolare. Tali analisi NGS sono state rese possibili nel nostro Istituto grazie all'acquisizione di nuove piattaforme NGS e di personale bioinformatico altamente qualificato, come è in parte anche avvenuto in molti Centri di Medicina traslazionale.

Scopo di questo progetto è quello di garantire all'IDI-IRCCS una continuità delle attività bioinformatiche cliniche a supporto di quei progetti di ricerca che ne prevedono l'impiego. Tra queste si contemplano:

1. Lo studio di biomarcatori molecolari per il trattamento farmacologico personalizzato dei pazienti affetti da psoriasi.
2. Lo studio del profilo epigenetico e di espressione (metiloma/modificazioni istoniche/RNA-seq) in cellule e/o cute da pazienti con EB o da campioni biologici prelevati da modelli animali di malattia (epidermolisi bollosa distrofica).

Il sotto-progetto 1 intende identificare quelle varianti polimorfiche o quegli SNPs presenti in geni predisponenti alla psoriasi, in particolare nel locus di suscettibilità alla psoriasi PSORS1, la cui presenza/assenza sia predittiva per la risposta dei pazienti a trattamenti farmacologici di ultima generazione. Questi ultimi includono la terapia mirata a bloccare gli effetti dell'IL-23 tramite inibizione della subunità p19. Gli anti-IL-23 oggetto dello studio di farmacogenomica saranno il guselkumab e risankizumab, due farmaci estremamente efficaci nei pazienti affetti da psoriasi, ma a cui comunque non rispondono in modo sostanziale tutti i pazienti, specialmente dopo il trattamento a lungo termine. Il sotto-progetto 1 intende pure continuare l'analisi sulla popolazione di pazienti psoriasici trattati con secukinumab, che nell'ultimo anno è stata ampliata di ulteriori 55 soggetti e che è stata trattata farmacologicamente per un ulteriore anno (tempo di osservazione: fino a 3 anni).

Il sotto-progetto 2 prevede la caratterizzazione del profilo di modificazioni epigenetiche (metiloma e acetilazione istonica) che modulano l'espressione genica e la gravità del fenotipo dell'epidermolisi bollosa distrofica recessiva (EBDR). E' noto infatti che in questa malattia una variabilità intra- e interfamiliare del fenotipo esiste addirittura tra gemelli monozigoti. Si possono evidenziare i seguenti obiettivi specifici nel corso del progetto:

1. Condurre l'analisi bioinformatica dei dati NGS finalizzati all'identificazione dei polimorfismi genetici nelle popolazioni di pazienti psoriasici, trattati con il secukinumab o con gli anti-IL-23p19 guselkumab e risankizumab. In tal modo, sarà identificato lo stato di omozigosi/eterozigosi o l'assenza degli SNP nel DNA dei pazienti. Nell'analisi, sarà valutato lo stato di un pannello di polimorfismi comprendente circa 450 polimorfismi relativi prevalentemente al locus PSORS1.
2. Condurre l'analisi dei profili di geni differenzialmente metilati presente nei fibroblasti dermici dei gemelli monozigoti con fenotipo EBDR discordante. Tale analisi è stata preceduta dall'analisi del trascrittoma espresso da queste cellule. I geni differenzialmente espressi verranno correlati a quelli differenzialmente metilati tramite software bioinformatici. L'espressione dei geni verrà messa in relazione con lo stato di metilazione delle loro sequenze promotore.



Progetto finanziato con i fondi del 5 per mille per la ricerca sanitaria 2020

Finanziamento assegnato: € 27.774,40

Titolo:

Recupero funzionale del paziente oncologico in corso di assistenza domiciliare

Responsabile scientifico: Prof. Paolo Marchetti

Obiettivi:

Nel corso degli ultimi anni, una crescente attenzione è stata dedicata, in ambito internazionale, alla identificazione di percorsi assistenziali integrati. La prospettiva di una “simultaneous care”, in cui le terapie finalizzate al controllo della malattia e quelle per la cura dei sintomi siano integrate, rappresenta uno degli obiettivi più importanti dell'oncologia. In questo contesto, le “terapie di supporto” e la “riabilitazione oncologica” hanno assunto una valenza clinica e di ricerca sempre più ampia, al punto da indurre società scientifiche nazionali ed internazionali a considerarle come parte fondamentale dei servizi che tutti i dipartimenti di oncologia dovrebbero essere in grado di offrire ai loro pazienti. Le “terapie di supporto”, intese come la cura dei sintomi provocati dalla malattia e/o dai trattamenti ricevuti, non devono essere considerate momento di cura specifico per il paziente cosiddetto “terminale”, ma devono essere parte integrante della terapia in tutte le fasi della malattia. L'insieme di questi interventi rientra in una logica di riabilitazione; infatti, molti degli obiettivi sono rappresentati dal “recupero” di una migliore qualità di vita, di autostima, di autocontrollo, di un equilibrio psichico e spirituale e di funzioni motorie deficitarie. Per affrontare questi problemi, le cui conseguenze sulla qualità di vita del paziente e dei suoi familiari sono facilmente intuibili, sono stati proposti una serie di modelli organizzativi. Ovviamente, le strutture di hospice non sono sempre pronte ad affrontare percorsi di recupero funzionale (non meramente un “recupero della funzione lesa”, come nei processi di riabilitazione), che meritano spazi, tempo e personale sanitario dedicato.

Presso l'IDI-IRCCS è stato recentemente attivato un percorso di assistenza domiciliare dei pazienti oncologici, proprio nell'ottica del controllo dei sintomi e del recupero funzionale. Il Paziente oncologico presenta frequentemente una condizione clinica caratterizzata dalla presenza di sintomi legati alla malattia o ai suoi trattamenti. Mentre i sintomi di gravità rilevante (grado G3/G4) vengono in genere tempestivamente riportati al medico, le altre tossicità (G1/G2) vengono comunicate, anche se non sempre, nel corso delle periodiche visite di rivalutazione. Tutti questi sintomi hanno una influenza significativa sulle condizioni generali del paziente e vengono misurate, molto grossolanamente, con il Performance Status secondo Karnofsky. Ovviamente, la capacità di movimento e di svolgimento dei normali compiti della vita quotidiana (elementi base per il calcolo del punteggio di Karnofsky) possono essere influenzati anche dalle condizioni psicologiche del paziente.

Grazie alla possibilità di raccogliere molte informazioni nel tempo (attraverso una piattaforma di interconnessione telematica con il Centro assistenziale di riferimento), collegata in tempo reale, si potrebbero acquisire una serie di informazioni che potrebbero modificare sostanzialmente le

modalità assistenziali, attraverso una diversa comprensione delle interazioni tra vie di segnale apparentemente lontane e fino ad oggi ritenute indipendenti. Al fine di garantire questi miglioramenti delle conoscenze e della attenzione verso il paziente nel suo insieme è necessario valutare questi dati in tempi brevissimi, per instaurare atteggiamenti clinici pro-attivi, capaci di migliorare la qualità della vita dei pazienti che si affidano alle nostre cure.

Il supporto finanziario reso possibile da quanto raccolto grazie al 5 per mille sarà utilizzato per un contratto di ricerca, volto a consentirci una migliore comprensione delle informazioni derivanti dai dati raccolti, per trasformarle in conoscenza e, quindi, in sapienza clinica, a tutto vantaggio del paziente, della sua famiglia e del SSR.

Data di inizio: 12/12/2022

Durata: 15 mesi

Recupero funzionale del paziente oncologico in corso di assistenza domiciliare / 5 per mille

Scheda Sintesi

Dati generali

Documenti Allegati

Comunicazione

Storico Scheda

Data inizio: 12/12/2022**Data fine:** 11/06/2023

Piano economico - finanziario	Budget iniziale	Finanziamento attuale Ministero	Rendicontato	Costi totali progetto
Personale di ricerca	25.000,00	25.000,00	0,00	0,00
Apparecchiature	0,00	0,00	0,00	0,00
Materiale uso destinato alla ricerca	0,00	0,00	0,00	0,00
Spese di organizzazione	0,00	0,00	0,00	0,00
Elaborazione dati	0,00	0,00	0,00	0,00
Spese amministrative	0,00	0,00	0,00	0,00
Altro (indicare quali)	2.774,40	2.774,40	0,00	0,00
	27.774,40	27.774,40	0,00	0,00



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità

Rendiconto di assegnazione risorse 5 per mille ANNO 2021 Contributo percepito € 25.790,04 In data 29/09/2022

Ente della Ricerca Sanitaria

Denominazione Ente: Istituto Dermopatico dell'Immacolata

Codice fiscale: 97831400581

Sede legale: Via dei Monti di Creta104, 00167 Roma

Indirizzo di posta elettronica dell'ente: presidenza@idi.it; dirscient@idi.it

Dati del rappresentante legale: P. Giuseppe Pusceddu, nato a Villanovaforru (CA) il 07/05/1956, CF PSCGPP56E07L986U



Num. Prog.	Titolo del progetto	Fondi 5 per mille assegnati al progetto	Costo complessivo del progetto	Data di inizio progetto	Durata prevista
1	Ruolo dei microRNA e delle allarmine nei meccanismi infiammatori associati alla psoriasi e alla mancata guarigione nelle ulcere diabetiche	25.790,04	33.000,00	15/03/2023	14/03/2024



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità

Rendiconto 5 per mille ANNO 2021
Contributo percepito € 25.790,04 In data 29/09/2022

Ente della Ricerca Sanitaria
Denominazione Ente: Istituto Dermopatico dell'Immacolata
Codice fiscale: 97831400581
Sede legale: Via dei Monti di Creta104, 00167 Roma
Indirizzo di posta elettronica dell'ente: presidenza@idi.it; dircient@idi.it
Dati del rappresentante legale: P. Giuseppe Pusceddu, nato a Villanovaforru (CA) il 07/05/1956, CF PSCGPP56E07L986U

Titolo del progetto: Ruolo dei microRNA e delle allarmine nei meccanismi infiammatori associati alla psoriasi e alla mancata guarigione nelle ulcere diabetiche

+	
Data di inizio progetto: 15/03/2023	Data di fine progetto: 14/03/2024
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 25.790,04	Di cui: Quota sostenuta entro l'anno di rendicontazione: € Quota accantonata, da sostenere, per progetti pluriennali (durata massima tre anni): € 25.790,04

Fondi 5 per mille ANNO 2021 (redditi 2020) - Enti della Ricerca Sanitaria

ENTE¹: ISTITUTO DERMOPATICO DELL'IMMACOLATA IDI-IRCCS FONDAZIONE LUIGI MARIA MONTI

Titolo del progetto: Ruolo dei microRNA e delle allarmine nei meccanismi infiammatori associati alla psoriasi e alla mancata guarigione nelle ulcere diabetiche
Responsabile scientifico: Dott. Marco D'Agostino

¹ Istituzione beneficiaria del contributo del 5 per mille.

DESCRIZIONE DEL PROGETTO (ABSTRACT):

La psoriasi e le ulcere del piede diabetico (DFU) sono due patologie croniche della cute caratterizzate da un'importante reazione infiammatoria sistemica e da processi proliferativi danneggiati.

La comprensione dei meccanismi alla base dell'infiammazione cronica che determina la mancata guarigione delle ulcere diabetiche, l'iperproliferazione degli strati cutanei delle placche psoriasiche e l'identificazione dei fattori di rischio che potrebbero essere correlati con la progressione di queste due patologie è fondamentale per lo sviluppo di nuovi comuni approcci terapeutici.

I microRNA (miRNA) e le allarmine sono emersi come regolatori chiave di numerosi processi biologici, i loro livelli circolanti possono essere utilizzati come biomarcatori di progressione di malattia. Abbiamo precedentemente dimostrato che il miR-200c aumenta nella cute e nel plasma di pazienti psoriasici e nella cute di pazienti affetti da ulcera diabetica. Inoltre, la nucleofosmina (NPM), una fosfoproteina nucleolare coinvolta in diversi processi cellulari, aumenta sia nella cute che nel plasma di pazienti psoriasici e correla con la progressione della malattia ed il rischio cardiovascolare. Precedentemente abbiamo dimostrato che la NPM extracellulare è in grado di legare il miR-200c.

Il nostro studio si propone di investigare il ruolo del miR-200c e della NPM esogene nei meccanismi infiammatori comuni alle due patologie e di investigare i possibili meccanismi molecolari indotti in diverse cellule implicate in tali patologie, analizzando possibili recettori di membrana o intracellulari. Investigheremo inoltre il ruolo della NPM e del miR-200c nella guarigione delle ferite lineari. Verrà approfondita l'analisi dei domini proteici della NPM implicati nell'interazione con i microRNA e nel possibile ruolo di NPM nel rilascio extracellulare e/o nell'ingresso nelle cellule dei miRNA.

Tale progetto permetterà di comprendere il ruolo del miR-200c e della NPM nei processi infiammatori e nell'aumento di stress ossidativo che sono comuni alle due patologie.

BACKGROUND:

Le malattie dermatologiche possono presentarsi con manifestazioni apparentemente simili o sovrapponibili. La psoriasi e le ulcere del piede diabetico (DFU) sono due distinte patologie croniche della cute, caratterizzate entrambi dalla presenza di un'importante reazione infiammatoria e da processi proliferativi aberranti (Burgess J.L. et al 2021; Orsmond A. et al, 2021). La psoriasi è una patologia infiammatoria immuno-mediata, che colpisce prevalentemente la cute e i suoi annessi, le articolazioni e più raramente le mucose. Nei soggetti predisposti geneticamente alla psoriasi si creano le condizioni per un'alterata risposta del sistema immunitario che può reagire in modo anomalo ad attacchi di fattori non specifici (immunologici, meccanici, metabolici, farmaco-indotti o psico-emotivi). È stato riscontrato che la gravità della psoriasi è associata ad insorgenza di diabete, insulino-resistenza, abitudine al fumo ed alto rischio cardiovascolare. Recenti studi hanno dimostrato che esiste una correlazione tra l'insorgenza di obesità e le malattie infiammatorie croniche come la psoriasi, confermata anche dall'associazione di alti livelli di alcuni fattori di infiammazione con un aumento del parametro BMI (*Body Mass Index*) (Akash M.S.H. et al, 2018; Akbari M. et al 2018).

Nella psoriasi, l'eccessiva proliferazione dello strato basale dei cheratinociti, la disfunzione dei fibroblasti dermici ed il tempestivo coinvolgimento dei macrofagi nella fase iniziale e di linfociti T antigene-specifici nella fase più tardive della malattia sono fattori che scatenano difetti di differenziamento degli strati superiori della pelle che determinano la formazione della placca psoriasica (Kamata M. et al 2022). La deregolazione del sistema immunitario e l'infiammazione sistemica svolgono un ruolo fondamentale anche nello sviluppo della cronicizzazione della ferita delle ulcere diabetiche (Rodriguez N.R. et al 2022).

Infatti, è stato riscontrato che i pazienti con l'ulcera del piede diabetico mostrano livelli elevati di mediatori dell'infiammazione, i quali influenzando il processo di chiusura della ferita già compromesso da elevati livelli di stress ossidativo, alterano i meccanismi di migrazione e proliferazione cellulare dei differenti strati cutanei (Vujcic S. et al. 2022).

La comprensione dei meccanismi alla base della mancata guarigione delle ulcere diabetiche e dell'infiammazione cronica da cui dipende l'iperproliferazione degli strati cutanei delle placche psoriasiche e l'identificazione dei fattori di rischio che potrebbero essere correlati con la progressione di queste due patologie è fondamentale per lo sviluppo di nuove di terapie alternative.

Negli ultimi anni i microRNA (miRNA) e le allarmine sono emersi come regolatori chiave di numerosi processi biologici, i loro livelli circolanti possono essere utilizzati come biomarcatori di progressione di malattia (Magenta A. et al 2019; D'Agostino M. et al 2022). Nel nostro laboratorio abbiamo precedentemente dimostrato che il miR-200c aumenta nella cute e nel plasma di pazienti con psoriasi (Magenta A. 2019) ed inoltre ha un ruolo importante nell'infiammazione (Reddy A. et al 2012) e nella disfunzione endoteliale nel diabete (Zhang H. et al 2016). Inoltre, abbiamo osservato che la nucleofosmina (NPM), una fosfoproteina nucleolare espressa ubiquitariamente e coinvolta in diversi processi cellulari, aumenta sia nella cute lesionale che nel plasma di pazienti affetti da psoriasi e che potrebbe essere considerata un nuovo bersaglio biologico per contrastare l'infiammazione cronica associata al rischio cardiovascolare. La NPM extracellulare inoltre è in grado di legare il miR-200c e verosimilmente di proteggerlo dalla degradazione da parte delle RNasi (D'Agostino M. et al 2022).

Partendo da queste considerazioni, ci proponiamo di investigare il ruolo del miR-200c e della NPM nell'aumento dei ROS nei processi infiammatori associati all'eccessiva proliferazione che si osservano nella psoriasi ma che potrebbero essere patologici anche in caso di mancata guarigione delle ulcere diabetiche.

OBIETTIVI SPECIFICI:

- 1) Analizzare i mediatori dell'infiammazione e dello stress ossidativo intracellulare tipici della psoriasi (ad esempio le citochine IL-6 e TNF- α e le chemochine CXCL10 e CCL20) *in vitro*, in colture di fibroblasti e di cheratinociti umani overesprimenti il miR-200c e/o NPM;
- 2) identificare i possibili interattori recettoriali di membrana o intracellulari che mediano i segnali infiammatori associati alla psoriasi;
- 3) investigare l'espressione e il ruolo della NPM esogena e del miR-200c nei processi di guarigione delle ferite lineari;
- 4) approfondire il possibile ruolo della NPM nei meccanismi molecolari che regolano il rilascio extracellulare e l'ingresso nelle cellule dei miRNA.

DISEGNO DELLO STUDIO:

- 1) Le citochine infiammatorie verranno analizzate sia a livello trascrizionale che proteico, nei sopranatanti di colture primarie di fibroblasti e di cheratinociti umani overesprimenti il miR-200c o esposte alla NPM esogena;
- 2) l'interazione di NPM con possibili interattori recettoriali verrà valutata tramite saggi di *proximity ligation* (PLA) con diversi recettori di membrana e/o intracellulari (ad esempio i TLR, *Toll-like Receptor*) in colture di fibroblasti e in colture di macrofagi umane o in linee murine immortalizzate (RAW264.7);
- 3) l'espressione della NPM e del miR-200c verrà investigata *in vivo*, in biopsie cutanee e in plasmi di pazienti con ulcere diabetiche, paragonandola a controlli sani. Parallelamente, i loro livelli di espressione verranno valutati anche in plasmi e biopsie cutanee di topi diabetici. Inoltre, al fine di investigare il loro ruolo nella proliferazione cellulare e nella chiusura delle ferite lineari,

i livelli di espressione della NPM del miR-200c verranno modulati *in vitro* in colture di fibroblasti e/o di cheratinociti, tramite somministrazione esogena delle due molecole o trasduzione;

4) il ruolo della NPM nel possibile meccanismo che regola il rilascio extracellulare e l'ingresso nelle cellule dei miRNA verrà investigata in cellule cutanee *in vitro* in cheratinociti immortalizzati o in fibroblasti.

RISULTATI ATTESI:

I risultati di questo studio permetteranno di approfondire il ruolo del miR-200c e della NPM nella psoriasi e nella guarigione delle ferite diabetiche. In particolare, si comprenderà il meccanismo molecolare implicato nell'induzione dell'infiammazione mediante l'interazione con recettori presenti in macrofagi e nei fibroblasti cutanei. Si identificheranno, inoltre, le citochine e chemochine modulate dal miR-200c e dalla NPM. Tali studi permetteranno di comprendere se la modulazione del miR-200c e/o della NPM possa essere utilizzata come nuova strategia terapeutica nella psoriasi e nelle ulcere diabetiche.

BIBLIOGRAFIA:

- Akash M.S.H. et al. Tumor Necrosis Factor-Alpha: Role in Development of Insulin Resistance and Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. *J Cell Biochem.* 2018
- Akbari M. et al. IL-6 signalling pathways and the development of type 2 diabetes. *Inflammopharmacology.* 2018
- Burgess J.L., et al. Diabetic Wound-Healing Science. *Medicina (Kaunas).* 2021
- D'Agostino M. et al. Extracellular Nucleophosmin Is Increased in Psoriasis and Correlates With the Determinants of Cardiovascular Diseases. *Front Cardiovasc Med.* 2022
- Kamata M. et al. Dendritic Cells and Macrophages in the Pathogenesis of Psoriasis. *Front Immunol.* 2022
- Magenta. A. et al. The Oxidative Stress-Induced miR-200c Is Upregulated in Psoriasis and Correlates with Disease Severity and Determinants of Cardiovascular Risk. *Oxid Med Cell Longev.* 2019
- Orsmond A. et al. Skin Barrier Dysregulation in Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2021
- Reddy A. et al. Pro-inflammatory role of microrna-200 in vascular smooth muscle cells from diabetic mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012
- Rodriguez N.R. et al. Wound Chronicity, Impaired Immunity and Infection in Diabetic Patients. *MEDICC Rev.* 2022
- Vujic S. et al. Oxidative Stress and Inflammatory Biomarkers in Patients with Diabetic Foot. *Medicina (Kaunas).* 2022
- Zhang H. et al. Inhibition of miR-200c restores endothelial function in diabetic mice through suppression of COX-2. *Diabetes.* 2016