

# Programma per la ricerca corrente degli IRCCS 2023

## Linee di ricerca

### Associazione Oasi Maria SS

#### Linea di ricerca n. 1 : APPROCCIO INTERDISCIPLINARE DI PSICHIATRIA BIOLOGICA AI DISORDINI NEUROCOGNITIVI E NEUROLOGICI DEGLI ADULTI

**Responsabili:** FERRI RAFFAELE

**Descrizione:** La ricerca sulle malattie neurodegenerative si attesta su due principali aree tematiche, Psichiatria e Neurologia, strettamente intercorrelate tra loro. L'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) prevede che entro il 2050 30 milioni di persone saranno colpite dalla m. di Alzheimer solo in Europa e negli USA. Anche altre malattie come la m. di Parkinson, la m. di Huntington, la demenza fronto-temporale e la sclerosi laterale amiotrofica hanno un grande impatto sulla salute e sulla qualità della vita delle persone colpite, delle loro famiglie e della società. Importante area di ricerca attuale è quella di migliorare la diagnosi precoce della malattia e la rilevazione presintomatica dei sintomi psichiatrici, disfunzione cognitiva e neurodegenerazione. Notevoli progressi nella comprensione delle basi genetiche di molti di questi disturbi sono attualmente una delle principali forze trainanti nella ricerca sulle condizioni neurogeriatriche, che hanno anche consentito lo sviluppo di modelli animali transgenici e modelli cellulari geneticamente modificati, aumentando anche la nostra comprensione della fisiopatologia delle forme sporadiche di malattia e consentire la progettazione di terapie innovative. Questa conoscenza è ulteriormente integrata con una crescente comprensione della neurofisiologia delle condizioni neurogeriatriche. Infine, approcci innovativi di neuroriabilitazione cognitiva stanno già mostrando risultati molto promettenti con applicazioni pratiche sul campo.

Questa linea include diversi studi che affrontano diversi argomenti all'interno delle aree psichiatrica e neurologica dell'invecchiamento. Diversi nostri studi su AD e MCI hanno dimostrato che l'EEG è un utile approccio allo studio della neurodegenerazione, questa linea mirerà ad approfondire la relazione tra marker EEG e indici di neurodegenerazione, connettività anatomica e/o danno vascolare e identificare marcatori in grado di caratterizzare AD e MCI. La TMS è una tecnica neurofisiologica non invasiva che fornisce informazioni in vivo e "real time" sullo stato di eccitabilità dei circuiti cortico-sottocorticali e dei neurotrasmettitori sottostanti che verrà applicata allo studio di particolari condizioni del sonno (area specifica di interesse nel nostro IRCCS) come RBD. Sarà valutata l'espressione genica sia a livello di RNA che di proteine in soggetti con PD, parkinsonismi e RLS e i risultati saranno confrontati con dati simili provenienti da altre malattie, al fine di evidenziare meccanismi di comorbidità e/o per rilevare nuove varianti. La degenerazione progressiva dei neuroni DAergici nigrostriatali, la presenza di aggregati intraneuronali contenenti alfa-sinucleina e l'attivazione anormale dei compartimenti astro/microgliale rappresentano le principali caratteristiche istopatologiche del PD che saranno studiate con modelli sperimentali e strategie terapeutiche innovative con cellule staminali, esosomi e miRNA. Per quanto riguarda il PD, sarà valutato il coinvolgimento del gene POLG1, insieme a studi funzionali relativi alla glicolisi e alla respirazione mitocondriale da effettuare su colture cellulari. Infine, uno dei temi della riabilitazione cognitiva dei disturbi neurocognitivi è quello di assistere le abilità funzionali della vita quotidiana che intendiamo approcciare con lo sviluppo di nuove app 3D su touch TV, personal computer, tablet e VRroom, anche per valutare quali di esse siano più efficaci e accettate dai pazienti.

La linea si arricchisce infine di due progetti, uno dedicato all'analisi dei siti metilati dell'intero genoma "Metiloma" in gruppi di soggetti con malattia neurodegenerativa, in quanto lo stato di metilazione di tali siti può avere un grave impatto sull'attività/espressione genica; e un altro studio che si occupa della neurogenesi, il processo di formazione di nuovi neuroni a partire dalle cellule staminali e che svolge un ruolo centrale nel neurosviluppo.

**Obiettivi:** Questa linea di ricerca mira a integrare studi clinici ed osservazionali su pazienti con disturbi neurocognitivi e/o neurologici, insieme a dati provenienti da approcci più squisitamente sperimentali, anche con l'intento di favorire una traslationalità rapida dei risultati nella pratica clinica, nella visione olistica e interdisciplinare della Psichiatria Biologica. Parte importante di questa linea è anche il tentativo di stabilire strategie di riabilitazione cognitiva efficaci basate sulla telemedicina e su strumenti tecnologici innovativi, anche utilizzando la realtà virtuale.

In relazione allo studio del Metiloma in soggetti con malattia di Parkinson, l'obiettivo è valutare lo stato di metilazione dei siti CpG dato il grave impatto sull'attività/espressione genica. Riguardo allo studio della neurogenesi, l'obiettivo è analizzare la neurogenesi adulta su cervelli di topi transgenici che esprimono tre mutazioni associate alla malattia di Alzheimer e che sviluppano in maniera progressiva sia le placche amiloidi che i grovigli neurofibrillari. Riguardo allo studio della neurogenesi, l'obiettivo è analizzare la neurogenesi adulta su cervelli di topi transgenici che esprimono tre mutazioni associate alla malattia di Alzheimer e che sviluppano in maniera progressiva sia le placche amiloidi che i grovigli neurofibrillari.

#### Obiettivo annuale:

**Indicatore:** I risultati misurabili di questa linea di ricerca saranno:

- Numero di lavori con potenziale traslazionale;
- L'effettiva pubblicazione di articoli riferibili a ciascun progetto della linea ed il numero medio di articoli per progetto;
- Numero di articoli riferibili agli MDC tipici dell'IRCCS;
- Il numero totale di pazienti reclutati che prevediamo di poter aumentare, rispetto a ciascun anno precedente;

# Programma per la ricerca corrente degli IRCCS 2023

## Linee di ricerca

### Associazione Oasi Maria SS

- Il numero totale di controlli normali reclutati, analogamente ai pazienti;
- Il numero totale di articoli con IF prodotti, con un target di incremento di circa il 20-30% rispetto al triennio precedente
- L'IF totale normalizzato, correlato agli articoli precedenti, con un obiettivo di incremento di circa il 20-30% rispetto al triennio precedente.

**Risultato indicatore:**

**Risultato descritto:**

**Obiettivo finale:**

**Indicatore:** I risultati misurabili di questa linea di ricerca saranno:

- Numero di lavori con potenziale traslazionale;
- L'effettiva pubblicazione di articoli riferibili a ciascun progetto della linea ed il numero medio di articoli per progetto;
- Numero di articoli riferibili agli MDC tipici dell'IRCCS;
- Il numero totale di pazienti reclutati che prevediamo di poter aumentare, rispetto a ciascun anno precedente;
- Il numero totale di controlli normali reclutati, analogamente ai pazienti;
- Il numero totale di articoli con IF prodotti, con un target di incremento di circa il 20-30% rispetto al triennio precedente
- L'IF totale normalizzato, correlato agli articoli precedenti, con un obiettivo di incremento di circa il 20-30% rispetto al triennio precedente.

**Risultato indicatore:**

**Risultato descritto:**

---

## Linea di ricerca n. 2 : ASPETTI NEUROPSICHIATRICI DEI DISTURBI DEL NEUROSVILUPPO: DALLA PRATICA CLINICA ALLE BASI NEUROBIOLOGICHE

**Responsabili:** ELIA MAURIZIO

**Descrizione:** Nell'ambito della patologia neuropsichiatrica infantile, i disturbi del neurosviluppo (NDD), hanno una prevalenza del 15% circa e sono caratterizzati da deficit che determinano disfunzioni del funzionamento personale, sociale, scolastico o lavorativo. Secondo il DSM 5, i NDD includono, oltre all'ID e all'ASD, i disturbi della comunicazione, il disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD), il disturbo specifico dell'apprendimento (SLD), i disturbi motori (MD). Diverse comorbidità possono essere associate a NDD, come epilessia, paralisi cerebrale, disturbi del sonno, perdita dell'udito, cecità. Le NDD probabilmente derivano da una combinazione di fattori di rischio genetici, biologici, psicosociali e ambientali. La genetica può svolgere un ruolo importante in molti NDD e alcuni casi di ID o ASD sono associati a geni specifici. In precedenza, il nostro IRCCS si è occupato della definizione di fenotipi specifici, in modelli clinici o sperimentali di patologie neuropsichiatriche dell'età evolutiva, basati su peculiarità dell'EEG, macro- e microstruttura del sonno, potenziali evocati, ecc., correlati con genotipi ben definiti. E' stata poi sviluppata una ricerca farmacologica innovativa (ad es. modelli in vitro) e riabilitativa (ad es. robot). Sono necessarie ulteriori ricerche per implementare programmi diagnostici e riabilitativi per le persone con NDD, al fine di migliorare la loro qualità di vita, anche in prospettiva psichiatrica, in ogni fase del ciclo vitale.

Questa linea comprende progetti dedicati allo studio di aspetti multidisciplinari inerenti l'area della neuropsichiatria dell'età evolutiva. Le encefalopatie epilettiche e dello sviluppo (DEE) sono condizioni in cui le anomalie epilettiformi contribuiscono al deterioramento delle funzioni cerebrali. In precedenza, abbiamo sostituito l'approccio "gene-panel" con la strategia "Whole Exome Sequencing" (WES), rivelatasi promettente per la diagnosi di malattie con eterogeneità clinica e genetica, quali l'epilessia. Il WES ha permesso di aumentare del 50% l'identificazione di varianti potenzialmente causative rispetto all'approccio "gene-panel". Per quanto riguarda l'ASD, nonostante l'alto numero totale di varianti de novo identificate, i loci che contribuiscono alla suscettibilità dell'ASD sono nell'ordine di diverse centinaia, così che la convalida di specifici geni causali è una sfida significativa, dal momento che mutazioni ricorrenti in un dato gene sono così rare. Pertanto, sono necessari ulteriori studi con WES per identificare nuove cause genetiche specifiche di DEE e ASD che potrebbero portare a una migliore comprensione della patogenesi e allo sviluppo di strategie terapeutiche innovative. L'epilessia e i disturbi del sonno sono comuni comorbidità dei NDD in età evolutiva, quindi è importante studiare gli aspetti genetici, clinici, neurofisiologici e di imaging di queste condizioni. Poiché gli NDD sono caratterizzati da diverse disfunzioni cognitive, con conseguenze neuropsicologiche e adattive, verranno implementate strategie innovative come l'eye-tracking e la robotica. Di recente, il tema della diagnosi precoce dell'ASD si è imposto a livello mondiale e sarà condotto uno studio specifico sulle persone con ASD, con interviste, test diagnostici, cartelle cliniche, questionari. Il VPA, farmaco antiepilettico con effetti glutamatergici, neuroprotettivi e antiossidanti, sarà testato in un nuovo protocollo in vitro su cellule umane di neuroblastoma SH-SY5Y. Infine, un progetto sarà dedicato alla salute orale, qualità di vita e profilo comportamentale in bambini e adolescenti con disturbo dello spettro dell'autismo.

# Programma per la ricerca corrente degli IRCCS 2023

## Linee di ricerca

### Associazione Oasi Maria SS

**Obiettivi:** Ricerca di nuovi geni per le DEE mediante il WES. Ricerca di nuovi geni per l'ASD mediante un pannello mirato o il WES. Analisi di una serie di diversi disturbi del sonno nei bambini giunti alla nostra osservazione, utilizzando analisi osservazionali o interventistiche. Uno studio multidisciplinare (genetico, clinico, EEG, MRI) sull'epilessia in soggetti giunti alla nostra osservazione, con analisi osservazionali o interventistiche. Implementazione dell'eye-tracking e di un intervento mediato da robot in soggetti con ASD. Raccolta di dati sui tempi di diagnosi di ASD e avvio degli interventi. Effetto del VPA in vitro su linee cellulari umane di neuroblastoma SH-SY5Y. Salute orale, qualità di vita e profilo comportamentale in bambini e adolescenti con disturbo dello spettro dell'autismo.

#### Obiettivo annuale:

**Indicatore:** I risultati attesi e misurabili di questa linea di ricerca saranno:

- numero di articoli definibili come traslazionali;
- numero di articoli riferibili a ciascun progetto della linea e numero medio di articoli per progetto;
- numero di articoli riferibili agli MDC tipici dell'IRCCS;
- numero totale di pazienti reclutati, che si prevede di poter aumentare, rispetto a ciascun anno precedente;
- numero totale di controlli normali reclutati;
- numero totale di articoli con IF prodotto, con un target di incremento di circa il 20-30% rispetto al triennio precedente;
- IF totale normalizzato, correlato agli articoli precedenti, con un obiettivo di incremento di circa il 20-30% rispetto al triennio precedente.

#### Risultato indicatore:

#### Risultato descritto:

#### Obiettivo finale:

**Indicatore:** I risultati attesi e misurabili di questa linea di ricerca saranno:

- numero di articoli definibili come traslazionali;
- numero di articoli riferibili a ciascun progetto della linea e numero medio di articoli per progetto;
- numero di articoli riferibili agli MDC tipici dell'IRCCS;
- numero totale di pazienti reclutati, che si prevede di poter aumentare, rispetto a ciascun anno precedente;
- numero totale di controlli normali reclutati;
- numero totale di articoli con IF prodotto, con un target di incremento di circa il 20-30% rispetto al triennio precedente;
- IF totale normalizzato, correlato agli articoli precedenti, con un obiettivo di incremento di circa il 20-30% rispetto al triennio precedente.

#### Risultato indicatore:

#### Risultato descritto:

---

### Linea di ricerca n. 3 : NUOVE ACQUISIZIONI NEL GENOTIPO DEI DISTURBI DEL NEUROSVILUPPO

**Responsabili:** Romano Corrado

**Descrizione:** Questa linea di ricerca mira ad individuare nuove acquisizioni nel genotipo dei disturbi psichiatrici del neurosviluppo (NDD). Il genotipo sarà scansionato per quanto riguarda l'espressione genica e il sequenziamento dell'RNA in condizioni strumentali, come le sindromi di Down (DS) e di Klinefelter (KS). I pazienti con alti tassi di omozigosi rendono il Whole Exome Sequencing (WES) più efficiente ed efficace. La disfunzione mitocondriale e i disturbi dello spettro autistico (ASD) è un'ulteriore correlazione da evidenziare. Il sequenziamento dell'intero genoma (WGS) e la trascrittomica a cellula singola possono essere utilizzati per sviluppare modelli organoidi peculiari.

Gli NDD rappresentano un'area della neuropsichiatria infantile e della psichiatria intimamente legata ad un sottostante genotipo. La correlazione genotipo-fenotipo è stata valutata unendo tecnologie innovative, come l'ibridazione genomica comparativa (CGH) e l'array Single Nucleotide Polymorphism (SNP), WES, WGS, RNA-Sequencing (RNA-Seq), Single Cell Transcriptomics, modelli organoidi con fenotipizzazione profonda in condizioni come DS, KS, ASD e NDD. Alcuni esempi riguardano la comprensione del ruolo dei geni localizzati al di fuori della regione critica DS e del cromosoma X aggiuntivo KS. La strategia di una valutazione preliminare delle regioni

# Programma per la ricerca corrente degli IRCCS 2023

## Linee di ricerca

### Associazione Oasi Maria SS

di perdita di eterozigotità (LOH) in tutto il genoma ha già prodotto la scoperta di nuovi geni associati a NDD. L'effetto dei microRNA (miRNA) e dei lunghi RNA non codificanti (lncRNA) sull'espressione dei geni che si associano a NDD e ASD è stato già evidenziato. Il continuo aumento di genotipi legati a NDD è documentato dalla letteratura scientifica. Il recente crescente uso di modelli organoi sta rivoluzionando la correlazione genotipo-fenotipo, portando alla comprensione dei fenotipi dei singoli pazienti. L'impatto della disfunzione mitocondriale in NDD e ASD sta diventando sempre più evidente come un percorso generale alla base di tali condizioni. La fenotipizzazione profonda sta svelando dati fruttuosi, che sono obbligatori per comprendere la patogenicità delle varianti genomiche.

Gli NDD impattano sull'1-2% della popolazione generale, rappresentando quindi una seria sfida sia per il sistema sanitario nazionale che per i caregiver. Lo specifico follow-up clinico e terapeutico del neuropsichiatra infantile e dello psichiatra dipende in gran parte dall'identificazione del genotipo sottostante. Quest'ultimo è un compito complesso. Nonostante l'acquisizione di sempre nuove varianti patologiche del numero di copie (CNVs) con DNA microarray e sempre nuovi geni associati a NDD con WES, circa il 50% dei pazienti con NDD rimane ancora senza una chiara diagnosi genetica. Questa "ereditarietà mancante" è stata parzialmente ridotta dalla scansione del genoma non codificante con WGS. Tuttavia, la proporzione di casi precedentemente non diagnosticati risolti efficacemente dal WGS rimane ancora limitata, probabilmente riflettendo la nostra ignoranza sull'impatto funzionale delle mutazioni nelle regioni non codificanti o sulle aberrazioni cromosomiche che a loro volta ostacolano la prioritizzazione delle varianti potenzialmente causali tra migliaia. Alla luce di queste considerazioni, un approccio combinato che utilizzi dati sia genomici che funzionali aiuterà l'identificazione delle varianti patologiche. L'uso di RNA-Seq per rilevare miRNA e lncRNA patogeni è stato determinante nel rilevare la modulazione di geni che hanno una sequenza normale, ma sono compromessi da tale modulazione. L'uso di modelli organoidi ha fornito un modo per rilevare squilibri fenotipici in pazienti con o senza un genotipo decisamente patogeno. Questi modelli, utilizzando la trascrittomica unicellulare, hanno già dimostrato che vari squilibri genotipici sono veicolati nella stessa via. Tale logica è la base per realizzare una Linea di Ricerca che unirà, in un periodo di tre anni, l'uso di tecnologie innovative, come CGH e SNP array, WES, WGS, RNA-Seq, Single Cell Transcriptomics e Modelli Organoidi con fenotipizzazione profonda, per sviluppare un approccio all'avanguardia alla correlazione genotipo-fenotipo negli NDD.

**Obiettivi:** Il compito globale di migliorare la correlazione genotipo-fenotipo nelle NDD sarà perseguito attraverso obiettivi specifici.

- 1) Ricerca a livello genomico di varianti patologiche in pazienti con NDD
- 2) Analisi RNA-Seq dell'intero trascrittoma in pazienti con NDD che ospitano varianti di significato incerto (VUS)
- 3) Modellazione organoide in pazienti con NDD che ospitano varianti patologiche o VUS.

#### Obiettivo annuale:

**Indicatore:** L'integrazione dei dati RNA-seq e genomici, insieme al pattern di ereditarietà e alla correlazione tra le caratteristiche cliniche e il ruolo funzionale dei geni candidati, dovrebbe consentire, oltre alla diagnosi genetica, anche l'identificazione di specifici meccanismi patogenetici che migliorerà la conoscenza dei processi di regolazione genica e potrebbe aprire la strada allo sviluppo di future terapie mirate per una nuova psichiatria. Ciò che potremmo misurare come risultati sarà il numero di nuovi geni associati a fenotipi noti, il numero di miRNA e lncRNA patogeni e modulanti geni associati a NDD, il numero di modelli organoidi adattati a geni e fenotipi specifici.

**Risultato indicatore:**

**Risultato descritto:**

#### Obiettivo finale:

**Indicatore:** L'integrazione dei dati RNA-seq e genomici, insieme al pattern di ereditarietà e alla correlazione tra le caratteristiche cliniche e il ruolo funzionale dei geni candidati, dovrebbe consentire, oltre alla diagnosi genetica, anche l'identificazione di specifici meccanismi patogenetici che migliorerà la conoscenza dei processi di regolazione genica e potrebbe aprire la strada allo sviluppo di future terapie mirate per una nuova psichiatria. Ciò che potremmo misurare come risultati sarà il numero di nuovi geni associati a fenotipi noti, il numero di miRNA e lncRNA patogeni e modulanti geni associati a NDD, il numero di modelli organoidi adattati a geni e fenotipi specifici.

**Risultato indicatore:**

**Risultato descritto:**

---

**Linea di ricerca n. 4 : DISTURBI COGNITIVI E MALATTIE NEUROPSICHIATRICHE: IDENTIFICAZIONE DI NUOVI BIOMARCATORI E NUOVI TARGET FARMACOLOGICI**

# Programma per la ricerca corrente degli IRCCS 2023

## Linee di ricerca

### Associazione Oasi Maria SS

**Responsabili:** CARACI FILIPPO

**Descrizione:** La linea di ricerca esamina le basi neurobiologiche dei disturbi cognitivi nelle malattie neuropsichiatriche come la demenza e la depressione che è associata a deficit cognitivi ed aumenta il rischio di sviluppare demenza. Si prevede l'utilizzo di modelli preclinici di depressione e demenza al fine di analizzare i meccanismi patogenetici alla base dei deficit cognitivi in questi disturbi, utilizzando un approccio multidisciplinare e traslazionale di psichiatria biologica che spazia dall'implementazione di nuove tecniche di drug discovery, all'identificazione e validazione di fattori di rischio biologico al fine di scoprire nuovi target farmacologici per strategie terapeutiche innovative.

I deficit cognitivi sono presenti in diverse patologie neuropsichiatriche quali la depressione, la malattia di Alzheimer, la schizofrenia e il dolore cronico, con un impatto forte sulla qualità della vita. Lo sviluppo di nuovi farmaci per i disturbi cognitivi potrebbe apportare miglioramenti significativi nella qualità della vita dei pazienti affetti da queste patologie e ridurre il futuro carico economico sul SSN. Considerato che non sono stati recentemente approvati farmaci innovativi nelle malattie neuropsichiatriche, i processi di drug discovery devono essere migliorati con nuovi approcci. Lo studio delle basi fisiopatologiche aumenterà le possibilità di sviluppare terapie disease-modifying che vadano oltre le attuali terapie sintomatiche. Infatti, l'identificazione di nuovi target molecolari coinvolti nella patogenesi dei deficit cognitivi associati alle malattie neuropsichiatriche, è una tappa essenziale per lo sviluppo di farmaci efficaci in grado di modificare il decorso clinico di questi disturbi. Studi recenti suggeriscono che la neuroinfiammazione giochi un ruolo chiave nella fisiopatologia dei deficit cognitivi nei disturbi neuropsichiatrici e rappresenti un nuovo target per il trattamento. In accordo a questo scenario, i nuovi modelli cellulari e/o animali di disturbi cognitivi dovrebbero essere integrati con i nuovi fattori di rischio e combinarsi con tecnologie basate sulle microfluidica al fine di migliorare i processi di drug discovery.

Lo sviluppo di farmaci innovativi per i disturbi cognitivi è una tappa essenziale per migliorare il futuro trattamento clinico delle patologie neuropsichiatriche. L'assenza di modelli animali di disturbi cognitivi, così come i limiti dei modelli preclinici "convenzionali", sono tra le principali ragioni dei recenti fallimenti osservati negli studi clinici. I processi di drug discovery in psichiatria possono essere migliorati solo partendo dai quesiti clinici non risolti e dai nuovi fattori di rischio identificati, come la neuroinfiammazione, che dovrebbero essere inclusi nei modelli preclinici di disturbi cognitivi per aumentarne il valore traslazionale. E' necessario adottare un approccio multidisciplinare in psichiatria biologica, secondo i principi della farmacologia traslazionale, che includa modelli cellulari o animali integrati con nuove metodiche come la microfluidica, la quale offre numerosi vantaggi tra cui elevata sensibilità, riproducibilità e capacità di quantificare più biomarcatori, simulando le condizioni fisiopatologiche rilevabili nei pazienti con patologie neuropsichiatriche e consentendo in questi ultimi l'identificazione di nuovi biomarcatori di deficit cognitivo.

Questa linea di ricerca utilizzerà un approccio traslazionale in psicofarmacologia che includerà l'uso di modelli preclinici di depressione e demenza al fine di analizzare i meccanismi patogenetici alla base dei deficit cognitivi in questi disturbi e identificare nuovi biomarcatori e target farmacologici. Le tecniche di microfluidica saranno applicate per migliorare i processi di sviluppo di farmaci neuroprotettivi. In precedenza, con questo approccio metodologico, è stato possibile identificare: 1) i determinanti molecolari alla base della depressione amiloide-correlata; 2) farmaci neuroprotettivi (fluoxetina, carnosina) in grado di aumentare il rilascio di fattori neurotrofici (TGF- $\beta$ 1), 3) nuovi biomarcatori di declino cognitivo (TNF- $\alpha$  and TGF- $\beta$ 1) nel plasma di pazienti con DS.

**Obiettivi:** L'obiettivo principale di questa linea di ricerca è partire dall'identificazione di nuovi bersagli farmacologici in modelli preclinici di malattie neuropsichiatriche per arrivare alla validazione di nuovi biomarcatori di deficit cognitivo nei pazienti al fine di sviluppare nuovi approcci terapeutici. Obiettivi specifici di questa linea sono: 1) analizzare i meccanismi patogenetici alla base dei disturbi cognitivi nelle malattie neuropsichiatriche (neuroinfiammazione, interazione A $\beta$ / Tau, attivazione ciclo cellulare) e sviluppare nuove strategie neuroprotettive; 2) identificare nuovi biomarcatori di deterioramento cognitivo (i.e. TGF- $\beta$ 1) a livello periferico (plasma e PBMC) in AD e DS.

**Obiettivo annuale:**

**Indicatore:** L'approccio traslazionale adottato in questa linea di ricerca consentirà di: 1) identificare nuovi target farmacologici (neuroinfiammazione, stress ossidativo) in modelli preclinici di disturbi cognitivi (anche con l'implementazione della microfluidica); 2) validare l'attività antiossidante e neuroprotettiva della carnosina e degli antidepressivi ed il ruolo del TGF- $\beta$ 1 come nuovo biomarcatore e target farmacologico nei pazienti con disturbi cognitivi; 3) ottenere i seguenti risultati misurabili:

- Numero di lavori con potenziale traslazionale e riferibili agli MDC tipici dell'IRCCS;
- L'effettiva pubblicazione di articoli riferibili a ciascun progetto della linea ed il numero medio di articoli per progetto;
- Il numero totale di articoli con IF prodotti, con un target di incremento di circa il 20-30% rispetto al triennio precedente;
- L'IF totale normalizzato, correlato agli articoli precedenti, con un obiettivo di incremento di circa il 20-30% rispetto al triennio

# Programma per la ricerca corrente degli IRCCS 2023

## Linee di ricerca

### Associazione Oasi Maria SS

precedente.

**Risultato indicatore:**

**Risultato descritto:**

**Obiettivo finale:**

**Indicatore:** L'approccio traslazionale adottato in questa linea di ricerca consentirà di: 1) identificare nuovi target farmacologici (neuroinfiammazione, stress ossidativo) in modelli preclinici di disturbi cognitivi (anche con l'implementazione della microfluidica); 2) validare l'attività antiossidante e neuroprotettiva della carnosina e degli antidepressivi ed il ruolo del TGF- $\beta$ 1 come nuovo biomarcatore e target farmacologico nei pazienti con disturbi cognitivi; 3) ottenere i seguenti risultati misurabili:

- Numero di lavori con potenziale traslazionale e riferibili agli MDC tipici dell'IRCCS;
- L'effettiva pubblicazione di articoli riferibili a ciascun progetto della linea ed il numero medio di articoli per progetto;
- Il numero totale di articoli con IF prodotti, con un target di incremento di circa il 20-30% rispetto al triennio precedente;
- L'IF totale normalizzato, correlato agli articoli precedenti, con un obiettivo di incremento di circa il 20-30% rispetto al triennio precedente.

**Risultato indicatore:**

**Risultato descritto:**

---

#### Linea di ricerca n. 5 : Progetti Eranet e Ministero affari esteri e Progetti di rete

**Responsabili:**

**Descrizione:** Betalactam (BL) allergy is self-reported by approximately 10% of the population with adverse drug reactions (ADR), being most frequently induced by an IgE mediated mechanism. This ADR has implications for patients safety and Health Systems costs since prescription of alternative antibiotics could induce bacterial resistance, could be more expensive and could potentially be more toxic. IgE-mediated BL allergy varies among patients, with some reacting only to one BL and others to several of them; it tends to change over time and differs between European countries, depending on BL consumption.

BL allergy diagnosis is challenging, relying on patient clinical history, in which previous BL-ADR evidence are often inaccurately reported; and on drug provocation and/or skin tests, which are not risk-exempt and require specialized healthcare professionals for results interpretation and patient management.

In vitro testing stands out as the more rational alternative diagnostic method, showing however various limitations, such as low sensibility. Immunoassay for quantifying specific IgE is the most used one, although limited to few BLs. Basophil activation test is also used, although the lack of knowledge about the activation mechanisms has hampered a wider clinical application. Thus, nowadays these tests do not fulfil the clinician's needs.

DrNanoDAI proposes the development of nanoparticles decorated with BL dendrimeric antigens, innovative solutions to surpass the current limitations. In order to offer new in vitro tools for BLallergy accurate diagnosis, this proposal will combine nanotechnological and immunological approaches with BL-allergy clinical expertise, implementing a multi-omics workflow and involving the industry for scaling up nanomaterials and clinical test validation steps.

This European-wide collaboration will be crucial to generate a new BL-allergy diagnosis tool suitable for personalized medicine, which will impact positively on the European Health Systems.

**Obiettivi:** We expect to improve existing diagnostic tests or even, for some BLs, to offer the first available in vitro diagnostic assay, having a direct impact on clinical practice with faster and safer diagnostic methods, reducing the cost to public health systems. These results will provide new guidelines for the diagnosis of allergic reactions to BLs where in vitro test will have a relevant role. In addition, this model could be later applied for diagnosing other frequent drug allergies.

**Obiettivo annuale:**

# Programma per la ricerca corrente degli IRCCS 2023

## Linee di ricerca

### Associazione Oasi Maria SS

**Indicatore:**

**Risultato indicatore:**

**Risultato descritto:**

**Obiettivo finale:**

**Indicatore:**

**Risultato indicatore:**

**Risultato descritto:**

---