

Progetto e Piano formativo per un assegno di ricerca dal titolo: “Progettazione e sintesi di piccole molecole per il riconoscimento combinato di GSK3beta/Fyn come strategia per il controllo dei processi neuroinfiammatori” – Tutor: Prof.ssa Anna Minarini

L'attività prevista per l'assegno di ricerca rientra nell'ambito del progetto PRIN 2017 (2017MT3993_007) dal titolo: “*Il riconoscimento combinato di TSPO/CK1delta/GSK3beta/Fyn come strategia per il controllo dei processi neuroinfiammatori: un approccio di "chemical biology"*”, CUP J34I19001030005, Responsabile scientifico e titolare dei fondi: Prof.ssa Anna Minarini.

Esistono evidenze che dimostrano come la neuroinfiammazione svolga un ruolo cruciale nello sviluppo e nella progressione di molte malattie neurologiche croniche quali l'Alzheimer (AD), la sclerosi multipla (SM), la sclerosi laterale amiotrofica (SLA) e il Parkinson (PD). Sebbene le cellule microgliali siano generalmente considerate come le principali cellule immunitarie residenti del cervello, è importante sottolineare che anche gli astrociti sono immunocompetenti e agiscono come importanti regolatori dell'infiammazione del SNC. Nonostante anni di ricerca preclinica e clinica, queste malattie rimangono incurabili. Studi recenti hanno suggerito meccanismi comuni alla base di queste patologie. Il presente progetto mira a chiarire il ruolo della neuroinfiammazione nelle malattie neurologiche croniche, attraverso un approccio di “chemical biology”, basato sulla comprensione del ruolo di glicogeno sintasi chinasi 3beta (GSK-3beta) e proto-oncogene tirosin-protein chinasi Fyn (Fyn) nel processo neuroinfiammatorio mediato da microglia e astrociti. La delucidazione del meccanismo molecolare che collega la neuroinfiammazione alla morte neuronale e l'identificazione di nuovi bersagli terapeutici potrebbe facilitare l'identificazione di nuovi candidati farmaci per diverse patologie neurodegenerative.

La GSK-3 è una serina/treonina chinasi altamente conservata e codificata da due geni che portano a due diverse proteine chiamate GSK-3alfa e beta. Fosforilando più di cento substrati diversi, GSK-3 è coinvolta in molte vie di segnalazione cellulare, incluse la via di Wnt e di Hedgehog. Inoltre, è stata riportata un'attività aberrante di questa chinasi in diverse patologie. La scoperta di inibitori di GSK-3beta permeabili a livello del SNC è uno dei temi caldi e spinosi nel trattamento delle malattie neuroinfiammatorie. È stato inoltre dimostrato che i due ben noti stimoli infiammatori LPS e TNFalfa portano alla rapida attivazione di Fyn nella microglia. In particolare, la via del segnale dell'asse Fyn-PKCdelta attiva ulteriormente la fosforilazione della MAP chinasi e l'attivazione della via di NFκB indotte da LPS e TNF-alfa, ciò implica che Fyn sia uno dei maggiori regolatori a monte del segnale proinfiammatorio. Di conseguenza, Fyn è un potenziale bersaglio traslazionale per il trattamento di disturbi neurodegenerativi progressivi. Come per le altre chinasi, l'identificazione di inibitori di Fyn in grado di permeare il SNC è un tema promettente nel trattamento delle malattie neuroinfiammatorie.

All'interno del progetto PRIN 2017 (2017MT3993_007) l'Unità di Bologna (UR6) è deputata alla progettazione e sintesi di nuovi inibitori di GSK-3beta e FynT. Ad oggi non sono ancora stati scoperti inibitori selettivi della proteina chinasi Fyn.

Uno degli obiettivi del progetto, nel quale sarà direttamente coinvolto l'assegnista, riguarda quindi l'identificazione, con il supporto anche di metodi *in silico*, di ligandi selettivi di Fyn, e di potenziali inibitori duali di Fyn e GSK3beta. Alla progettazione e sintesi delle molecole seguiranno i saggi enzimatici su entrambe le proteine Fyn e GSK3beta che saranno effettuati da altri gruppi di ricerca partecipanti al progetto. I composti più promettenti verranno successivamente ottimizzati per ottenere potenti inibitori specifici per Fyn o duali Fyn e GSK3beta per un loro sviluppo terapeutico rivolto alle patologie neurodegenerative.

Risulta necessario attivare un assegno di ricerca per la sintesi delle molecole nell'ambito del progetto sopra descritto, come del resto già previsto nel piano finanziario del progetto stesso.