**Applicazione per Nuovo Assegno di Ricerca**

**Titolo: Identificazione e studio *in silico* di potenziali *target* molecolari per disturbi dello spettro autistico e loro modulatori**

**Tutor: Prof. Maurizio Recanatini**

**Background**. I disturbi dello spettro autistico (DSA) sono una famiglia di disturbi del neurosviluppo che provocano una ridotta interazione sociale e deficit della comunicazione verbale e non verbale, caratterizzati da ristrettezza d'interessi e comportamenti ripetitivi. In molti casi, si è riscontrata una componente genetica alla base di questi disturbi, ma in molti altri casi l’analisi di pannelli di geni o dell’intero esoma non ha portato a risultati chiari e conclusivi. Nel progetto SUPER, il pillar Life Sciences ha l’obiettivo di sequenziare l’intero genoma di una serie di pazienti affetti da DSA che hanno mostrato una chiara componente genetica. Il genoma permette di identificare possibili varianti nelle regioni non codificanti (introni) che potrebbero essere responsabili, più o meno direttamente, di un particolare fenotipo. Sono già stati sequenziati un centinaio di pazienti e i risultati di queste analisi potranno fornire nuove e interessanti indicazioni su *pathway* inesplorati, responsabili in ultima analisi di una particolare sottofamiglia di disturbi accomunabili su base genetica e fenotipica. Da questi studi sarà possibile costruire una rete di interazioni genetiche qualificabile come *disease module* all’interno dell’interattoma umano e, secondo l’ipotesi alla base dell’approccio di *network medicine* [1], ricercare dei *target* molecolari sui quali indirizzare piccole molecole organiche come sonde chimiche o candidati farmaci.

**Progetto di ricerca**. Considerando la grande necessità medica insoddisfatta che caratterizza i DSA, la validazione di nuovi *target* molecolari da utilizzare nella ricerca di nuovi farmaci è di fondamentale importanza. In questo contesto, si propone una strategia di *chemical biology* [2] mirata a identificare nuove molecole specifiche per la modulazione di potenziali *target* in vista della caratterizzazione del fenotipo ad essi associato. Il primo passo sarà quindi quello di individuare, modellare e studiare attraverso metodi di simulazione computazionale questi potenziali *target*, con una particolare attenzione nei confronti dei canali ionici, che recentemente sono stati identificati come promettenti bersagli terapeutici [3]. In seguito, si potranno applicare protocolli di *screening* virtuale per selezionare potenziali modulatori dei *target* studiati da sottoporre a esperimenti di validazione *in vitro*.

**Piano di formazione**. Sulla base di dati di letteratura e dei risultati delle analisi del sequenziamento di pazienti di cui sopra, si dovranno individuare alcuni potenziali *target* molecolari da studiare. L’assegnista metterà a punto una piattaforma computazionale mirata a:

1) modellare la rete di interazioni proteiche associata ad una sottofamiglia di DSA individuata dalle procedure di sequenziamento, e identificare possibili *target* per l’intervento terapeutico;

2) caratterizzare dal punto di vista strutturale (statico e dinamico) i *target*. Questi potranno essere proteine in soluzione o in membrana, complessi proteici o canali ionici e saranno studiati attraverso protocolli simulativi che consentano la modellazione in condizioni prossime a quelle fisiologiche;

3) mettere a punto attraverso una procedura di *virtual screening* una lista di molecole in grado di modulare specifici target. A questo scopo si applicherà un approccio di *high throughput docking* a librerie di piccole molecole (farmaci *in primis*, ma anche molecole di varia natura sintetiche e/o naturali).

**Riferimenti bibliografici**

[1] Goh K.-I. *et al*., *PNAS* **2007**, *104*, 8685

[2] Schreiber S.L., *Nat. Chem. Biol.* **2005**, *1*, 64

[3] Daghsni M. *et al.*, *Brain Behav.* **2018**, *8*, e00978