

Progetto e Piano formativo per un assegno di ricerca dal titolo: “Progettazione e sintesi di inibitori duali delle chinasi GSK3beta e Fyn come strumenti di indagine farmacologica per lo studio 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.

Numerose evidenze sperimentali hanno dimostrato il ruolo cruciale svolto dai processi neuroinfiammatori nello sviluppo e nella progressione di molte malattie neurodegenerative quali l'Alzheimer (AD), la sclerosi multipla (SM), la sclerosi laterale amiotrofica (SLA) e il Parkinson (PD). Nonostante anni di ricerca preclinica e clinica, ad oggi non sono disponibili trattamenti in grado di alterare il decorso clinico di queste malattie. Studi recenti hanno suggerito meccanismi comuni alla base di queste patologie. Nel sistema nervoso centrale (SNC) le cellule microgliali sono generalmente considerate come le principali cellule immunitarie residenti ed assieme agli astrociti svolgono un ruolo fondamentale nella regolazione dei processi infiammatori nel SNC. 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) nei processi neuroinfiammatori mediati 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 il trattamento delle 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. In particolare, l'isoforma beta è un importante mediatore immunomodulatorio a livello del SNC, che regola l'espressione di citochine chiave proinfiammatorie. Infatti, è stato riscontrato che una sua inibizione abbia effetti benefici in numerosi modelli animali di malattie caratterizzate da una componente neuroinfiammatoria. 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. Inoltre, è stata riportata un'attività aberrante di queste chinasi correlata a deficit cognitivi in diverse patologie. Come per altre chinasi coinvolte in processi neuromodulatori, l'identificazione di inibitori di Fyn e GSK-3beta 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*, e sviluppo di ligandi selettivi di Fyn, e di potenziali inibitori duali di Fyn e GSK3beta. Alla progettazione e sintesi delle molecole seguirà una completa caratterizzazione biochimica e farmacologica nei confronti dei target di interesse, 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.