



## DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

Modulo richiesta assegno

<b>TUTOR</b>	<b>Roberto Rimondini-Giorgini</b>	
Fascia VRA	<a href="#">(compilazione a cura della Giunta)</a>	<i>Punti</i>
<b><u>PRODUZIONE SCIENTIFICA ASSEGNISTI NELL'ULTIMO QUADRIENNIO</u></b>		<i>Punti</i>
Nome e n° mesi assegnista 1		
<b>Max. 4</b> lavori in extenso su riviste indicizzate PubMed		
Nome e n° mesi assegnista 2		
<b>Max. 4</b> lavori in extenso su riviste indicizzate PubMed		
Nome e n° mesi assegnista 3		
<b>Max. 4</b> lavori in extenso su riviste indicizzate PubMed		
Nome e n° mesi assegnista 4		



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

<b>Max. 4</b> lavori in extenso su riviste indicizzate PubMed	

<b>Commissione proposta</b> 3 commissari + 1 supplente	

<b>TITOLO DEL PROGETTO</b>			
<b>Investigating NEGR1 as a novel treatment target in major depressive disorder</b>			
ASSEGNO FINANZIATO DA PROGETTO COMPETITIVO <i>(barrare la casella corrispondente)</i>	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	<i>Punti</i>
SE IL FINANZIAMENTO È COMPETITIVO L'ENTE FINANZIATORE	Medicine Discovery Catapult Psychiatric Consortium		
PROGETTO/ATTIVITÀ A SCOPO COMMERCIALE <i>(es. sperimentazione profit)</i>	<input type="checkbox"/> SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO	
CARATTERISTICHE DEL PROGETTO <i>(biomedico/osservazionale/clinico-interventistico/multidisciplinare)</i>	Biomedico		
STATO DI APPROVAZIONE DEL PROGETTO DA PARTE DEL COMITATO ETICO <i>(se necessario per il tipo di studio barrare o evidenziare la casella corrispondente)</i>	<input type="checkbox"/> Ottenuto	<input type="checkbox"/> Da ottenere	
<b>DESCRIZIONE DEL PROGETTO</b> <i>(max 800 parole)</i>			<i>Punti</i>



### **Stato dell'Arte e Razionale**

La depressione maggiore (MDD) rappresenta una rilevante causa di anni di vita vissuti in presenza di disabilità o persi in seguito a morte prematura a causa della malattia stessa, di comorbidità somatiche e dell'aumentato rischio di suicidio. Nonostante numerosi studi, la comprensione dei meccanismi patofisiologici alla base della MDD resta limitata. Le terapie attuali si basano su farmaci che hanno il meccanismo comune di indurre un rimodellamento delle sinapsi monoaminergiche che induce un aumento della trasmissione delle stesse. Queste terapie presentano molteplici effetti collaterali e il 30-40% dei pazienti non risponde in modo adeguato alla terapia. Esiste quindi una rilevante necessità terapeutica insoddisfatta di sviluppare farmaci più efficaci basati su meccanismi d'azione completamente nuovi.

Integrando studi di Genome-wide association study (GWAS) con informazioni sulla regolazione dell'espressione genica in più tessuti, il gene Neuronal Growth Regulator 1 (NEGR1) è risultato uno dei geni maggiormente implicati nella MDD e la sua sovra-regolazione a livello cerebrale è alla base della sua associazione genetica. Il coinvolgimento di NEGR1 è suggerito anche da variazioni dei livelli di espressione proteica nel liquido cerebrospinale di pazienti depressi e in risposta a trattamenti antidepressivi. I pochi dati disponibili suggeriscono che l'eliminazione dell'ortologo *Negr1* nel topo (*Negr1*<sup>-/-</sup>) comprometta il comportamento sociale, induca deficit di apprendimento e causi un aumento dei comportamenti ansiosi e depressivi. Non sono noti gli effetti comportamentali di una sovra-regolazione, che è stata investigata solo specificamente in ipotalamo per valutarne gli effetti metabolici.

### **Obiettivi**

Lo scopo di questo progetto, si propone di studiare la modulazione del gene NEGR1 come bersaglio per MDD attraverso due studi complementari e paralleli quali:

- i) la caratterizzazione del ruolo di NEGR1 nelle aree cerebrali correlate a MDD in modelli animali e nell'uomo;
  - ii) valutare l'effetto dell'espressione di NEGR1 in vitro e in vivo, a livello cellulare e molecolare;
- Questi studi forniranno una comprensione delle conseguenze molecolari, cellulari, funzionali e comportamentali della modulazione di NEGR1 e identificheranno i percorsi molecolari modulati da NEGR1 - evidenziando così putativi bersagli farmacologici che sono meccanicamente associati all'ipotesi NEGR1/MDD, per supportare i futuri sforzi di scoperta di farmaci .

### **Metodologia (descrizione del campione, principali tecniche utilizzate, aspetti biostatistici, fattibilità...)**

Per studiare il coinvolgimento di *Negr1* e dei geni appartenenti alla sua pathway, si impiegherà un protocollo di stress lieve imprevedibile cronico (UCMS) in quanto capace di indurre comportamenti simil-depressivi nel topo a seguito della loro imprevedibilità e relativamente lunga durata. UCMS consiste nell'esposizione, ogni giorno, a uno o più tra i seguenti fattori di stress avversivi: Stress sociale, cambio gabbia con individuo estraneo, cambio ripetuto della segatura, gabbia senza segatura per 1-6 ore; gabbia con segatura umida per 1-6 ore; la segatura viene sostituita con acqua per 15-30 min; la gabbia viene inclinata all'indietro (45 gradi) per 1-4 ore; circa 60 ml di segatura di ratto vengono depositati nella gabbia per 1-2 ore; stress da costrizione per 15-30 min; variazioni del ciclo luce/buio. I fattori di stress verranno presentati in modo imprevedibile per un periodo di 10 settimane; dalla settima settimana gli animali saranno esposti a test comportamentali spaziali per consentire un adeguato recupero. Verranno effettuati i seguenti test: Nesting behaviour; Splash test; attività locomotoria; Open field test; Elevated Plus Maze test (EPM); sucrose preference test; test di sociabilità in arena a tre camere; Morris Water Test (MWM).



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

**Risultati attesi**

Questo studio si propone di investigare a livello comportamentale e molecolare il ruolo di Negr1 (orologio murino del gene umano) in un modello di capace di suscitare comportamenti simil-depressivi basato sull'esposizione allo stress (UCMS), un noto fattore scatenante coinvolto nell'instaurarsi della MDD. I risultati di questo studio permetteranno di procedere nella direzione di trasformare queste evidenze genetiche in un bersaglio per l'azione farmacologica e nello sviluppo di un nuovo farmaco.

**DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ DELL'ASSEGNISTA**

(per i **nuovi** assegni: max 400 parole; competenze richieste, scansione temporale della formazione, scansione temporale dell'attività, obiettivi primari e secondari)

(per i **rinnovi**: max 600 parole – da integrare con la relazione dell'assegnista; formazione raggiunta, attività effettuata, obiettivi raggiunti/competenze acquisite, formazione ancora da acquisire (se pertinente), scansione temporale dell'attività durante il rinnovo)

*Punti*

max 400 parole; competenze richieste, scansione temporale della formazione, scansione temporale dell'attività, obiettivi primari e secondari)

L'assegnista dovrà necessariamente possedere alcune competenze di base di studi sperimentali attraverso l'utilizzo di animali (in particolare topi).

Il progetto è diviso in due fasi distinte: fase 1: creazione del modello animale di MDD attraverso UCMS (mesi 1-3); fase 2: validazione del modello animali attraverso batteria sperimentale comportamentale descritta in precedenza (mesi 4-12).

Durante il primo periodo (mesi 1- 3) il candidato acquisirà tutte le capacità necessarie per una corretta sperimentazione animale (Handling giornaliero degli animali per induzione UCMS). A partire dal Mese 4 (inizio della sperimentazione), il candidato acquisirà tutte le competenze tecniche per una corretta esecuzione della batteria comportamentale necessarie per la validazione del modello di MDD.

Il candidato sarà seguito durante tutto il percorso da personale esperto in tecniche comportamentali e, se possibile, permettere la partecipazione ad un corso di scienze animali ministeriale visto la recente introduzione dell'obbligatorietà del possesso di tale titolo da parte del Ministero.

L'obiettivo primario è quello di formare un giovane ricercatore esperto in studi comportamentali svolti allo studio di nuovi target per lo sviluppo di nuovi farmaci attivi a livello del sistema nervoso centrale

**SE RINNOVO, SI RICORDA DI ALLEGARE ANCHE LA RELAZIONE DELL'ASSEGNISTA CON LA SUA PRODUZIONE SCIENTIFICA.**

*Scheda attività assistenziale (se prevista)*



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

<b>ATTIVITÀ ASSISTENZIALI DELL'ASSEGNIATO/ N. ORE SETTIMANA</b>
<b>Non è prevista attività assistenziale. Progetto di ricerca di base</b>
<b>AZIENDA SANITARIA PRESSO CUI SI SVOLGERÀ L'ATTIVITÀ</b>

Si ricorda che, come previsto dagli Accordi sull'impiego nell'attività assistenziale dei Titolari di assegni di ricerca, sottoscritti tra l'Università di Bologna e le Aziende Ospedaliere di riferimento, una volta stipulato il contratto con il vincitore della selezione, il tutor deve consegnare alla Direzione Medica Ospedaliera la relativa modulistica, nella quale andranno riportate le attività qui segnalate.