

Borsa di Studio finanziata da fondi PNRR ex D.M. 118 del 02/03/2023

**Missione 4,
componente 1,
linea di
investimento 4.1**

Dottorati PNRR

Tematica di Ricerca

"Tuning" epigenetico e cellule staminali per lo sviluppo di strategie di medicina rigenerativa

English version

Epigenetic tuning and stem cells for regenerative medicine strategies

Dottorato di Ricerca

ITALIANO: Terapie Avanzate e Farmacologia Sperimentale

ENGLISH: Advanced Therapies and Experimental Pharmacology

Tipologia di Impresa e mesi frequenza obbligatoria (se previsto)

NA

Mesi frequenza obbligatoria all'estero

Mesi 6 (min 6 max 18)

Obiettivi generali della ricerca

I progressi scientifici e tecnologici aggiornano il modo in cui definiamo le malattie e sviluppiamo trattamenti. Farmaci genetici/epigenetici sono tecnologie emergenti con il potenziale per essere sviluppati come trattamenti personalizzati. Lo sviluppo di modelli preclinici basati su scaffold-3D è fondamentale per l'avanzamento della cosiddetta ingegneria tissutale in malattie complesse. Manipolare cellule target per sostenere l'espressione genica di specifici fattori, sopprimere/modulare specifiche vie di trasduzione, silenziare geni bersaglio o regolare specifici miRNA consentirà l'ottimizzazione del microambiente epigenetico locale, favorendo la guarigione e contrastando la progressione della malattia. Fondamentali sono i biomateriali che devono essere progettati per fungere da supporto e matrice di delivery per il trapianto delle cellule, promuovendo sopravvivenza, differenziazione (fondamentale nel caso di cellule staminali) e il corretto ripristino del tessuto danneggiato, oltre a fornire segnali fisici e molecolari preferibilmente secondo un modello di rilascio locale regolabile (i.e. *Tunable*). Terapie geniche basate su scaffold-3D e terapie cellulari avanzate sono una promettente area di ricerca di "medicina genica" per trattare patologie complesse/multifattoriali come quelle associate a invecchiamento vascolare nell'anziano. Obiettivi generali del Progetto sono: 1) caratterizzare tessuti patologici mediante metodologie OMICHE per identificare specifiche signatures genotipo/fenotipo patologia-specifiche; 2) identificare signatures e modifiche epigenetiche, rilevanti nell'Aging e nei fenotipi delle malattie complesse correlate; 3) utilizzare cellule staminali per la messa a punto di protocolli di rigenerazione (diretta o indotta) attraverso lo sviluppo di scaffold-3D ottenuti con biomateriale naturale autologo. Contestualmente allo sviluppo del Progetto si prevedono cicli di formazione su temi funzionali avanzati e temi trasversali (soft skills) grazie al percorso formativo del Dottorato di Ricerca in Terapie Avanzate e Farmacologia Sperimentale e dell' IUSS Ferrara. La ricerca prevede 6 mesi all'estero per perfezionare le conoscenze confrontandosi con realtà scientifiche internazionali.

English version

Advances in science update the way we define diseases, and we develop treatments. Genetic/epigenetic drugs are emerging technologies/tools with the potential of being personalized treatments. The development of 3D scaffold-based preclinical models is crucial for the advancement of the so-called "tissue engineering in complex diseases". Manipulating target cells to sustain gene expression of specific factors,

suppress/modulate specific transduction pathways, silence target genes or regulate specific miRNAs will allow the optimization of the local epigenetic microenvironment, promoting in turn healing and counteracting disease progression. Biomaterials are crucial since they need to sustain/promote cell survival, differentiation (key process for stem cells), allow correct tissue engraftment and provide physical and molecular signals preferably through a local and “Tunable” release, crucial to maintain the biological/physical properties of the newly formed tissue. 3D-scaffold-based gene therapy and advanced cell therapies are a promising research area of “gene medicine” to treat complex/multifactorial diseases such as those associated with vascular aging in the elderly.

The key objectives of the Project are: 1) to characterize pathological tissues using OMICS methodologies to identify disease-specific genotype/phenotype signatures; 2) identify epigenetic signatures and modifications, relevant in Aging and in the phenotypes of age-related complex diseases; 3) to use stem cells for regenerative protocols (direct or induced) through the development of 3D-scaffolds generated with autologous natural biomaterials. During the Project there will be cycles of advanced training on relevant scientific topics and soft skills organized in the frame of the training course of the Research Doctorate in Advanced Therapies and Experimental Pharmacology and of the IUSS Ferrara. The research will include 6 months abroad to refine knowledge by facing the international scientific community.

Impatto in relazione a uno o più dei seguenti fattori: (i) miglioramento della sostenibilità ambientale; (ii) accelerazione di processi di trasformazione digitale; (iii) promozione dell'inclusione sociale

Il Progetto è in linea con gli obiettivi della Tematica PNRR “Conseguenze e sfide dell'invecchiamento” in quanto: 1) è un Progetto interdisciplinare e integrato che affronta in modo olistico e *multi-layer* un fenomeno complesso quale l'*Aging* e le patologie correlate; 2) integra determinanti biologici, epidemiologici, comportamentali e ambientali per lo sviluppo di strategie di prevenzione, diagnostiche e terapeutiche *sex-oriented*; 3) è integrato da modelli preclinici per valutare approcci terapeutici traslazionali.

I risultati della ricerca proposta avranno un impatto nei seguenti ambiti: 1) miglioramento della sostenibilità ambientale: intesa come un miglioramento della qualità di vita e dello stato di salute dell'anziano con una ricaduta positiva sulla sua indipendenza cui seguirà un calo della pressione nelle strutture di ricovero/ospedaliere, con riduzione del carico sugli ecosistemi sociali e sanitari, con riduzione della prescrizione/uso farmacologico tradizionale; 2) promozione dell'inclusione sociale: intesa come una nuova visione e gestione dell'invecchiamento che vedrà l'anziano incluso nella società secondo il principio dell'uguaglianza, abbattendo iniquità legate al sesso ad altri determinanti. Complessivamente la progettualità si inserisce nella visione olistica One Health, basata sull'integrazione di discipline diverse integrando i rischi connessi a fattori di origine ambientale ed antropica oltre che a fattori biologici individuali.

English version

The Project is in line with the objectives of the PNRR theme "Consequences and challenges of ageing" since: 1) it is characterized by an interdisciplinary and integrated perspective targeting Aging and Age-related pathologies following an holistic and multi-layer approach; 2) it integrates biological, epidemiological, behavioural and environmental determinants to develop personalised and sex-oriented preventive/diagnostic/therapeutic strategies; 3) it takes advantage of preclinical models to evaluate translational therapeutic approaches.

The results will impact in the following areas: 1) improvement of environmental sustainability in terms of quality of life and health of elderly with a positive impact on their independence followed by a lowering of the pressure on hospitals, with a reduction of the load on social and health ecosystems as well as a reduction in the traditional pharmacological prescription/use; 2) promotion of social inclusion as a new vision and management of aging leading to a higher inclusion of elderly in the society according to the principle of



Funded by the
European Union
NextGenerationEU



Italiadomani
PIANO NAZIONALE
DI RIPRESA E RESILIENZA



Università
degli Studi
di Ferrara

equality, breaking down inequities linked to sex or other determinants. Overall, this Project is part of the One Health holistic vision, based on the integration of different disciplines according to a model that considers and integrates the risks associated with environmental, anthropic, and individual biological factors.