

CONTATTI

Prof. Arianna Bellucci
DMMT

Università degli Studi di
Brescia

arianna.bellucci@unibs.it

Dr. Valentina Straniero
DISFARM

Università degli Studi di
Milano

valentina.straniero@unimi.it

PROPRIETÀ INTELLETTUALE

WO2022/029151 A1

Università degli Studi di
Brescia e Università degli
Studi di Milano

Inventori: Arianna Bellucci,
Francesca Longhena,
Ermanno Valoti, Valentina
Straniero, Andrea
Casiraghi.

FINANZIAMENTI A SUPPORTO DEL PROGETTO

- Michael J. Fox
Foundation for
Parkinson's Research,
NY, USA (Grant #10742,
2015; #10742.01, 2017 e
#021179, 2022)

- Seed4Innovation 2022,
Fondazione Unimi.

LA MALATTIA DI PARKINSON E IL BISOGNO DI TERAPIE INNOVATIVE

La malattia di Parkinson è il disordine a sintomatologia motoria più diffuso al mondo e le sue manifestazioni tipiche insorgono a causa della perdita di cellule nervose che rilasciano la dopamina in una specifica area cerebrale. Alla base di questa perdita sembra esserci la formazione di aggregati insolubili composti dalla proteina alfa-sinucleina all'interno di strutture dette sinapsi, che costituiscono i punti di contatto tra i neuroni.

Ad oggi non esistono terapie in grado di fermare la progressione di questa malattia. I farmaci in uso migliorano solo i sintomi, presentano significativi effetti avversi e perdono di efficacia con l'avanzamento della perdita neuronale. È perciò impellente la necessità di trovare nuovi approcci terapeutici.

STOPD si pone come obiettivo primario lo sviluppo di nuove terapie capaci di arrestare la progressione della malattia di Parkinson.

LA NOVITA' DI STOPD

I punti di forza di STOPD sono rappresentati da un nuovo target molecolare associato ad un meccanismo d'azione completamente innovativo. Il razionale di STOPD si basa sui recenti risultati delle ricerche del gruppo della Prof.ssa Arianna Bellucci che hanno dimostrato che: a) gli aggregati di alfa-sinucleina che si accumulano nelle sinapsi cerebrali dei pazienti affetti da malattia di Parkinson sono composti oltre che da alfa-sinucleina, anche dalla proteina sinapsina 3; b) il distacco della sinapsina 3 dagli aggregati di alfa-sinucleina comporta la loro destabilizzazione e dissoluzione, bloccando così la morte neuronale.

Queste scoperte hanno permesso di validare gli aggregati di alfa-sinucleina e sinapsina 3 quali nuovo target terapeutico.

STOPD E I PROSSIMI OBIETTIVI

Il team STOPD punta ora alla completa caratterizzazione di PK7 per quanto riguarda il profilo farmacocinetico e farmacodinamico.

I prossimi traguardi di STOPD saranno la valutazione completa del profilo di tossicità, la formulazione di PK7 e l'ulteriore conferma dell'efficacia di PK7 su altri modelli sperimentali di malattia di Parkinson, inclusi i modelli cellulari derivati da paziente.

STOPD punta, in primis, all'accelerazione dello sviluppo di PK7 verso la fase clinica, ed alla valutazione dell'efficacia di questo farmaco anche in altri disordini neurodegenerativi caratterizzati dalla deposizione cerebrale di aggregati di alfa-sinucleina, come l'atrofia mutisistemica.

STOPD E PK7

STOPD ha sviluppato piccole molecole selettive per questo nuovo target ottimizzando la struttura di un farmaco già utilizzato in clinica, arrivando al **lead compound PK7**.

- PK7 è in grado di contrastare la deposizione di aggregati di alfa-sinucleina e sinapsina 3 ripristinando la normale funzione biologica di queste proteine, in modelli sperimentali di malattia di Parkinson.

- PK7 è una **small molecule che agisce selettivamente sugli aggregati patologici, consentendo di superare i limiti di aspecificità e potenziale tossicità, nonché gli elevati costi di produzione, caratterizzanti gli altri approcci terapeutici in via di sviluppo** che mirano a contrastare la deposizione di alfa-sinucleina nel cervello.

- la destabilizzazione degli aggregati operata da PK7 porta ad un **blocco della perdita neuronale** e contemporaneamente **favorisce il recupero di dopamina funzionale** che è utile a contrastare i sintomi motori.

- PK7 è **altamente selettivo** sugli aggregati contenenti sinapsina 3 ed alfa-sinucleina e **non presenta nessun effetto off-target**, a differenza del farmaco da cui deriva.