

VALIDAZIONE PRECLINICA DI SIRNA DUPLEX DIRETTI CONTRO LA VARIANTE C1858T DEL GENE PTPN22 VEICOLATI DA IMMUNOLIPOSOMI: UN NUOVO APPROCCIO IMMUNOTERAPEUTICO PER IL DIABETE DI TIPO 1 E LA SINDROME POLIENDOCRINA TIPO 3 VARIANTE.

RF-2019-12369889 (fino a dicembre 2024)

Sede. Polo di Ricerca S Paolo, Ospedale Bambino Gesù

Inizio da marzo 2023. Durata fino a ottobre 2024 (estendibile). Stipendio a partire da 2000 euro al mese a secondo della esperienza.

Principale Investigatore. Alessandra Fierabracci MD PhD, Dipartimento di Immunologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

Riassunto

Le malattie autoimmuni della tiroide ed il Diabete mellito insulino-dipendente (Diabete di Tipo 1) rappresentano le endocrinopatie piu' comuni. La loro associazione è nota come Sindrome poliendocrina autoimmune variante di Tipo 3 (APS3v). L' allele variante C1858T di *PTPN22* che codifica per la proteina variante Lyp R620W, si presenta frequentemente associato a tali malattie. La proteina Lyp è un regolatore negativo della trasmissione del segnale del recettore della cellula T (TCR). La variante di Lyp porta ad un aumento di funzione della proteina con paradossale ridotta attivazione della cellula T. Abbiamo precedentemente ottenuto inibizione del gene *PTPN22* e soprattutto della sua variante siRNA (duplex ad interferenza breve su RNA) veicolati da liposomi (lipopleksi). La inibizione sistemica della variante di *PTPN22* puo' essere prospettata come un nuovo approccio terapeutico per la prevenzione e l' immunoterapia precoce del diabete di Tipo 1 e della APS3v. Scopo dello studio è: 1) provare la efficacia nella prevenzione/terapia e tollerabilità del nuovo farmaco tramite iniezione nel topo; 2) ingegnerizzare il veicolo liposomiale per assicurare la migliore somministrazione e cinetica del farmaco; 3) testare la efficacia dei lipopleksi su isole pancreatiche umane infiammate di soggetti che possiedono la variante C1858T del gene *PTPN22*; 4) produrre complessi 'clinical grade' per somministrazione nell' uomo.

Referenze:

V. Perri, M. Pellegrino, F. Ceccacci, A. Scipioni, E. Giancchetti, A. Lo Russo, S. De Santis, G. Mancini, **A. Fierabracci**. Use of short interfering RNA delivered by cationic liposomes to enable efficient down-regulation of *PTPN22* gene in human T lymphocytes. *PLoS ONE* 12(4): e0175784, 2017. doi:10.1371.

M. Pellegrino, F. Ceccacci, S. Petrini, M. Cappa, G. Mancini, **A. Fierabracci**. Exploiting Novel Tailored Immunotherapies of Type 1 Diabetes: Short Interfering RNA Delivered by Cationic Liposomes Enables Efficient Down-Regulation of Variant *PTPN22* Gene in T Lymphocytes. *Nanomedicine* pii: S1549-9634(18)30550-1, 2018. doi: 10.1016/j.nano.2018.11.001.

A. Fierabracci. siRNA contro la variante C1858T del gene *PTPN22*. Italian Patent released on 26 June 2020. PCT/IT2019/050095 filed on 8th May 2019 (Property Children's Hospital Bambino Gesù, Rome, Italy).

A. Arena, E. Belcastro, A. Accardo, A. Sandomenico, O. Pagliarosi, E. Rosa, S. Petrini, L.A. Conti, E. Giorda, T. Corsetti, R. Schiaffini, G. Morelli, A. Fierabracci. Preparation and *in vitro* evaluation of RITUX_{Fab}-decorated lipoplexes to improve delivery of siRNA targeting C1858T *PTPN22* variant in B lymphocytes. *International Journal of Molecular Sciences* 23, 408, 2022. doi.org/10.3390/ijms23010408.

Arena, E. Belcastro, F. Ceccacci, S. Petrini, L. A. Conti, E. Giorda, S. Sennato, R. Schiaffini, P. Wang, J. C. Paulson, G. Mancini, **A. Fierabracci**. Improvement of lipoplexes with a sialic acid mimetic to target the C1858T *PTPN22* variant for immunotherapy in endocrine autoimmunity. *Frontiers in Immunology* 13, 2022. doi: 10.3389/fimmu.2022.838331.