

DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE  
SALUTE MENTALE E ORGANI DI SENSO  
NESMOS



SAPIENZA  
UNIVERSITÀ DI ROMA

## **Bando di avviso pubblico per la ricerca di sponsor per lo sviluppo del progetto dal titolo: Sclerosi Multipla: “from bench to bedside”**

E' intenzione del Dipartimento di Neuroscienze, salute mentale ed organi di senso dell'Università di Roma La Sapienza sviluppare un progetto di ricerca dal titolo: “Sclerosi Multipla: “from bench to bedside” sotto la responsabilità scientifica del Prof. Marco Salvetti.

L'obiettivo del progetto è quello di tradurre le conoscenze sulla genetica della SM in stratificazione dei pazienti e trattamenti personalizzati (Fase A), ma ambisce anche a trasferire questi dati nella pratica clinica e nell'approccio al paziente, ottimizzando il percorso assistenziale (Fase B). Il progetto, è descritto più compiutamente nel document, (allegato 1) al presente avviso. Il costo stimato per la sua realizzazione è pari ad euro 225.000,00. La durata prevista è pari a 24 mesi: al termine del progetto si fornirà un report delle attività svolte.

Il dipartimento si impegna a veicolare il nome e il segno distintivo delle aziende coinvolte. In particolare, il nome e il segno distintivo saranno visibili con:

- Uno spazio dedicato nel sito istituzionale del Dipartimento Nesmos, *oppure*
- Con una Targhetta identificativa che faccia riferimento al progetto, *oppure*
- Con il logo nel programma degli eventi divulgativi correlati al progetto

La proposta di sponsorizzazione:

1. redatta in base al formato di cui all'allegato 1 deve essere presentata in forma scritta, firmata dal proprio rappresentante legale, accompagnata da fotocopia di un documento d'identità valido e dagli allegati di seguito indicate e poi trasmessa via PEC all'indirizzo nesmos@cert.uniroma1.it entro 30 giorni dalla pubblicazione del presente Avviso sul sito istituzionale dell'Università La Sapienza .....

2. deve indicare le caratteristiche dell'offerta relativa alla sponsorizzazione;

3. deve essere accompagnata da apposita autocertificazione attestante l'insussistenza di condizioni pregiudizievoli o limitative della capacità contrattuale dello sponsor ai sensi dell'art. 80 del d.lgs. n. 50 del 2016;

4. deve contenere, a pena d'esclusione, i seguenti elementi: dati giuridici e fiscali della ditta proponente; dati anagrafici e fiscali e carica ricoperta del legale rappresentante e dell'eventuale firmatario della proposta; sintetica illustrazione della proposta di sponsorizzazione ed ammontare della cifra impegnabile, termine e modalità di pagamento della stessa; la tipologia di sponsorizzazione per la quale viene avanzata l'offerta;

(v) deve contenere l'impegno dello sponsor ad assumersi tutte le responsabilità inerenti e gli adempimenti conseguenti all'esposizione del marchio;

(vi) dove essere altresì corredata dall'autocertificazione/dichiarazione sostitutiva di atto notorio e dalla presa visione e accettazione dell'informativa sulla protezione



delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali di cui al D. Lgs 196/2003 e al reg. UE 2016/679 art. 13 e ss.mm.ii..

Sono ammessi a presentare le proprie offerte di sponsorizzazione soggetti pubblici e privati per i quali non sussistano condizioni pregiudizievoli o limitative della capacità contrattuale ai sensi dell'art.80 del D. Lgs n.50/2016. In virtù della partecipazione alla presente procedura il Dipartimento è autorizzato a svolgere tutte le verifiche necessarie ad accertare presso le Autorità competenti la veridicità delle dichiarazioni rese dal Proponente ed in particolare di quelle concernenti il possesso dei requisiti di partecipazione. Saranno escluse offerte condizionate o espresse in modo indeterminato e incompleto.

Il Dipartimento garantisce la massima forma di riservatezza, in base alle disposizioni vigenti in materia di privacy ai sensi del D.Lgs. 196/2003 e del Regolamento Generale sulla Protezione dei Dati reg. UE 2016/679 per tutte le esigenze procedurali. Il Dipartimento potrà valutare e concedere, su richiesta degli sponsor, diverse forme di differenziazione dei benefit finalizzate ad assicurare un corretto bilanciamento tra le strategie commerciali dello sponsor e le esigenze del Dipartimento stesso.

Le proposte pervenute saranno prese in esame dal Dipartimento il quale negozierà con gli operatori economici prescelti, nel rispetto dell'art. 19 del D. Lgs. 50/2016, i termini, le modalità e le condizioni delle sponsorizzazioni, procedendo successivamente alla stipulazione di appositi contratti di sponsorizzazione.

Le proposte non sono da considerarsi vincolanti per il dipartimento che ne valuterà il grado di interesse, la compatibilità e la coerenza con le finalità del progetto e che si riserva, a proprio insindacabile giudizio, di non prendere in considerazione proposte che siano ritenute **inadeguate o incompatibili con il ruolo istituzionale o la finalità degli eventi ovvero con le finalità della** presente iniziativa, nonché, in caso di proposte concorrenti, di scegliere liberamente quella/e ritenuta/e migliore/i.

Eventuali chiarimenti in ordine al presente Avviso e alle modalità di presentazione delle proposte potranno essere richiesti all'indirizzo e-mail [nesmos@uniroma1.it](mailto:nesmos@uniroma1.it).

Responsabile del procedimento è la Dott.ssa Ildefonsa Trombetta ([ildefonsa.trombetta@uniroma1.it](mailto:ildefonsa.trombetta@uniroma1.it)).



## Allegato 1

### **Titolo del progetto:** *Sclerosi Multipla: “from bench to bedside”*

#### **Background:**

La sclerosi multipla (SM) è la più comune patologia demielinizzante del sistema nervoso centrale. Gli avanzamenti della ricerca negli ultimi decenni hanno permesso di caratterizzare i meccanismi disimmuni alla base dell'infiammazione cronica diretta contro il SNC, consentendo di ampliare l'armamentario terapeutico con farmaci disease-modifying con azione immuno-modulante o immuno-soppressiva. Non esiste tuttavia una *cura* che intervenga sui meccanismi eziologici della patologia, tuttora non completamente risolti. Si ritiene, infatti, che la SM abbia una eziologia multifattoriale, derivante dall'interazione tra un assetto genetico predisponente e numerosi fattori ambientali (vitamina D, infezione del virus di Epstein-Barr, fumo, obesità).

Gli studi di associazione *genome-wide* (GWAS) hanno mostrato che la SM ha una architettura poligenica, costituita da 233 polimorfismi implicati nelle funzioni delle cellule del sistema immunitario adattativo e innato, inclusa la microglia; molte altre varianti mostrano un'associazione più debole con lo sviluppo della malattia, ma possono ampliare le conoscenze sulle implicazioni funzionali del patrimonio genetico dell'ospite nella fisiopatologia della malattia (Patsopoulos, IMSGC, Science 2019).

I futuri GWAS, grazie alla dimensione crescente delle coorti osservate, all'inclusione di pazienti di diversa origine etnica e al progresso nelle tecnologie di genotipizzazione aiuteranno a catturare una visione più ampia della genetica alla base della eziologia della malattia (Goris et al, Lancet Neurol 2022).

Attualmente, si è ancora lontani dal collegare la genetica individuale alle manifestazioni cliniche, inclusa la progressione della malattia. Una strategia più integrativa consisterebbe nell'aggiungere agli assi fisiopatologici derivati da misure strumentali (come la risonanza magnetica del sistema nervoso centrale) e dai biomarcatori (come la catena leggera del neurofilamento) la valutazione del carico genetico individuale. In effetti, ogni paziente con SM è portatore di un modello di varianti genetiche associate alla malattia, su cui basare un profilo personale dei meccanismi specifici del gene, della cellula e del percorso patogenetico specifico.

Questo profilo individuale di malattia genetica potrebbe aiutare a dare priorità alle terapie attualmente disponibili per la SM, ovvero a scegliere il farmaco con la più alta probabilità di efficacia in ciascun paziente; inoltre, potrebbe aiutare nell'identificazione di nuovi bersagli terapeutici e nel riposizionamento di farmaci.

L'obiettivo del progetto, è quindi quello di tradurre le conoscenze sulla genetica della SM in stratificazione dei pazienti e trattamenti personalizzati (Fase A), ma ambisce anche a trasferire questi dati nella pratica clinica e nell'approccio al paziente (Fase B)



Nella **FASE A** del progetto, ci serviremo di una strumentazione innovativa, il sistema Emulate, utile a simulare una condizione fisiologica dell'organo in esame.

Sebbene le linee cellulari siano modelli molto utili per indagare i pathways molecolari, non riescono a ricreare la fisiologia di un organo specifico, specialmente quando è altamente complesso come il cervello; a volte, i modelli animali vengono utilizzati per aggirare questo problema, ma spesso la differenza di specie può implicare una risposta diversa al meccanismo fisiopatologico, non confrontabile con la risposta umana.

L'acquisto del sistema Emulate presenta molti vantaggi rispetto alla tecnica convenzionale di coltura di linee cellulari, in particolare:

- 1) contiene cinque tipi di cellule umane (neuroni, astrociti, periciti, microglia e cellule endoteliali microvascolari cerebrali) che consentono a questo sistema di mimare le caratteristiche funzionali e morfologiche del tessuto cerebrale;
- 2) il metodo di coltura non è statico, il chip è continuamente attraversato da un flusso di nutrienti che consentono alle cellule di crescere in un microambiente dinamico e di esibire un comportamento simile a quello in vivo; in particolare questa caratteristica può essere utile per "irrigare" il sistema con una soluzione contenente i farmaci da testare

Con questa metodologia si può quindi arrivare a testare farmaci in un sistema paziente-specifico che simuli il più possibile l'ambiente fisiologico e la complessità della struttura cerebrale.

Nella **FASE B**, il progetto si propone l'ideazione e implementazione di un percorso dedicato al paziente che si avvalga di un network multidisciplinare operante con un approccio integrato. La rete sarà composta da neurologi specializzati nella gestione della SM in stretta collaborazione con biologi e bioinformatici.

Parte integrante del progetto è la messa in atto di attività di formazione periodica, dirette dapprima alle figure coinvolte nel progetto e in seconda battuta ai pazienti, tramite incontri sulle tematiche riguardanti l'eziopatogenesi della SM e le implicazioni che questa ha nella terapia e in termini prognostici.

Una volta ottenuti i dati, il progetto prevede la creazione e attuazione di un percorso per il paziente, basato sulla divulgazione e revisione delle informazioni ottenute, in rapporto all'attività di malattia e fattori prognostici valutati, al fine di garantire un programma individualizzato e centrato sulle specifiche caratteristiche del paziente.

## **Piano sperimentale**

### **FASE A:**

#### **A 1.1: Profilazione individuale basata sull'assetto genetico**

tramite analisi bioinformatiche con dati genetici disponibili, ovvero genotipizzati con una serie di SNP a livello del genoma, successivamente abbinati alle varianti associate alla SM nell'ultimo GWAS, al fine di: calcolare i punteggi di rischio poligenico (PRS) del carico individuale di rischio di malattia; collegare gli SNP ai



geni, tenendo conto della rilevanza funzionale della variante (come gli effetti sull'espressione genica, lo splicing, la regolazione epigenetica).

#### **A 1.2: Costruzione e analisi del network molecolare individuale**

Costruzione di una rete molecolare specifica di geni associati alla malattia e valutazione dell'arricchimento nelle reti di funzioni biologiche specifiche delle cellule.

#### **A 1.3: Prioritizzazione di target e molecole sulla base del profilo individuale**

Prioritizzazione dei target molecolari sulla base di 'misure topologiche di rete' per evidenziare i farmaci in grado di modificare il decorso della malattia, nonché nuovi bersagli e molecole riutilizzabili per ulteriori test.

#### **A 1.4: Analisi di LCL di pazienti SM e controlli sani tramite il sistema brain-chip Emulate**

Questo approccio permette di approfondire diversi aspetti, difficili da analizzare con colture cellulari convenzionali, come lo studio delle caratteristiche della neuroinfiammazione, la misurazione del trasporto di farmaci attraverso una struttura che mima la barriera emato-encefalica, la valutazione dell'efficacia dei farmaci candidati. Per comprendere meglio il ruolo dell'EBV nella patogenesi della SM, una linea cellulare linfoblastoide (LCL), ottenuta dalla raccolta di cellule mononucleate di sangue periferico da pazienti con SM e da controlli sani e dall'infezione con il ceppo B95.8-EBV, verrà iniettata nel brain-chip system: in questo modo sarà possibile studiare le specifiche vie di neuroinfiammazione causate dai linfociti B infettati da EBV; inoltre, i chip contenenti le cellule dei pazienti SM saranno usati anche per testare specifici farmaci.

#### **A 1.5: Analisi con iPSC di pazienti SM tramite il sistema brain-chip Emulate**

Cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC) verranno iniettate in un chip vuoto, con la finalità di creare un modello neuropatologico personalizzato: applicando approcci PRS/Mendelvar basati sul background genetico delle iPSC, questo modello sarà finalizzato a testare specifici farmaci.

### **FASE B**

**Fase B 1.1: (mesi 1-6):** Selezione del personale necessario alla realizzazione del progetto (biologo e bioinformatico); attività di formazione del personale selezionato da parte di medici e ricercatori afferenti al Dipartimento

#### **Fase B 1.2: (mesi 6-12)**

1. Incontri preparatori multidisciplinari con le figure professionali coinvolte;
2. Preparazione del materiale divulgativo cartaceo e digitale per i pazienti

**Fase B 1.3 (mesi 12-24):** Implementazione e realizzazione del progetto, promozione dell'iniziativa e incontri con i pazienti, avvio dell'attività periodica. Nello specifico saranno previsti due incontri di divulgazione, rivolti ai pazienti afferenti al centro clinico ed ai loro familiari.



**Fase B 1.4:** completamento del progetto, raccolta del feed back dei pazienti sull'esperienza e valutazione di potenziali aree di miglioramento del percorso. Incontri post-evento tra le figure professionali coinvolte per ottimizzazione del percorso generale.

**Ripartizione dei costi del progetto e figure professionali necessarie alla realizzazione:**

FASE A:	Acquisto macchinario: 95.000 euro  Acquisto strumentazione accessoria e kit: 15.000 euro
FASE B.	Percorso di Formazione di Un biologo, nella eziopatogenesi della SM. o 1° anno: 15.000 euro o 2° anno: 15.000 euro  Percorso di Formazione di un bioinformatico, per l'utilizzo della strumentazione o 1° anno: 15.000 euro o 2° anno: 15.000 euro  - Un assistente amministrativo in grado di coordinare le attività cliniche all'interno del Centro e i rapporti con le altre figure del team multidisciplinare. o 1° anno: 20.000 euro o 2° anno: 20.000 euro  - Incontri divulgativi: o 10.000 euro  - Spese di segreteria e materiale di consumo:

DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE  
SALUTE MENTALE E ORGANI DI SENSO  
NESMOS



SAPIENZA  
UNIVERSITÀ DI ROMA

	o 5.000 euro
--	--------------