**DOTTORATO DI RICERCA IN BIOLOGIA CELLULARE E DELLO SVILUPPOProposta di progetto per Dottorato**

**Titolo della ricerca:**

"Studio delle basi molecolari dei processi fibrotici e infiammatori nell’epidermolisi bollosa distrofica: caratterizzazione di meccanismi patogenetici e identificazione di bersagli terapeutici”

**Supervisore(i)/Docente guida:**Dott.ssa Giovanna ZAMBRUNO

**Tutor interno al collegio:**Prof. Mauro GIORGI (mauro.giorgi@uniroma1.it)

**Struttura(e) ospitante(i):**Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS

**Summary della ricerca (fino 300 parole max)**

Le epidermolisi bollose ereditarie (EB) sono un gruppo clinicamente e geneticamente eterogeneo di malattie caratterizzate da fragilità mucocutanea e lesioni bollose trauma-indotte. Una delle forme più severe di EB, l’EB distrofica (EBD), si contraddistingue per la presenza di ferite croniche con infiammazione e fibrosi che condizionano il decorso della malattia e per cui non sono disponibili terapie efficaci. Le basi molecolari della fibrosi nella EBD includono il cross-talk tra più tipi cellulari ed interazioni complesse, solo in parte conosciute, tra molteplici pathway. Nostri risultati preliminari hanno evidenziato l’aumentata espressione della via di Notch e la deregolazione di diversi fattori epigenetici, in particolare micro- e long non-coding RNA, nei fibroblasti primari di pazienti EBD (FB-EBD) e indicano il loro coinvolgimento nei processi fibrotici. In questo progetto espanderemo la caratterizzazione molecolare e funzionale dei fattori pro-fibrotici nei FB-EBD e ne indagheremo anche il ruolo nei processi fibrotici/infiammatori in cheratinociti primari di pazienti (KC-EBD) e modelli di cute ricostituita in vitro. In parallelo, sulla base delle evidenze sperimentali sulla funzione anti-fibrotica degli inibitori delle fosfodiesterasi (i-PDE) in modelli in vivo e in vitro di patologie fibrotiche diverse dalla EBD, studieremo i livelli di espressione e l’attività delle PDE (e.g. PDE 4 e 5) e le concentrazioni intracellulari di cAMP e cGMP in KC- e FB-EBD e controlli sani, e modelli di cute ricostituita. Infine, verrà esaminato l’impatto di i-PDE sui principali marcatori di infiammazione/fibrosi, come la produzione di fattori solubili e di proteine della matrice, e su processi fibrogenici, tra cui la capacità dei fibroblasti attivati di contrarre una matrice di collagene. Questi studi contribuiranno ad identificare nuove vie di trasmissione del segnale e meccanismi molecolari coinvolti nei processi fibrotici e infiammatori della EBD, nonché possibili bersagli per futuri approcci terapeutici mirati a contrastare lo sviluppo e la progressione della fibrosi.

**Pertinent Publications of the proponent (last 5 years)**

1. Logli E, Marzuolo E, D'Agostino M, Conti LA, Lena AM, Diociaiuti A, Dellambra E, Has C, Cianfanelli V, Zambruno G, El Hachem M, Magenta A, Candi E, Condorelli AG: Proteasome-mediated degradation of keratins 7, 8, 17 and 18 by mutant KLHL24 in a foetal keratinocyte model: Novel insight in congenital skin defects and fragility of epidermolysis bullosa simplex with cardiomyopathy. Hum Mol Genet. 2021 Nov 5. doi: 10.1093/hmg/ddab318.
2. Has C, El Hachem M, Bučková H, Fischer P, Friedová M, Greco C, Nevoránková P, Salavastru C, Mellerio JE, Zambruno G, Bodemer C: Practical management of epidermolysis bullosa: consensus clinical position statement from the European Reference Network for Rare Skin Diseases. J Eur Acad Dermatol Venereol 2021; 35: 2349-2360.
3. Kiritsi D, Dieter K, Niebergall-Roth E, Fluhr S, Daniele C, Esterlechner J, Sadeghi S, Ballikaya S, Erdinger L, Schauer F, Gewert S, Laimer M, Bauer JW, Hovnanian A, Zambruno G, El Hachem M, Bourrat E, Papanikolaou M, Petrof G, Kitzmüller S, Ebens CL, Frank MH, Frank NY, Ganss C, Martinez AE, McGrath JA, Tolar J, Kluth MA: Clinical trial of ABCB5-positive mesenchymal stem cells for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. JCI Insight 2021; 6: e151922.
4. Condorelli AG, El Hachem M, Zambruno G, Nystrom A, Candi E, Castiglia D: Notch-ing up knowledge on molecular mechanisms of skin fibrosis: focus on the multifaceted Notch signalling pathway. J Biomed Sci 2021; 28: 36.
5. Castiglia D, Fortugno P, Condorelli AG, Barresi S, De Luca N, Pizzi S, Neri I, Graziano C, Trojan D, Ponzin D, Rossi S, Zambruno G, Tartaglia M: A novel phenotype of junctional epidermolysis bullosa with transient skin fragility and predominant ocular involvement responsive to human amniotic membrane eyedrops. Genes (Basel) 2021; 12: 716.
6. Rossi S, Castiglia D, Pisaneschi E, Diociaiuti A, Stracuzzi A, Cesario C, Mariani R, Floriddia G, Zambruno G, Boldrini R, Abeni D, Novelli A, Alaggio R, El Hachem M: Immunofluorescence mapping, electron microscopy and genetics in the diagnosis and sub-classification of inherited epidermolysis bullosa: a single-centre retrospective comparative study of 87 cases with long-term follow-up. J Eur Acad Dermatol Venereol 2021; 35: 1007-1016.
7. Has C, Bauer JW, Bodemer C, Bolling MC, Bruckner-Tuderman L, Diem A, Fine JD, Heagerty A, Hovnanian A, Marinkovich MP, Martinez AE, McGrath JA, Moss C, Murrell DF, Palisson F, Schwieger-Briel A, Sprecher E, Tamai K, Uitto J, Woodley DT, Zambruno G, Mellerio JE: Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. Br J Dermatol 2020; 183: 614-627.
8. Condorelli AG, Logli E, Cianfarani F, Teson M, Diociaiuti A, El Hachem M, Zambruno G, Castiglia D, Odorisio T: miR-145-5p regulates fibrotic features of recessive dystrophic epidermolysis bullosa skin fibroblasts. Br J Dermatol 2019; 181: 1017-1027.
9. Cianfarani F, De Domenico E, Nyström A, Mastroeni S, Abeni D, Baldini E, Ulisse S, Uva P, Bruckner-Tuderman L, Zambruno G, Castiglia D, Odorisio T: Decorin counteracts disease progression in mice with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Matrix Biol 2019; 81: 3-16.
10. Has C, Liu L, Bolling MC, Charlesworth AV, El Hachem M, Escámez MJ, Fuentes I, Büchel S, Hiremagalore R, Pohla-Gubo G, van den Akker PC, Wertheim-Tysarowska K, Zambruno G: Clinical practice guidelines for laboratory diagnosis of epidermolysis bullosa. Br J Dermatol 2020; 182: 574-592.
11. Condorelli AG, Dellambra E, Logli E, Zambruno G, Castiglia D: Epidermolysis bullosa-associated squamous cell carcinoma: from pathogenesis to therapeutic perspectives. Int J Mol Sci 2019; 20. pii: E5707.
12. Cianfarani F, Zambruno G, Castiglia D, Odorisio T: Pathomechanisms of altered wound healing in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Am J Pathol 2017; 187: 1445-1453.
13. Guerra L, Odorisio T, Zambruno G, Castiglia D: Stromal microenvironment in type VII collagen-deficient skin: The ground for squamous cell carcinoma development. Matrix Biol 2017; 63: 1-10.
14. Condorelli AG, Fortugno P, Cianfarani F, Proto V, Di Zenzo G, Didona B, Zambruno G, Castiglia D: Lack of K140 immunoreactivity in junctional epidermolysis bullosa skin and keratinocytes associates with misfolded laminin EGF-like (LE) motif 2 of the β3 short arm. Br J Dermatol 2018; 178: 1416-1422.

**References (other citations, if appropriate)**

1. Insel PA, Murray F, Yokoyama U, Romano S, Yun H, Brown L, Snead A, Lu D, Aroonsakool N: cAMP and Epac in the regulation of tissue fibrosis. Br J Pharmacol, 2012;166:447-56.
2. Maier C, Ramming A, Bergmann C, Weinkam R, Kittan N, Schett G, Distler JHW, Beyer C: Inhibition of phosphodiesterase 4 (PDE4) reduces dermal fibrosis by interfering with the release of interleukin-6 from M2 macrophages. Ann Rheum Dis, 2017;76:1133-1141.
3. Akasaka E, Kleiser S, Sengle G, Bruckner-Tuderman L, Nyström A: Diversity of Mechanisms Underlying Latent TGF-β Activation in Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa. J Invest Dermatol, 2021;141:1450-1460.e9.
4. Koschitzky M, Khattri S: Apremilast as a treatment for morphea: A case series. JAAD Case Rep, 2021;19:58-63.
5. Lu QK, Fan C, Xiang CG, Wu B, Lu HM, Feng CL, Yang XQ, Li H, Tang W: Inhibition of PDE4 by apremilast attenuates skin fibrosis through directly suppressing activation of M1 and T cells. Acta Pharmacol Sin, 2022;43:376-386.