

# **DOTTORATO DI RICERCA IN BIOLOGIA CELLULARE E DELLO SVILUPPO**

## **Proposta di progetto per Dottorato**

### **Titolo della ricerca:**

Valutazione preclinica della somministrazione intranasale di varianti proteiche di NGF ricombinante umano per il trattamento delle lesioni cerebrali traumatiche da impatto.

### **Supervisore(i)/Docente guida (includere E-mail):**

dott.ssa Marzia Soligo, [marzia.soligo@ift.cnr.it](mailto:marzia.soligo@ift.cnr.it)

### **Tutor interno al collegio (includere E-mail):**

prof. ssa Maria Egle De Stefano, [egle.destefano@uniroma1.it](mailto:egle.destefano@uniroma1.it)

### **Struttura(e) ospitante(i):**

Istituto di Farmacologia Traslazionale – Consiglio Nazionale delle Ricerche

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

Nei bambini, una grave lesione cerebrale traumatica (TBI) può compromettere le funzioni neurologiche con sequele lunghe e permanenti. Il trauma cranico si verifica con l'applicazione transitoria di una forza meccanica al cervello che danneggia le membrane cellulari, gli assoni e il sistema vascolare. Dopo la lesione meccanica primaria, eventi molecolari, biochimici e cellulari secondari causano ulteriori lesioni neuronali, gliali e vascolari (Moppett, 2007). Il fattore di crescita nervoso (NGF) è una neurotrofina coinvolta nello sviluppo e nella sopravvivenza di neuroni del sistema nervoso periferico (simpatici e sensoriali) e centrale (colinergici del prosencefalo basale). Diverse evidenze precliniche e cliniche indicano come l'NGF abbia un ruolo importante nel trauma cranico e la sua somministrazione intranasale al parenchima cerebrale è stata indicata come una possibile terapia efficace nel migliorare l'esito delle lesioni cerebrali traumatiche da impatto (TBI) (Sinson et al., 1995; Chiaretti et al., 2017). L'NGF maturo (mNGF) è prodotto a partire da due varianti di splicing principali che traducono rispettivamente per due proteine precursore funzionalmente attive, il proNGF-A ed il proNGF-B (Fahnestock et al., 2004b, 2004a). Dati recenti hanno messo in evidenza il diverso ruolo di tali varianti proteiche, sia *in vitro* che *in vivo* (Soligo et al., 2020a, 2020b). Il bilancio tra i livelli delle varianti di proNGF e di mNGF e gli eventi pato/fisiologici che ne derivano potrebbero essere un determinante chiave per l'omeostasi cerebrale. Questo progetto mira a esplorare il valore dell'NGF e dei suoi due precursori sia come bio-marcatore diagnostici e prognostici che come agenti terapeutici nel trattamento delle TBI. Lo studio sarà condotto utilizzando il modello murino che meglio ricalca le dinamiche del trauma da impatto (Mychasiuk et al., 2014) così da poter mimare le lesioni primarie e secondarie che si verificano in un bambino dopo TBI. Verrà effettuata un'analisi comportamentale e saranno utilizzate metodiche di microscopia confocale, biochimica e biologia molecolare al fine di valutare gli effetti

neuroriparativi delle varianti di NGF umano ricombinante prodotte nel laboratorio di afferenza.

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

M. Soligo, V. Protto, F. Florenzano, L. Bracci-Laudiero, F. De Benedetti, A. Chiaretti, L. Manni, The mature/pro nerve growth factor ratio is decreased in the brain of diabetic rats: Analysis by ELISA methods, *Brain Research*. 1624 (2015) 455–68.

B. Falsini, A. Chiaretti, D. Rizzo, M. Piccardi, A. Ruggiero, L. Manni, M. Soligo, A. Dickmann, M. Federici, A. Salerni, L. Timelli, G. Guglielmi, I. Lazzareschi, M. Caldarelli, L. Galli-Resta, C. Colosimo, R. Riccardi, Nerve growth factor improves visual loss in childhood optic gliomas: a randomized, double-blind, phase II clinical trial, *Brain*. 139 (2016) 404–14.

E. Stener-Victorin, M. Maliqueo, M. Soligo, V. Protto, L. Manni, E. Jerlhag, M. Kokosar, A. Sazonova, C.J. Behre, M. Lind, C. Ohlsson, K. Højlund, A. Benrick, Changes in HbA1c and circulating and adipose tissue androgen levels in overweight-obese women with polycystic ovary syndrome in response to electroacupuncture, *Obesity Science & Practice*. 2 (2016) 426–435.

A. Benrick, M. Kokosar, M. Hu, M. Larsson, M. Maliqueo, R.R. Marcondes, M. Soligo, V. Protto, E. Jerlhag, A. Sazonova, C.J. Behre, K. Højlund, P. Thorén, E. Stener-Victorin, Autonomic nervous system activation mediates the increase in whole-body glucose uptake in response to electroacupuncture, *FASEB J*. 31 (2017) 3288–3297.

A. Chiaretti, G. Conti, B. Falsini, D. Buonsenso, M. Crasti, L. Manni, M. Soligo, C. Fantacci, O. Genovese, M.L. Calcagni, D. Di Giuda, M.V. Mattoli, F. Cocciolillo, P. Ferrara, A. Ruggiero, S. Staccioli, G.S. Colafati, R. Riccardi, Intranasal Nerve Growth Factor administration improves cerebral functions in a child with severe traumatic brain injury: A case report, *Brain Injury*. 31 (2017) 1538–1547.

G. Minnone, M. Soligo, I. Caiello, G. Prencipe, L. Manni, D.P. Marafon, S. Magni-Manzoni, A. Manzo, F. Benedetti, L. Bracci-Laudiero, ProNGF-p75NTR axis plays a proinflammatory role in inflamed joints: a novel pathogenic mechanism in chronic arthritis, *RMD Open*. 3 (2017) e000441.

M. Soligo, S. Piccinin, V. Protto, F. Gelfo, M.E. De Stefano, F. Florenzano, E. Berretta, L. Petrosini, R. Nistico, L. Manni, Recovery of hippocampal functions and modulation of muscarinic response by electroacupuncture in young diabetic rats, *Scientific Reports*. 7 (2017) 9077.

S. Fiorito, J. Russier, A. Salemme, M. Soligo, L. Manni, E. Krasnowska, S. Bonnamy, E. Flahaut, A. Serafino, G.I. Togna, L.N.J.L. Marlier, A.R. Togna, Switching on microglia with electro-conductive multi walled carbon nanotubes, *Carbon*. 129 (2018) 572–584.

M.L. Rocco, M. Soligo, L. Manni, L. Aloe, Nerve Growth Factor: Early Studies and Recent Clinical Trials, *Curr Neuropharmacol*. 16 (2018) 1455–1465.

S. Marinelli, V. Vacca, F. Angelis, L. Pieroni, T. Orsini, C. Parisi, M. Soligo, V. Protto, L. Manni, R. Guerrieri, F. Pavone, Innovative mouse model mimicking human-like features of spinal cord injury: efficacy of Docosahexaenoic acid on acute and chronic phases, *Scientific Reports*. 9 (2019) 8883.

V. Protto, M. Soligo, M.E. De Stefano, S. Farioli-Vecchioli, L. Marlier, R. Nistico, L. Manni, Electroacupuncture in rats normalizes the diabetes-induced alterations in the septo-hippocampal cholinergic system, *Hippocampus*. (2019).

M. Soligo, M. Albin, F.L. Bertoli, V. Marzano, V. Protto, L. Bracci-Laudiero, G. Minnone, F. De Benedetti, A. Chiaretti, E. Mantuano, L. Manni, Different responses of PC12 cells to different pro-nerve growth factor protein variants, *Neurochem Int*. (2019)

104498.

M.G. Mauro, M. Soligo, G. Gibson, L. Manni, C. Nardini, The greater inflammatory pathway—high clinical potential by innovative predictive, preventive, and personalized medical approach, *EPMA Journal*. 11 (2020) 1–16.

R. Piovesana, A. Faroni, M. Taggi, A. Matera, M. Soligo, R. Canipari, L. Manni, A.J. Reid, A.M. Tata, Muscarinic receptors modulate Nerve Growth Factor production in rat Schwann-like adipose-derived stem cells and in Schwann cells, *Sci Rep*. 10 (2020) 7159.

L. Manni, P. Tieri, M. Soligo, A contribution to the hypothesis of nicotinic challenge as therapeutic option for COVID-19 patients, *Qeios*. (2020).

M. Soligo, V. Protto, A. Chiaretti, S. Piccinin, M.E. De Stefano, R. Nisticò, L. Bracci-Laudiero, L. Manni, Effects of intranasally-delivered pro-nerve growth factors on the septo-hippocampal system in healthy and diabetic rats, *Neuropharmacology*. 176 (2020) 108223.

M. Soligo, A. Chiaretti, E. Leotta, E. Lardone, C. Boschelle, E. Mantuano, L. Veneziano, L. Manni, Construction and preliminary characterization of human recombinant proNGF-A variant, *Neurochemistry International*. 140 (2020) 104812.

P. Stolfi, L. Manni, M. Soligo, D. Vergni, P. Tieri, Designing a Network Proximity-Based Drug Repurposing Strategy for COVID-19, *Front. Cell Dev. Biol*. 8 (2020).

## References (other citations, if appropriate)

Fahnestock M, Yu G, Coughlin MD (2004a) ProNGF: a neurotrophic or an apoptotic molecule? *Prog Brain Res* 146:101–110.

Fahnestock M, Yu G, Michalski B, Mathew S, Colquhoun A, Ross GM, Coughlin MD (2004b) The nerve growth factor precursor proNGF exhibits neurotrophic activity but is less active than mature nerve growth factor. *J Neurochem* 89:581–592.

Moppett IK (2007) Traumatic brain injury: assessment, resuscitation and early management. *Br J Anaesth* 99:18–31.

Mychasiuk, A. (2014) A novel model of mild traumatic brain injury for juvenile rats. *J Vis Exp*, 8: (94):51820.

Sinson G, Voddi M, McIntosh TK (1995) Nerve growth factor administration attenuates cognitive but not neurobehavioral motor dysfunction or hippocampal cell loss following fluid-percussion brain injury in rats. *J Neurochem* 65:2209–2216.