

PNRR-POC-2023-12377609 Early Drug Discovery to identify novel inhibitors of Prenylcysteine oxidase 1 (PCYOX1), a novel target in cardiology and oncology

Responsabile scientifico: Dr. Gioacchin Iannolo

Ente Finanziatore: Ministero della Salute

Avviso: Avviso pubblico per la presentazione e selezione di progetti di ricerca da finanziare nell'ambito del PNRR sulle seguenti tematiche: 1. Proof of concept (PoC) 2. Tumori rari (TR) 3. Malattie Rare (MR) 4. Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali: a. Innovazione in campo diagnostico b. Innovazione in campo terapeutico 5. Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali: a. Fattori di rischio e prevenzione b. Eziopatogenesi e meccanismi di malattia – nell'ambito del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza, Missione 6 – Componente 2 – Investimento 2.1 Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del SSN, finanziato dall'Unione europea – NextGenerationEU

Costo complessivo del progetto: 1.020.280 euro

Costi ISMETT: 200.000 euro

Contributo del Ministero: 200.000 euro

Soggetto capofila: IRCCS Istituto Europeo di Oncologia

Durata: 24 mesi

Inizio attività: 30 agosto 2024

Background

La prenilcisteina ossidasi 1 (PCYOX1) è una molecola scarsamente studiata; dai pochi studi effettuati sembrerebbe svolgere un ruolo cruciale nella patogenesi delle malattie cardiovascolari, metaboliche e oncologiche. La carenza di tale enzima in modelli murini inclini alla aterosclerosi è stata associata ad una minore vulnerabilità delle lesioni e a ridotti livelli di lipidi plasmatici e infiammazione. I livelli di PCYOX1 espressi nel tessuto adiposo sono fondamentali per l'adipogenesi. Inoltre, la delezione del gene correlato alla sintesi di PCYOX1 riduce le proprietà metastatiche delle cellule tumorali della mammella triplo-negative e determina una riduzione della crescita tumorale e della formazione di metastasi in vivo.



**Finanziato
dall'Unione europea**
NextGenerationEU



Italia domani
PIANO NAZIONALE
DI RIPRESA E RESILIENZA

Innovazione e impatto

La maggior parte degli studi nella ricerca biomedica si focalizza su un numero relativamente piccolo di geni, sui quali si continuano ad accumulare conoscenze meccaniche e funzionali. Il presente studio si propone di analizzare finemente il ruolo e le interazioni molecolari di PCYOX1. Grazie a un partenariato multidisciplinare e con approccio strutturale, meccanico e funzionale, ci si propone di convalidare PCYOX1 come bersaglio importante nelle malattie cardiovascolari ed estendere lo studio del suo ruolo all'oncologia e alle malattie metaboliche, nella convinzione che l'inibizione di PCYOX1 potrebbe rappresentare una strategia promettente nel trattamento delle malattie correlate all'aterosclerosi, comprese le malattie metaboliche e il cancro.

Obiettivi dello studio

Il progetto si propone di identificare, con diversi approcci, molecole che possano essere dirette contro PCYOX1. I risultati dell'analisi computazionale effettuata sui modelli disponibili della proteina e dagli studi strutturali permetteranno di "disegnare" gruppi di molecole da testare in vitro. Una ulteriore ottimizzazione strutturale dei composti più promettenti e l'analisi dell'efficacia dimostrata in vitro permetterà di meglio comprendere il ruolo farmacologico per successivi approcci terapeutici. Parallelamente, verrà approfondita la conoscenza della biologia di PCYOX1 attraverso: definizione precisa del ruolo del dominio catalitico dell'enzima nelle sue molteplici funzioni biologiche, per finalizzare la strategia principale per la scoperta di farmaci (inibizione dell'enzima rispetto ad altri approcci); esplorazione dei modelli cellulari e animali con strumenti genetici e farmacologici per ricavare molecole promettenti da incanalare nella pipeline di potenziali terapie farmacologiche.

Pubblicazioni/Risultati raggiunti

Attività in corso.



Finanziato
dall'Unione europea
NextGenerationEU



Ministero della Salute



Italia domani
PIANO NAZIONALE
DI RIPRESA E RESILIENZA