



Ministero dell'Università e della Ricerca

Direzione generale della ricerca

FONDO INTEGRATIVO SPECIALE PER LA RICERCA (FISR)

FONDO INTEGRATIVO SPECIALE PER LA RICERCA (FISR)

CODICE PROGETTO	FISR2020IP_04910
AREA	Life Sciences
TITOLO DEL PROGETTO	L'inibizione di PIN1 nell'infezione da SARS-CoV-2.
ACRONIMO	PINCOV
SOGGETTI PROPONENTI	Università degli Studi di TRIESTE
IMPORTO AGEVOLAZIONE	43.801,76 €
BREVE DESCRIZIONE	<p>Durante l'infezione da SARS-CoV-2, numerose interazioni tra fattori virali e fattori dell'ospite concorrono a determinare l'efficienza dell'infezione e la gravità del decorso della malattia associata. Queste interazioni, che coinvolgono molteplici processi cellulari, sono controllate da cambiamenti molecolari che avvengono nelle cellule dell'ospite e che dipendono in parte da modificazioni post-traduzionali (PTM) dei fattori coinvolti (Fung and Liu, Annu. Rev. Microbiol. 2019). In questo contesto un ruolo chiave è giocato dai cambi conformazionali di specifiche proteine prodotti dall'isomerizzazione cis-trans di proline da parte di una classe di enzimi chiamata prolil-isomerasi. Tra questi, PIN1 è l'unica isomerasi fosfo-specifica in grado di isomerizzare residui di prolina preceduti da una serina o treonina quando questi sono fosforilati. L'ipotesi alla base del progetto è che la prolil-isomerasi PIN1, possa modulare la funzione di proteine cellulari fondamentali per le diverse fasi del processo infettivo di SARS-CoV-2. Molti studi hanno dimostrato che l'attività di PIN1 è necessaria per regolare diverse fasi del ciclo vitale del virus dell'epatite C (Yun-Sook Lim et al., J. Virol 2016) e B (Nishi et al., Front. Cell Dev. Biol. 2020), del virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (Manganaro et al., Nat Med 2010, Hai Hou et al., Gene 2015) e del coronavirus felino (Tanaka et al., Antiviral Res. 2016). Alla luce di queste premesse gli obiettivi del progetto sono:</p> <ul style="list-style-type: none"> i) Determinare il ruolo di Pin1 quale fattore rilevante per la replicazione e propagazione del virus SARS-CoV-2 in cellule ospiti. ii) Verificare se l'inibizione farmacologica di PIN1 possa interferire con il processo infettivo e replicativo virale e/o ridurre le complicanze

	sistemiche (es. sindrome da rilascio di citochine) che caratterizzano i pazienti più gravi.
RISULTATI RAGGIUNTI	<p>RISULTATI TECNICI raggiunti: Il progetto ha portato alla generazione di modelli cellulari ad hoc per la ricerca farmacologica mirata all'inibizione della replicazione e propagazione del virus Sars-CoV-2</p> <p>RISULTATI SCIENTIFICI raggiunti: Il progetto ha portato all'identificazione dell'enzima Pin1 come bersaglio molecolare per l'inibizione della replicazione e propagazione del virus Sars-CoV-2 in cellule ospiti. Il progetto ha portato all'identificazione di un farmaco già approvato per l'uso clinico (acido retinoico all-trans ATRA), con attività inibitoria nei confronti della replicazione del virus Sars-CoV-2 e privo di effetti significativi sulla vitalità cellulare.</p> <p>CRITICITA' affrontate: Rispetto al piano esecutivo, l'allestimento di colture di organoidi ha rappresentato una importante criticità dovuta al perdurare delle difficoltà nell'approvvigionamento di specifici materiali, causate dalla Pandemia SARS-CoV-2, che ha reso necessaria l'ottimizzazione di nuove procedure sperimentali.</p>
IMPATTI	I risultati ottenuti in vitro costituiscono la base per la successiva fase di verifica, mediante modelli preclinici, dell'efficacia di trattamenti basati sull'inibizione di Pin1, sia in monoterapia che in combinazione con altri trattamenti mirati alla riduzione delle complicità sistemiche (es. sindrome da rilascio di citochine) che caratterizzano i pazienti più gravi. Si può prevedere che i risultati di tali sperimentazioni possano avere notevole impatto in termini socio-economici.