



**POLITECNICO**  
MILANO 1863

## **Innovativi dispositivi multiorgano per patologie a carico del cervello**

La ricercatrice Carmen Giordano riceve altri 2 grant, pari ad un valore di € 280.000 € per i suoi studi sull'asse microbiota-intestino-cervello

**Link per scaricare immagini: <https://we.tl/t-V18xsRSCqU>**

*Milano, 15 giugno 2020* – Si chiamano **DIANA** e **PEGASO**, nomi mitologici entrambi “figli” di MINERVA (ERC 2016), i due nuovi progetti finanziati rispettivamente dal recente bando Proof-of Concept dell'ERC (European Research Council) e dal bando italiano MIUR FARE, dedicato ai vincitori di progetti ERC. I due progetti permetteranno a Carmen Giordano, professore associato presso il Politecnico di Milano, di approfondire ulteriormente l'insieme di connessioni che legano la flora batterica (microbiota) intestinale ed il funzionamento del nostro cervello, e di **sviluppare un innovativo dispositivo tecnologico multiorgano che studierà nuove strategie terapeutiche per patologie a carico del cervello**, consentendo lo **sviluppo di nuovi farmaci** in modo più mirato.

Nei prossimi decenni si prevede un notevole incremento nel numero di pazienti affetti da patologie cerebrali come la malattia di **Alzheimer** o il morbo di **Parkinson**. Un punto critico è che lo sviluppo di nuovi farmaci richiede un processo che dura globalmente 10-15 anni ed investimenti pari a circa 1-3 miliardi di euro a fronte di un altissimo tasso di fallimento, che è oltre il 95% per la sola malattia di Alzheimer. I modelli disponibili, per effettuare la validazione biologica, non sono adeguatamente predittivi del reale comportamento del nuovo farmaco quando somministrato ai pazienti. È per lavorare in questa direzione che la ricercatrice Carmen Giordano ha ricevuto due ulteriori finanziamenti, pari ad un valore totale di 280.000 €, per due progetti che sono l'evoluzione applicativa del loro predecessore MINERVA.

**DIANA** (Organ-on-a-chip Drug screenIng device to tArget braiN diseAse) realizzerà e validerà in ambito industriale Chip4D Brain, una **piattaforma organ-on-a-chip d'avanguardia** che integra in un unico sistema in vitro la barriera emato-encefalica ed il cervello. E' costituita da due dispositivi tecnologici miniaturizzati, progettati con una tecnologia d'avanguardia nota appunto come “organ-on-a-chip” che consente di riprodurre funzionalità complesse di organi su sistemi della dimensione di un vetrino da microscopio. Grazie a questa tecnologia sarà possibile **simulare in DIANA la barriera ematoencefalica che protegge il nostro cervello** da aggressione di molecole ed agenti esterni ed il cervello. Ogni sistema ospita modelli cellulari complessi che cercano di riprodurre alcune delle caratteristiche fondamentali dei sistemi di riferimento come ad esempio la tridimensionalità e la presenza contemporanea di diversi tipi di cellule.

La missione di DIANA è ampia: con il suo dispositivo vuole essere la base per lo sviluppo di nuova generazione di dispositivi innovativi multiorgano nell'ambito dello studio di **nuove strategie terapeutiche per patologie a carico del cervello**. “Questa è una sfida importante quanto necessaria” afferma Carmen Giordano, “poiché nel caso di patologie a carico del cervello, la presenza della barriera emato-encefalica, che protegge naturalmente il nostro cervello dall'ingresso non controllato di molecole ed agenti biologici, associata alla complessità del tessuto cerebrale stesso, rende gli attuali modelli in vitro scarsamente predittivi del reale comportamento del farmaco una volta nell'organismo”.

E' una missione non semplice da realizzare e per la quale è necessario mettere in campo molte competenze: per tale motivo è stato strutturato ex novo un consorzio e un team ad hoc tra il Politecnico di Milano, che è l'istituto ospitante del progetto, e Neuro-Zone srl, un partner industriale specializzato in ricerca e sviluppo per farmaci nell'ambito delle malattie del cervello.

Il progetto **PEGASO** mira a sviluppare la prima **piattaforma personalizzata body-on-chip** per raccogliere dati utili per la selezione del profilo genetico dei pazienti più idonei per le sperimentazioni cliniche di nuovi farmaci, migliorare l'efficacia, ridurre gli effetti collaterali, diminuire la percentuale di insuccesso durante i test clinici, con un notevole impatto benefico sociale ed economico. Analogamente al progetto MINERVA, la piattaforma è costituita da dispositivi tecnologici di tipo “organ-on-a-chip”, ma si arricchisce di un dispositivo che simula il fegato, essenziale nel metabolismo dei farmaci ed ospiterà esclusivamente modelli cellulari ottenuti dallo stesso paziente, così da riprodurne le caratteristiche metaboliche e genetiche specifiche, generando una piattaforma definibile come “patient-on-a-chip”.

Il progetto amplia così il potenziale applicativo di MINERVA al settore della **medicina personalizzata**. Nasce infatti dall'assunto che il background genetico di ciascun individuo può influenzare la risposta individuale al farmaco e modulare effetti collaterali indesiderati. Una singola variazione in un gene chiave coinvolto nel metabolismo del farmaco può influenzarne l'efficacia, col rischio di gravi effetti collaterali per particolari gruppi di pazienti.

L'obiettivo finale sarà la validazione preliminare della piattaforma PEGASO con un farmaco per la malattia di Alzheimer, in due scenari clinicamente rilevanti di pazienti con e senza variazioni genetiche note per influenzare la reale efficacia del farmaco in vivo.

Per entrambi i progetti è fondamentale la consolidata collaborazione con Diego Albani, neuroscienziato dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS di Milano, per le conoscenze specifiche nella farmacologia delle malattie neurodegenerative già valorizzate in MINERVA.

**Info:** <http://www.minerva.polimi.it/>

Il progetto DIANA ha ricevuto finanziamenti dal Consiglio europeo della ricerca (CER) nell'ambito del programma di ricerca e innovazione Orizzonte 2020 dell'UE, nell'ambito della convenzione di sovvenzione n. 899431.

Il progetto PEGASO è finanziato dal Ministero dell'Università e della Ricerca nell'ambito dell'intervento “FARE Ricerca in Italia (framework per l'attrazione e il rafforzamento delle eccellenze per la ricerca in Italia)” - seconda edizione, codice progetto R18WWPCXLY.

## **Innovative multiple-organ devices for brain diseases**

Researcher Carmen Giordano received 2 more grants totalling €280,000 for her work on the microbiota-gut-brain axis

*Milan, 15th June 2020* – They are called **DIANA** and **PEGASO**, the mythological ‘children’ of MINERVA (ERC 2016), the two projects, funded respectively under the recent Proof-of-Concept call of the ERC (European Research Council) and the Italian call MIUR FARE, the latter dedicated to the awardees of ERC projects. The two projects will allow Carmen Giordano, associate professor at Politecnico di Milano, to further investigate the set of connections that link the intestinal microflora (gut microbiota) and the functioning of our brain and to **develop an innovative multi-organ-on-a-chip technological tool that will study new therapeutic strategies for brain diseases**, allowing the increasingly targeted **development of new drugs**.

A significant increase is expected in the number of patients suffering from brain pathologies such as **Alzheimer’s** or **Parkinson’s disease** in the next few decades. One critical point is that the development of new drugs requires a process that lasts 10-15 years overall and investments of about 1-3 billion euros in light of a very high failure rate, which is more than 95% for Alzheimer’s disease alone. The models available for performing biological validation are not adequately predictive of the actual behaviour of the new drugs when administered to patients. Carmen Giordano received two additional grants to work on this aspect, equalling a total of €280,000 for two projects that are an advancement in applying their predecessor MINERVA.

**DIANA** (Organ-on-a-chip Drug screenIng device to tArget braiN diseAse) will develop and validate Chip4D Brain, a **state-of-the-art organ-on-a-chip tool** that integrates the blood-brain barrier and the brain into a single in vitro system in an industrial setting. It consists of two miniaturised technological devices designed with a cutting-edge technology called ‘organ-on-a-chip’ that allows the reproduction of complex organ functions in systems the size of a microscope slide. This technology allow **using DIANA to simulate the blood-brain barrier that protects our brain** from molecules and agents outside the brain. Each system houses complex cellular models aimed at reproducing some of the fundamental characteristics of reference systems such as three-dimensionality and the simultaneous presence of different cell types.

DIANA's mission is broad: this device seeks to be the basis for the development of a new generation of innovative multiple-organ devices as part of the study of **new therapeutic strategies for brain diseases**. 'This challenge is as important as it is necessary', says Carmen Giordano, 'because with brain diseases the presence of the blood-brain barrier that naturally protects our brain from the uncontrolled entrance of molecules and biological agents, associated with the complexity of the brain tissue, makes the current in vitro models poorly predictive of the drugs' actual behaviour in the body'.

This is a complicated mission requiring many skills to implement, so a completely new consortium and an ad hoc team was created between the Politecnico di Milano, the institute hosting the project, and Neuro-Zone S.r.l., an industrial partner specialising in the research and development of drugs related to brain diseases.

The **PEGASO** project aims to develop the first **personalised body-on-a-chip platform** to collect data useful in selecting the genetic profile of the most suitable patients for clinical trials of new drugs, improving their efficacy, reducing side effects and decreasing the failure rate during clinical trials, providing a significant social and economic benefit. As with the MINERVA project, the platform consists of technological devices of the 'organ-on-a-chip' type enhanced by a device that simulates the liver, an essential organ in metabolising drugs, and will host only cellular models obtained from the same patient so as to reproduce that patient's specific metabolic and genetic characteristics, generating a platform that can be called a 'patient-on-a-chip'.

The project thus expands MINERVA's application potential in the field of **personalised medicine**. Indeed, it stems from the assumption that each patient's genetic background can influence the individual response to the drug and moderate unwanted side effects. A single variation in a key gene involved in the metabolism of the medicine can influence its efficacy, risking serious side effects for particular groups of patients.

The final goal is the preliminary validation of the PEGASO platform with a drug for Alzheimer's disease in two clinically relevant scenarios of patients with and without genetic variations known to influence the actual efficacy of the drug in vivo.

For both the projects, the consolidated collaboration with Diego Albani, a neuroscientist with the Mario Negri Pharmacological Research Institute IRCCS of Milan, is essential, in particular because it allow acquiring specific knowledge about the pharmacology of neurodegenerative diseases already enhanced in MINERVA project.

**Info:** (<http://www.minerva.polimi.it/>)

The project DIANA has received funding from the European Research Council (ERC) under the EU's Horizon 2020 research and innovation programme, under Grant Agreement No. 899431.

The project PEGASO is funded by the Italian Ministry of University and Research under the action "FARE Ricerca in Italia: Framework per l'attrazione e il rafforzamento delle eccellenze per la Ricerca in Italia"- second edition, project code R18WWPCXLY.