

## ***Single domain antibodies as diagnostic and therapeutic tools for Alzheimer's disease.***

***Ricercatore: Roberta Cascella***

---

### ***Breve scheda divulgativa del Progetto di ricerca:***

La malattia di Alzheimer è la più diffusa patologia neurodegenerativa che colpisce oltre 50 milioni di persone in tutto il mondo, in particolare la popolazione anziana. Il progressivo invecchiamento demografico e la conseguente crescita del numero di malati la rende uno dei principali problemi socio-sanitari dei paesi occidentali, con un enorme impatto medico, economico e sociale. L'Alzheimer è caratterizzato da gravi disordini cognitivi, progressiva perdita della memoria, declino del linguaggio, profonde alterazioni del comportamento e della personalità. Sebbene il meccanismo patogenetico che ne determina l'insorgenza non sia ancora completamente noto, la degenerazione neuronale è attualmente associata alla presenza di placche extracellulari composte da aggregati della proteina  $\beta$  amiloide ( $A\beta$ ), nonché dai grovigli neurofibrillari intracellulari formati dalla proteina tau in specifici tessuti cerebrali. Le evidenze sperimentali degli ultimi decenni suggeriscono che gli oligomeri piccoli e solubili generati dalla proteina  $A\beta$ , piuttosto che le fibrille mature, sono i principali agenti responsabili della neurotossicità. L'isolamento e la caratterizzazione di questi oligomeri è molto impegnativo perché sono transitori, eterogenei e poco concentrati. Gli anticorpi (Abs) rappresentano un versatile e potente strumento grazie alla loro elevata specificità e affinità di legame. Pertanto, negli ultimi decenni sono stati compiuti sforzi importanti per sviluppare Abs che riconoscano selettivamente gli oligomeri nei campioni biologici dei pazienti affetti da Alzheimer. Recentemente, gli Abs a dominio singolo (sdAbs o nanoanticorpi) sono stati proposti come strumento promettente per la diagnosi precoce e la terapia dell'Alzheimer. I sdAbs sono composti solo da un dominio variabile della catena pesante e, rispetto agli anticorpi tradizionali, mantengono elevata sensibilità per il target, ma hanno bassa tossicità e potenziale immunogenico ridotto. L'obiettivo del progetto è quello di sviluppare un nuovo test immunodiagnostico per la diagnosi precoce dell'Alzheimer, utilizzando sdAbs per rilevare gli aggregati neurotossici di  $A\beta$  nel liquido cerebrospinale dei pazienti e correlare le loro strutture chimiche ai diversi quadri clinici. Il primo obiettivo è quello di eseguire uno screening *in vitro* di differenti sdAb, selezionando l'anticorpo con la migliore capacità di legame agli oligomeri di  $A\beta$ , mediante tecniche immunologiche e di microscopia ad alta risoluzione. Il secondo obiettivo è selezionare *in vivo* la capacità dei sdAbs di rilevare le diverse specie di  $A\beta$  in neuroni derivati da cellule staminali pluripotenti di pazienti. Infine, il terzo obiettivo è rilevare gli aggregati di  $A\beta$  nel liquido cerebrospinale dei pazienti. Crediamo fermamente che il nostro studio genererà nuove opportunità per la diagnosi precoce e la terapia dell'AD attraverso il rilevamento e la quantificazione accurata degli oligomeri tossici di  $A\beta$  nei fluidi corporei.

### ***Breve biografia personale:***

Roberta Cascella si è laureata nel 2008 con il massimo dei voti in Biotecnologie Mediche presso l'Università degli Studi di Firenze. Ha conseguito nel 2012 il Dottorato di Ricerca in Biochimica e Biologia Applicata presso il Dipartimento di Biochimica dell'Università degli Studi di Firenze. Durante il Dottorato la sua attività di ricerca si è concentrata sullo studio dell'effetto citotossico di oligomeri proteici nelle malattie da deposizione proteica, come il morbo di Alzheimer (AD), il morbo di Parkinson (PD) e la sclerosi laterale amiotrofica (SLA). Nel 2016 ha conseguito la Specializzazione in Biochimica Clinica presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi Roma Tor Vergata. È stata borsista e assegnista di ricerca presso l'Università degli Studi di Firenze e nel marzo del 2020 è diventata Ricercatore (RTD-A) in Biochimica (SSD BIO/10) presso l'Università degli Studi di Firenze. Nel 2018 ha conseguito l'abilitazione scientifica nazionale a Professore Associato (Settore: 05/E1, Fascia: 2) presso il Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca. Ad oggi ha più di 40 pubblicazioni internazionali ed ha partecipato come oratore a molteplici congressi nazionali ed internazionali. I suoi principali interessi scientifici riguardano lo studio della relazione fra la struttura e la tossicità degli aggregati proteici coinvolti nelle malattie neurodegenerative e l'analisi dei meccanismi di degradazione di questi aggregati, con l'obiettivo di identificare nuovi approcci terapeutici.