**Efficacia terapeutica di nuovi farmaci epigenetici e
strategie combinate nei sarcomi di Ewing**

**Tutor: Prof.ssa Patrizia Nanni**

**Progetto di ricerca**

Il sarcoma di Ewing (ES), pur essendo un tumore raro, è tra i più comuni tumori primitivi dell’osso, a prevalente insorgenza in età pediatrica o nell’adolescenza. Già alla diagnosi può manifestarsi con alto grado di malignità o malattia metastatica. Gli approcci terapeutici combinati, basati su chirurgia, radioterapia, chemioterapia neoadiuvante e adiuvante ad alte dosi hanno migliorato la prognosi portando la sopravvivenza a 5 anni al 70% in caso di malattia localizzata. Tuttavia, nelle forme più aggressive, o in caso di malattia metastatica all’esordio, la sopravvivenza non supera il 40%. Inoltre, i farmaci chemioterapici presentano spesso pesanti effetti collaterali, anche a lungo termine, per i giovani pazienti. Questi motivi rendono necessario identificare nuove opzioni terapeutiche basate su terapie bersaglio specifiche o farmaci che presentino minori effetti collaterali.

Gli studi molecolari hanno evidenziato che i sarcomi di Ewing, pur essendo caratterizzati dalla traslocazione EWS-FLI1 come maggiore evento di patogenesi, presentano una elevata stabilità genomica. Pertanto, attualmente si stanno indagando meccanismi post-trascrizionali ed epigenetici come maggiori regolatori della malignità di questa neoplasia e quindi come potenziali bersagli terapeutici. Fattori che cooperano alla malignità possono essere l’espressione di CD99 e il complesso dei fattori che compongono il sistema IGF (Insulin-like growth factor).

Il primo scopo di questo progetto sarà studiare il ruolo di un membro del sistema IGF, in particolare Insulin-like Growth Factor 2 mRNA binding protein 3 (IGF2BP3). L’iperespressione di questa proteina che lega l’RNA sembra infatti avere un ruolo nel favorire la crescita e la malignità tumorale e nella risposta ai farmaci. Verrà quindi studiata in vivo la tumorigenicità e la malignità di diversi modelli di sarcoma di Ewing, linee cellulari e Patient Derived Xenograft (PDX) con diversa espressione di IGF2BP3. Verrà inoltre valutata la relazione tra espressione di IGF2BP3 e risposta alla chemioterapia standard.

Il secondo scopo sarà quello di valutare l’efficacia antitumorale di nuovi farmaci mirati in grado di interferire con IGF2BP3 in combinazione o meno con la chemioterapia. Un gruppo di molecole interessanti sono gli inibitori delle proteine BET (superfamiglia che comprende BRD2, BRD3, BRD4, BRDT) che regolano la trascrizione a livello epigenetico perché legano i residui acetilati sulle code istoniche inducendo lo stato di cromatina aperta e fungendo da scaffold per il reclutamento del complesso trascrizionale e della RNA polimerasi. Gli inibitori delle proteine BET (come, ad esempio, il JQ1) legano in maniera competitiva queste proteine impedendone il legame ai residui acetilati e quindi bloccando la trascrizione. Nel cancro, ad esempio, questi agenti sono stati trovati bloccare l'espressione dell’oncogene MYC e anche l'espressione di IGF2BP3. Pertanto, verrà valutata l’efficacia antitumorale di questo gruppo di molecole nel sarcoma di Ewing in combinazione o meno con i chemioterapici standard.

**PIANO DELLE ATTIVITÀ DELL’ASSEGNISTA**

Il destinatario dell’assegno svolgerà, sotto la diretta supervisione del tutor, le attività sperimentali *in vivo* e la successiva fase di elaborazione dei dati, con acquisizione di autonomia nella fase di disegno, esecuzione ed analisi degli esperimenti. L’assegnista si occuperà di tutte le attività sperimentali inerenti al progetto sia *in vivo* che *ex vivo*, sia di tipo cellulare che molecolare. La formazione dell’assegnista sarà arricchita dalla partecipazione attiva alle riunioni organizzative di laboratorio e alle sessioni di discussione dei dati relativi ai progetti di ricerca, nonché dalla partecipazione a congressi sia per comunicare i propri dati che per assistere a comunicazioni su argomenti di oncologia ed immunologia con lo scopo di ampliare le conoscenze scientifiche e tecniche.