*Modulo richiesta borsa*

|  |  |
| --- | --- |
| **TUTOR** | **Prof.ssa Francesca Fornari** |

|  |  |
| --- | --- |
| **TITOLO DEL PROGETTO** | |
| **Studio del ruolo di microRNA HCC-specifici e del microbioma nella risposta al trattamento con lenvatinib in modelli preclinici di epatocarcinoma** | |
| **DESCRIZIONE DEL PROGETTO** |  |
| **Stato dell’Arte e Razionale**  L’epatocarcinoma (HCC) rappresenta il principale tumore primario del fegato e la terza causa di mortalità per tumore nel mondo. L’HCC insorge nell’80% dei casi su fegato cirrotico ed i principali fattori di rischio sono le infezioni causate dai virus dell’epatite B e C (HBV e HCV), l’abuso di alcool e la steatosi epatica associata sindrome metabolica (MAFLD). A causa della diffusione sempre maggiore dell’obesità a livello globale, la MAFLD rappresenta il fattore eziologico in più rapida crescita nei paesi sviluppati e in via di sviluppo. L’elevata mortalità di questo tumore è associata a diversi fattori tra cui: una diagnosi spesso tardiva, la presenza di recidiva epatica nel 70% dei casi sottoposti a chirurgia e la mancanza di biomarcatori circolanti in grado di stratificare i pazienti verso la migliore strategia terapeutica. Il tipo di opzione terapeutica per pazienti con HCC dipende dallo stadio in cui viene diagnosticato il tumore. In caso di diagnosi precoce, le possibili opzioni terapeutiche comprendono la resezione chirurgica, il trapianto di fegato e l’ablazione percutanea. In caso di diagnosi ad uno stadio intermedio, la terapia di elezione per l’HCC è rappresentata dalla chemioembolizzazione transarteriosa. In caso di diagnosi tardiva, i trattamenti di prima linea sono l’immunoterapia e i farmaci a bersaglio molecolare sorafenib e lenvatinib. Negli ultimi dieci anni, la comunità scientifica ha assistito ad una vera e propria rivoluzione nell’ambito del trattamento di pazienti con HCC in stadio avanzato. Infatti, l’avvento dell’immunoterapia ha rappresentato un punto di svolta per la gestione di questi pazienti, portando ad una risposta terapeutica prolungata nel tempo in un maggior numero di pazienti. I pazienti non elegibili al trattamento con gli inibitori dei checkpoint immunitari sono attualmente sottoposti al trattamento con i farmaci a bersaglio molecolare sorafenib e lenvatinib. Quest’ultimo si è dimostrato più efficace del sorafenib nella pratica clinica e sarà oggetto di questo progetto al fine di individuare i meccanismi coinvolti nell’insorgenza di resistenza e di proporre innovative terapie combinate.  I microRNA (miRNA) sono piccoli RNA endogeni responsabili della regolazione di numerose funzioni fisiopatologiche. Il coinvolgimento di miRNA HCC-specifici nella progressione tumorale e nella resistenza farmacologica è stato ampiamente dimostrato. La caratterizzazione dei meccanismi molecolari sottostanti il fenomeno di resistenza ad uno specifico trattamento terapeutico è di fondamentale importanza per lo sviluppo di nuovi bersagli terapeutici per il trattamento dell’HCC. L’efficacia e la non tossicità di trattamenti sistemici a base di molecole miRNA mimetiche o antagoniste è comprovata da numerosi studi in vivo e da un trial clinico in pazienti con infezione da HCV, mentre diversi trial clinici in ambito oncologico sono ad oggi in corso.  L’alterazione del microbioma in pazienti con HCC è stata riportata in diversi studi ed il suo coinvolgimento durante il processo di carcinogenesi è stato dimostrato in modelli animali di NAFLD-HCC. Inoltre, dati di letteratura riportano il coinvolgimento del microbioma nella risposta all’immunoterapia sia in casistiche umane di HCC che in modelli preclinici murini.  **Obiettivi**  Questo studio si pone l’obiettivo di investigare in modelli di HCC *in vitro* ed *in vivo* l’effetto di terapie combinate basate su microRNA HCC-specifici o su ceppi probiotici in combinazione con il farmaco a bersaglio molecolare lenvatinib. In particolare, verranno utilizzate sia linee cellulari di HCC geneticamente modificate per l’overespressione di uno specifico miR, che linee cellulari resistenti al lenvatinib al fine di studiare i meccanismi coinvolti nel processo di resistenza al lenvatinib. Inoltre, verrà utilizzato un modello di ratto trattato chimicamente per l’induzione di HCC (DEN-HCC) sottoposto a trattamenti combinati con ceppi probiotici specifici e oligonucleotidi antagonisti dei microRNA.  **Risultati attesi**  Questo progetto di ricerca consentirà di testare innovative strategie terapeutiche combinate basate sulla modulazione di specifici microRNA e ceppi batterici in associazione con lenvatinib per il trattamento di pazienti con HCC in stadio avanzato. Permetterà inoltre di identificare i meccanismi molecolari sottostanti la regolazione di microRNA HCC-associati nella risposta al lenvatinib, come la regolazione dell’angiogenesi, in modelli in vitro e di valutare possibili metaboliti microbiota-associati coinvolti nella resistenza al farmaco grazie all’impiego del modello in vivo. | |
| **DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ DEL BORSISTA** |  |
| L’assegnatario/a di borsa di studio valuterà tramite saggi di vitalità e di apoptosi l’effetto di un ceppo probiotico e del relativo mezzo di coltura (postbiotico) nella risposta antitumorale e nella sensibilizzazione al trattamento con lenvatinib in linee cellulari di HCC ed in linee cellulari resistenti al lenvatinib. Il borsista valuterà tramite analisi di Real Time PCR e di Western Blot l’effetto antitumorale della terapia combinata probiotico-lenvatinib su tessuti derivati dal modello di ratto DEN-HCC. Verranno inoltre valutati i metaboliti microbiota-associati coinvolti nel processo di farmaco resistenza.  Per quanto concerne l’effetto di microRNA HCC-specifici nella risposta al lenvatinib, il borsista si occuperà della validazione di ipotetici geni bersaglio identificati tramite analisi bioinformatica con una particolare attenzione al processo di angiogenesi (analisi di Real Time PCR, Western blot, saggi di proliferazione, vitalità e apoptosi, e formazione di microtubuli in cellule HUVEC) e saggi con vettori reporter. I dati ottenuti in vitro verranno validati su tessuti provenienti da modelli animali e da pazienti con HCC.  Le attività verranno svolte presso il centro di ricerca universitario CRBA presso l’IRCCS Policlinico di S.Orsola che rappresenta un ambiente multidisciplinare e con tecnologie all’avanguardia particolarmente adatto per la formazione di giovani ricercatori. Il borsista sarà costantemente supervisionato/a dal tutor e dai dottorandi del gruppo di ricerca. | |