



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

DIPARTIMENTO
DI SCIENZE MEDICHE
E CHIRURGICHE

Modulo richiesta borsa di studio per attività di ricerca post-laurea

TUTOR

Pier-Luigi Lollini

TITOLO DEL PROGETTO

Strategie terapeutiche combinate contro HER2 e il metabolismo dei lipidi in un modello preclinico di progressione di carcinoma mammario HER2-positivo

DESCRIZIONE DEL PROGETTO DI RICERCA

Il 20-30% di tutti i tumori alla mammella presenta amplificazione dell'oncogene HER2, che si associa ad una prognosi sfavorevole, legata principalmente ad elevata tendenza alla metastatizzazione. L'impiego di terapie mirate basate su anticorpi monoclonali anti-HER2 ha migliorato notevolmente la prognosi di questo sottotipo tumorale; tuttavia, una parte delle pazienti sviluppa resistenza acquisita al trattamento, causata principalmente dall'elevata eterogeneità di questi tumori e dalla progressiva perdita di espressione del recettore HER2.

La riprogrammazione del metabolismo cellulare ricopre un ruolo chiave nel sostenere la crescita e la sopravvivenza delle cellule tumorali. In particolar modo, studi recenti hanno dimostrato che la segnalazione di HER2 è associata all'attivazione aberrante di specifiche vie metaboliche, tra cui la biosintesi dei lipidi, che contribuiscono alla crescita incontrollata e alla resistenza ai trattamenti nel carcinoma mammario HER2-positivo. Per questo motivo, è in corso la valutazione di inibitori del pathway lipidico per migliorare l'efficacia di terapie approvate per il trattamento del carcinoma mammario HER2-positivo.

Lo scopo del presente progetto è di approfondire il potenziale terapeutico dell'inibizione della biosintesi lipidica in modelli preclinici di progressione di carcinoma mammario HER2-positivo. In particolare, verrà valutato l'effetto combinato di farmaci ipocolesterolemizzanti, come le statine, terapie anti-HER2 e farmaci epigenetici, tra cui bromodomain (BET) inibitori, per verificare se il targeting simultaneo del metabolismo dei lipidi, della segnalazione di HER2 e di meccanismi epigenetici possa rappresentare una strategia per migliorare la risposta terapeutica delle sole terapie anti-HER2.



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

DIPARTIMENTO
DI SCIENZE MEDICHE
E CHIRURGICHE

DESCRIZIONE DELLE ATTIVITA' DEL BORSISTA

L'attività del borsista includerà:

- Colture in vitro di cellule tumorali umane e murine;
- Trattamento di linee cellulari con molecole ipolipemizzanti, agenti anti-HER2 e farmaci epigenetici, singolarmente e in combinazione;
- Valutazione della proliferazione e vitalità cellulari in presenza o meno di trattamento farmacologico mediante saggi funzionali e valutazione della modulazione del ciclo cellulare e apoptosi tramite citofluorimetria;
- Studio dell'espressione e della modulazione di proteine e geni coinvolti nella segnalazione di HER2, tramite tecniche di biologia molecolare e/o cellulare (Western Blot, immunofluorescenza);
- Esperimenti di sensibilità tumorale a terapie combinate in vivo, mediante uso di modelli murini immunocompetenti;
- Raccolta ed elaborazione dei dati e stesura di articoli scientifici destinati alle riviste del settore e divulgazione.

SEDE PREVALENTE ATTIVITÀ DI RICERCA

Sede di Cancerologia del DIMEC Viale Filopanti, 22 - 40126 Bologna

Commissione proposta (3 commissari + 1 supplente)

Pier-Luigi Lollini, Università di Bologna

Laura Scalambra, Università di Bologna

Annalisa Astolfi, Università di Bologna

Lorena Landuzzi, Istituto Rizzoli (supplente)

TITOLO DEL PROGETTO

Strategie terapeutiche combinate contro HER2 e il metabolismo dei lipidi in un modello preclinico di progressione di carcinoma mammario HER2-positivo

DESCRIZIONE DEL PROGETTO DI RICERCA

Il 20-30% di tutti i tumori alla mammella presenta amplificazione dell'oncogene HER2, che si associa ad una prognosi sfavorevole, legata principalmente ad elevata tendenza alla metastatizzazione. L'impiego di terapie mirate basate su anticorpi monoclonali anti-HER2 ha migliorato notevolmente la prognosi di questo sottotipo tumorale; tuttavia, una parte delle pazienti sviluppa resistenza acquisita al trattamento, causata principalmente dall'elevata eterogeneità di questi tumori e dalla progressiva perdita di espressione del recettore HER2.

La riprogrammazione del metabolismo cellulare ricopre un ruolo chiave nel sostenere la crescita e la sopravvivenza delle cellule tumorali. In particolar modo, studi recenti hanno dimostrato che la segnalazione di HER2 è associata all'attivazione aberrante di specifiche vie metaboliche, tra cui la biosintesi dei lipidi, che contribuiscono alla crescita incontrollata e alla resistenza ai trattamenti nel carcinoma mammario HER2-positivo. Per questo motivo, è in corso la valutazione di inibitori del pathway lipidico per migliorare l'efficacia di terapie approvate per il trattamento del carcinoma mammario HER2-positivo.

Lo scopo del presente progetto è di approfondire il potenziale terapeutico dell'inibizione della biosintesi lipidica in modelli preclinici di progressione di carcinoma mammario HER2-positivo. In particolare, verrà valutato l'effetto combinato di farmaci ipocolesterolemizzanti, come le statine, terapie anti-HER2 e farmaci epigenetici, tra cui *bromodomain* (BET) inibitori, per verificare se il targeting simultaneo del metabolismo dei lipidi, della segnalazione di HER2 e di meccanismi epigenetici possa rappresentare una strategia per migliorare la risposta terapeutica delle sole terapie anti-HER2.

DESCRIZIONE DELLE ATTIVITA' DEL BORSISTA

L'attività del borsista includerà:

- Colture in vitro di cellule tumorali umane e murine;
- Trattamento di linee cellulari con molecole ipolipemizzanti, agenti anti-HER2 e farmaci epigenetici, singolarmente e in combinazione;
- Valutazione della proliferazione e vitalità cellulari in presenza o meno di trattamento farmacologico mediante saggi funzionali e valutazione della modulazione del ciclo cellulare e apoptosi tramite citofluorimetria;
- Studio dell'espressione e della modulazione di proteine e geni coinvolti nella segnalazione di HER2, tramite tecniche di biologia molecolare e/o cellulare (Western Blot, immunofluorescenza);
- Esperimenti di sensibilità tumorale a terapie combinate in vivo, mediante uso di modelli murini immunocompetenti;
- Raccolta ed elaborazione dei dati e stesura di articoli scientifici destinati alle riviste del settore e divulgazione.