



Richiesta per borsa di studio da attivare ai sensi di quanto disposto dal D.M. n. 1061 del 10/08/2021

Il sottoscritto Gerry Melino, professore ordinario di Biochimica, afferente al Dipartimento di Medicina Sperimentale, Interno 6686 email melino@uniroma2.it

CHIEDE

l'attivazione di una borsa di studio di dottorato ai sensi di quanto disposto dal D.M. n. 1061 del 10/08/2021. A tal fine comunica quanto segue:

La borsa sarà attivata sul seguente corso di dottorato accreditato per il XXXVII ciclo: Dottorato in Biochimica e Biologia Molecolare

Area per la quale si presenta la richiesta (selezionare solo una delle due):

- Innovazione
- X Green

Tipologia di cofinanziamento (pari ad euro 8000 una tantum):

- X Nome dell'Ente finanziatore pubblico o privato:

Consiglio Nazionale delle Ricerche-Istituto di Farmacologia Traslazionale IFT-CNR

Persona di Riferimento: Dott. Angelo Peschiaroli

Telefono: 06 72596927

Email: angelo.peschiaroli@cnr.it

- Fondi di ricerca dipartimentali

Progetto di Ricerca

Descrizione del Progetto:

Gli impatti del cambiamento climatico sulla salute umana rappresentano un serio pericolo per la salute delle popolazioni di tutto il mondo. Si prevede che tra il 2030 e il 2050, circa 250.000 decessi all'anno siano la diretta conseguenza degli effetti del cambiamento climatico. L'insorgenza di alcune patologie umane, tra cui il cancro, è strettamente legata ai cambiamenti climatici. L'inquinamento atmosferico, l'esposizione a radiazioni ultraviolette e alle tossine industriali sono le principali cause dell'aumento dell'insorgenza di alcuni tumori. Il Carcinoma a Cellule Squamose (SCC) è un cancro altamente maligno la cui eziologia è strettamente associata all'esposizione a diversi agenti ambientali come i raggi ultravioletti, i carcinogeni industriali (catrami e oli che derivano dal carbone, arsenico) e le radiazioni ionizzanti. A livello clinico, i tumori SCC mancano di una terapia efficace e le opzioni terapeutiche includono la radioterapia e la chemioterapia in combinazione con la chirurgia. Recentemente, terapie biologiche mirate contro oncogeni (anti-EGFR, Cetuximab) o inibitori dei checkpoint immunologici (anti-PD-1,



pembrolizumab, e anti-PD-L1, atezolizumab) hanno ampliato le opzioni terapeutiche. Tuttavia, queste strategie non hanno portato ad un aumento significativo del tasso di sopravvivenza e fenomeni di resistenza alla chemioterapia o immunoterapia sono tra le principali cause dell'elevata mortalità di questi tumori. E' evidente quindi che l'individuazione di nuovi circuiti regolatori della risposta chemioterapica e immunoterapica permetterebbe un utilizzo mirato delle diverse strategie terapeutiche. Tale ottimizzazione terapeutica consentirà non solo la riduzione dell'impatto economico delle terapie anti-neoplastiche al sistema sanitario nazionale (la cura dei pazienti oncologici ha un costo di circa 20 miliardi annuo), ma anche una riduzione del loro impatto ambientale, in quanto la produzione, lo smaltimento e l'utilizzo dei medicinali, tra cui i chemioterapici, sono tra le principali fonti di emissione di CO₂ e del cambiamento dell'ecosistema (vedi anche la sezione dedicata all'attinenza del progetto all'area indicata). Il presente progetto di dottorato si inquadra in questo contesto in quanto si prefigge di definire un nuovo circuito molecolare in grado di ottimizzare l'utilizzo degli agenti chemioterapici e modulare la risposta immunologica. Nel dettaglio, questo progetto di dottorato studierà la regolazione e il ruolo del trasportatore di membrana ABCC1 nella risposta chemioterapica e immunoterapica nei tumori SCC. Gli obiettivi principali del progetto sono: i) definire i dettagli molecolari della regolazione dell'espressione di ABCC1 in risposta agli agenti genotossici (raggi UV e arsenico); ii) analizzare il ruolo di ABCC1 nel modulare lo stato infiammatorio dei tumori SCC; iii) definire ABCC1 come nuovo bersaglio molecolare in grado di modulare la chemiosensibilità e la risposta a farmaci immunostimolanti. Questi obiettivi saranno perseguiti utilizzando diversi approcci sperimentali che includono modelli cellulari in vitro, modelli animali, tecniche di editing genico ed analisi bioinformatiche. Le nuove conoscenze che saranno acquisite da questo studio contribuiranno ad una migliore stratificazione del paziente che si ripercuoterà potenzialmente su una terapia più mirata, con un notevole riduzione dell'impatto economico, sociale ed ambientale.

Obiettivi formativi:

In questo progetto di dottorato il candidato acquisirà nozioni di Biologia Cellulare e Molecolare, Genetica e Bioinformatica. In particolare, il candidato svilupperà modelli cellulari di cellule di SCC geneticamente modificate e acquisirà competenze delle tecniche di trapianto cellulare singenico e di manipolazione di modelli murini di cancerogenesi squamosa. Nel corso del dottorato il candidato inoltre svilupperà la capacità i) di esporre in Inglese i propri risultati in seminari organizzati nell'ambito della Scuola di Dottorato; ii) di preparare Figure e testi in Inglese per eventuali pubblicazioni su riviste peer-review indicizzate su Scopus, come richiesto per l'ottenimento del titolo.

Attinenza del progetto all'area indicata

Circa il 4 % delle emissioni nette di CO₂ proviene da attività connesse all'assistenza sanitaria. Tale percentuale fa sì che l'assistenza sanitaria e le attività correlate contribuiscano considerevolmente al cambiamento climatico, in una misura maggiore rispetto al trasporto aereo o marittimo. Tra i settori dell'assistenza sanitaria che maggiormente producono emissioni nocive e promuovono il cambiamento dell'ambiente naturale è quello della produzione, smaltimento e utilizzo dei medicinali, tra cui i chemioterapici. Diversi studi hanno infatti individuato tracce di agenti chemioterapici in campioni prelevati da fiumi e acque marine. Inoltre, l'esposizione ad alcuni farmaci antitumorali (etoposide, cisplatino, 5-fluorouracil e imatinib) determina un aumento significativo del danno al DNA e una diminuzione del potenziale riproduttivo di alcune specie marine. Appare evidente quindi che un utilizzo mirato e razionale della terapia chemioterapica porterebbe non solo ad un notevole risparmio economico per il sistema sanitario nazionale (la cura dei pazienti oncologici ha un costo di circa 20 miliardi annuo), ma anche un migliore impatto ambientale. In questo contesto, il nostro progetto di ricerca cercherà di



delineare e caratterizzare un nuovo circuito che possa aumentare la risposta citotossica agli agenti chemioterapici e modulare la risposta alla immunoterapia.

Attività previste:

Durante il progetto di Dottorato, il candidato genererà diversi modelli cellulari per studiare l'impatto di ABCC1 nella risposta genotossica in cellule di SCC. Eseguirà esperimenti di "gain or loss of function" e utilizzerà diversi approcci sperimentali per studiare la chemioresistenza in vitro. Oltre a queste tecniche di base di biologia cellulare il candidato svilupperà competenze avanzate nella manipolazione di modelli murini di cancerogenesi squamosa. In particolare, il candidato caratterizzerà la cancerogenesi indotta da DMBA/TPA in un modello murino geneticamente delecto di ABCC1 (in collaborazione con il Prof. Jens Pahnke, University of Oslo). Il candidato avrà inoltre accesso, dopo opportuno addestramento, a tutti gli strumenti dell'unità (microscopi confocali, Incucyte Live Cell Imaging system, ecc...). Le analisi bioinformatiche dei geni regolati da ABCC1 nei tumori SCC saranno possibili grazie alla collaborazione con il gruppo del Dott. Maurizio Fanciulli (IFO-IRE IRCSS Istituto Tumori Regina Elena).

Risultati attesi:

I risultati che si otterranno da questi studi avranno un impatto rilevante sulla oncologia clinica e sulla strategia terapeutica per il trattamento del paziente oncologico. In particolare, lo studio si prefigge di contribuire alla conoscenza dei meccanismi che regolano il processo di trasformazione neoplastica e la risposta chemioterapica. Nel complesso le nuove conoscenze che saranno acquisite da questo studio contribuiranno ad una migliore stratificazione del paziente che si ripercuoterà potenzialmente su una terapia più mirata, con un notevole riduzione dell'impatto economico, sociale ed ambientale.

Azienda pubblica o privata coinvolta nazionale o straniera in cui si prevede di far svolgere il periodo obbligatorio da 6 a 12 mesi previsto dal Decreto Ministeriale:

IRCCS Istituto dei Tumori Regina Elena

Istituto di studio e ricerca estero dove svolgere il periodo (facoltativo) di un minimo di sei (6) mesi a un massimo di dodici (12) mesi: University of Oslo, Prof. Jens Pahnke

Firma