



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
- Green

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

- Nome dell'Ente finanziatore pubblico o privato:
Associazione Differenziamento e Morte Cellulare ADMC
Persona di Riferimento: Prof. Gerry Melino
Telefono: 06 72596886
Email: melino@uniroma2.it

- Fondi di ricerca dipartimentali

Progetto di Ricerca

Descrizione del Progetto:

Il carcinoma renale è la settima neoplasia al mondo per numero di diagnosi, con un'incidenza che si è assestata a più di 430.000 nuovi casi nel mondo nel 2020 e che ha portato a morte circa 180.000 pazienti nel medesimo anno. Nei casi in cui la malattia si manifesti clinicamente, la sintomatologia è caratterizzata da una triade classica con ematuria, dolore al fianco e massa palpabile. Tuttavia, il suo decorso clinico è frequentemente asintomatico fino ad una diagnosi accidentale. La tendenza a dare pochi segni di sé rende il tumore renale una malattia insidiosa che si presenta sovente in fase avanzata, quando la sola terapia chirurgica non è sufficiente a controllarla.

L'approccio terapeutico contempla la chirurgia nella maggioranza dei casi ed è risolutiva nel caso delle piccole masse renali che non abbiano ancora interessato i grandi vasi. Tuttavia, non esistono algoritmi accurati che predicano con sicurezza una recidiva tumorale né terapie adiuvanti in grado di ridurle, rendendo necessari follow-up a vita.

Un terzo dei pazienti mostra metastasi loco-regionali o a distanza già alla diagnosi iniziale. L'approccio terapeutico contempla una terapia chirurgica citoriduttrice anche nei casi di malattia avanzata, a cui segue generalmente una terapia medica. La terapia farmacologica del tumore renale metastatico ha



subito notevoli avanzamenti nel corso degli ultimi vent'anni grazie ad una migliore caratterizzazione molecolare della malattia.

Il carcinoma renale si presenta principalmente in tre varianti istologiche di diversa incidenza: il carcinoma renale a cellule chiare (ccRCC), variante più diffusa (83-88% dei casi), il carcinoma renale papillare (pRCC) ed il carcinoma renale cromofobo (chRCC). L'insorgenza del ccRCC è legata alla mutazione nel gene di Von-Hippel Lindau (VHL) che porta ad un accumulo della proteina indotta dall'ipossia (HIF) e ad un innesco di meccanismi che favoriscono la creazione di nuovi vasi che aumentino l'apporto di ossigeno e nutrienti al tumore. Tra le proteine coinvolte nello sviluppo della nuova rete vasale, il fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF) ed il suo recettore (VEGFR), sono stati tra i primi target molecolari ad essere utilizzati in terapia e nel caso del tumore renale hanno portato a significativi miglioramenti nella prognosi dei pazienti, migliorando spesso la sopravvivenza, sebbene non in maniera ottimale. Nel corso degli anni numerosi inibitori di VEGF/VEGFR sono stati testati ed approvati per il trattamento del paziente metastatico (Bevacizumab, Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Axitinib), ma l'espansione delle conoscenze dei processi molecolari coinvolti nello sviluppo della neoplasia hanno permesso l'introduzione di numerosi altri farmaci potenzialmente efficaci come gli inibitori della proteina mTOR (Everolimus, Temsirolimus), del recettore c-MET (Cabozantinib) e più recentemente degli inibitori dei checkpoint immunologici (anti PD-1 o PD-L1 ed anti CTLA-4).

La disponibilità di terapie potenzialmente efficaci ha tuttavia un contrappasso clinico: non esistono ad oggi schemi o algoritmi predittivi per la selezione del farmaco che possa ottenere il beneficio maggiore nel singolo paziente (circa il 20% dei pazienti naïve sarà refrattario ad almeno uno dei farmaci disponibili, perdendo tempo prezioso).

Il progetto che proponiamo si colloca esattamente in questo nodo clinico fondamentale: la crescente disponibilità delle tecnologie -Omics (genomica, trascrittomica, proteomica) permette di analizzare in maniera globale l'assetto genetico nonché quello proteico di una neoplasia. Le analisi Omics basano la loro validità sull'utilizzo di algoritmi bioinformatici che permettono di definire firme molecolari, correlate a dati clinici, presenti in un sistema biologico. Un esempio di queste firme è la "tobacco signature" ovvero la presenza di un pattern caratteristico di mutazioni genomiche che si associano all'abitudine al tabacco e che si riscontrano a livello genomico e proteomico in campioni tumorali di pazienti, indipendentemente dall'origine della neoplasia.

Firme molecolari di questo genere possono essere utilizzate anche come biomarcatori di risposta alla terapia, specialmente in quadri complicati come quello del tumore renale dove la decisione iniziale sulla terapia medica da impiegare è lasciata ancora all'arbitrio dell'oncologo medico accompagnata in misura minore ad una scelta supportata da dati scientifici.

Nel progetto che presentiamo, le analisi Omics saranno condotte su campioni di tumore renale prelevati a fresco entro pochi minuti dalla rimozione della neoplasia dal paziente. Il materiale prelevato, accompagnato anche da tessuto sano adiacente (normalmente rimosso per ottenere la radicalità chirurgica) sarà analizzato per mutazioni al genoma, espressione genica e proteica. In parte sarà anche avviata la produzione di organocolture 3D (organoidi), la cui pratica è ormai consolidata specialmente nel campo delle neoplasie renali. Le organocolture rappresenteranno una piattaforma ideale per testare l'efficacia *in vitro* dei farmaci che potrebbero essere impiegati nella terapia del singolo paziente, e permetteranno di integrare i dati -Omics all'effettiva efficacia del farmaco, massimizzandone l'effetto terapeutico ed andando ad individuare firme molecolari che suggeriscano quale terapia medica sia la più adatta nel singolo caso.

Questo studio rappresenterebbe un importante proof-of-principle di medicina traslazionale applicata alla scelta terapeutica personalizzata in casi di tumore renale avanzato.

Obiettivi formativi:

Gli obiettivi formativi contemplati in questo progetto di dottorato sono molteplici e riassunti di seguito per campo di applicazione.



Biologia Molecolare e Bioinformatica

Il candidato sarà avviato all'acquisizione di conoscenze scientifiche avanzate nel campo delle Omics (in particolare trascrittomica e proteomica) e svilupperà capacità bioinformatiche che gli permetteranno un'autonoma analisi dei dati ottenuti dalle singole tecnologie, imparando ad elaborare visivamente i risultati nell'ottica di renderli fruibili in un contesto clinico. Accanto allo sviluppo di queste competenze, il candidato parteciperà allo sviluppo di una piattaforma che renda agevole la raccolta dei dati clinici associati ai casi che saranno arruolati nello studio.

Biologia cellulare

Il candidato imparerà ad avviare e gestire organocolture da tumori renali e ad effettuare screening di farmaci per valutarne gli effetti *in vitro*.

Medicina traslazionale

Il candidato sarà immerso in un network clinico e dovrà interfacciarsi con numerose sfaccettature della ricerca clinica, in particolare cooperando con la chirurgia, l'anatomia patologica e l'oncologia, per la raccolta dei dati clinici dei pazienti ed il loro follow-up.

Produzione scientifica e divulgazione

Nel corso del suo dottorato il candidato svilupperà la capacità di esporre fluentemente i propri risultati per mezzo di seminari organizzati all'interno del proprio gruppo di ricerca e nell'ambito della Scuola di Dottorato. Sarà anche chiamato a partecipare alle attività di scambio scientifico con i Partner internazionali coinvolti nello studio. I risultati complessivi dello studio saranno altresì pubblicati su riviste peer-review indicizzate su Scopus, come richiesto per l'ottenimento del titolo.

Attività previste:

Durante lo svolgimento del progetto, al candidato sarà richiesto di acquisire nozioni di base di biologia molecolare nonché di biologia cellulare, unitamente allo sviluppo di competenze avanzate che permettano di instaurare organocolture 3D dai campioni tumorali ottenuti. Al candidato sarà dato libero accesso, dopo opportuno addestramento, a tutti gli strumenti dell'unità (microscopi confocali, Incucyte Live Cell Imaging system, ecc...) permettendogli di sviluppare indipendenza e maturità scientifica. Inoltre, il candidato dovrà sviluppare abilità bioinformatiche avanzate per la gestione dei dati Omics, con l'aiuto di gruppi che collaborano già con il nostro gruppo di ricerca (Università della Tuscia e IRCCS Istituto Tumori Regina Elena). Aldilà delle competenze richieste dal progetto, il candidato dovrà sapersi integrare nell'esistente network clinico per il raccoglimento dei dati e dei tessuti tumorali ed interfacciarsi con i partner internazionali coinvolti nella produzione dei dati Omics.

Attinenza del progetto all'area indicata:

L'approccio scientifico utilizzato in questo progetto di dottorato è volto allo sviluppo di una piattaforma integrata di dati Omics, dati clinici e test *in vitro* volta a selezionare il farmaco più idoneo da somministrare ad un paziente affetto da tumore renale in stadio avanzato. Considerando che il costo dei farmaci utilizzati correntemente nella terapia del tumore renale è estremamente elevato (dai 3.000 agli 8.000 euro per mese di terapia per singolo paziente, a seconda del farmaco scelto), l'ottimizzazione della sua scelta porterebbe ad un notevole risparmio economico per il sistema sanitario, in relazione anche all'abbattimento dei costi indiretti dovuti alle cure che si renderebbero necessarie qualora la malattia progredisce in un regime terapeutico inefficace.

Risultati attesi:

Il presente progetto, che si integra in un network internazionale già esistente, produrrà notevoli avanzamenti in campo di medicina traslazionale e medicina personalizzata, contribuendo alla creazione di una piattaforma decisionale che possa affiancare la scelta clinica per il paziente affetto da tumore renale avanzato. In futuro, tale approccio potrà rappresentare un utile schema su cui instaurare modelli decisionali anche in campo di altre neoplasie.



TOR VERGATA
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI ROMA

Direzione II – Ricerca, Terza Missione, Procedure Elettorali
Divisione I – Ricerca Nazionale
Ripartizione III – Scuola di Dottorato

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

Firma