



POR CAMPANIA FESR 2014/2020

PROGETTO "DALLA GENOMICA ALLA TERAPIA DI TUMORI RARI" CUP B61C17000060007

Data inizio: 1° Gennaio 2018

Data fine: 31 Dicembre 2021

Ente finanziatore: Regione Campania

Costo totale: 11.800.000,00 €

Partner: 1) Fondazione Telethon; 2) Istituto Nazionale Tumori Fondazione "G. Pascale"; 3) Dompé Farmaceutici SpA; 4) Takis srl; 5) Nouscom srl

DESCRIZIONE PROGETTO:

I tumori rari sono generalmente classificati nel gruppo delle malattie rare, possono svilupparsi in diverse parti del corpo, presentano caratteristiche molto diverse e rappresentano una famiglia estremamente eterogenea di patologie. Le criticità che caratterizzano maggiormente i tumori rari includono: 1) diagnosi tardiva o errata; 2) impossibilità di accesso a terapie e competenze cliniche appropriate; 3) numero limitato di studi clinici a causa del basso numero di pazienti; 4) scarsità di registri disponibili e banche di tessuti; 5) mancanza di interesse per lo sviluppo di nuove terapie a causa di limitazioni nel mercato e quindi mancanza di investimenti da parte delle aziende farmaceutiche.

L'obiettivo generale del progetto proposto è quello di sviluppare un approccio innovativo per la cura delle malattie oncologiche rare, basato sulla caratterizzazione dei modelli cellulari e dei campioni biologici più appropriati e il conseguente sviluppo di terapie specifiche utilizzando approcci di ultima generazione. In particolare, proponiamo un approccio genomico basato sulla fenotipizzazione olistica di modelli cellulari di tumori rari. Proponiamo di applicare le tecnologie di sequenziamento più innovative che consentono l'analisi del genoma anche su singola cellula. In questo modo si potranno ottenere informazioni essenziali sul genoma, sull'esoma, sullo stato trascrizionale e epigenetico del DNA (inclusi i profili di metilazione del DNA e l'accessibilità della cromatina). Prevediamo che, attraverso l'integrazione delle diverse tecniche di sequenziamento, saremo in

grado di identificare geni e processi biologici la cui regolazione è alterata non solo nei sistemi di malattia rispetto alle condizioni di controllo, ma anche nelle diverse sottopopolazioni cellulari all'interno dello stesso tumore. Questa strategia è estremamente all'avanguardia nel campo dei tumori rari perché i risultati ottenuti permetteranno di definire l'origine, l'evoluzione e la diffusione del processo canceroso, partendo da una quantità minima di campione. Infine, utilizzeremo approcci di farmacogenetica per definire nuove strategie terapeutiche per tumori rari. A tal fine utilizzeremo modelli cellulari di tumori rari su cui valuteremo farmaci candidati derivanti dai risultati ottenuti nella nostra analisi del genoma e dell'epigenoma e dalla ricerca svolta in completa sinergia tra partners industriali e di ricerca. A questa lista di farmaci da saggiare aggiungeremo diversi composti chimici in grado di attivare l'autofagia, un approccio che ha già mostrato risultati molto incoraggianti. La nostra vasta esperienza nel campo dello screening ad alta processività ci consentirà di effettuare sperimentazioni su linee cellulari e campioni biologici in un gran numero di condizioni diverse per identificare i candidati che sono in grado di modulare l'apoptosi e la vitalità cellulare. Per raggiungere efficacemente gli obiettivi prefissati, abbiamo creato un partnerariato costituito da due organismi di ricerca e tre imprese, con lunga esperienza nel campo della genetica e delle biotecnologie mediche. In particolare, abbiamo individuato esperti che ci permetteranno di analizzare contemporaneamente circa 20.000 differenti farmaci e altre molecole, per identificare agenti in grado di modulare un'ampia gamma di processi biologici complessi (tra cui apoptosi e vitalità cellulare). Le molecole attive saranno successivamente testate in vivo, sulla base della loro capacità di recuperare i fenotipi-malattia nei rispettivi modelli animali. Si ipotizza che tali esperimenti condurranno all'identificazione di nuove molecole di particolare interesse terapeutico, che saranno poi considerate negli studi clinici su pazienti. Il nostro approccio è altamente innovativo rispetto al campo di applicazione principalmente per due fattori-chiave: i) la piattaforma tecnologica per la caratterizzazione delle cellule tumorali che abbiamo progettato, basata sui metodi di ultima generazione, permetterà un approccio diagnostico integrato e, ii) l'analisi della risposta cellulare del paziente a stimoli farmacologici specifici permetterà la definizione di un percorso terapeutico personalizzato. Un elemento importante della proposta è la conduzione di studi clinici per il trattamento di tumori rari basati sulla creazione di reti cliniche per l'arruolamento di pazienti. Infine, a cominciare dalle fasi iniziali del progetto, due studi clinici verranno condotti con farmaci che hanno già ottenuto la designazione di farmaco orfano per il trattamento di pazienti affetti da malattie genetiche rare: il deficit del complesso della piruvato deidrogenasi e la mucopolisaccaridosi di tipo VI. In particolare, lo studio clinico per i pazienti affetti da mucopolisaccaridosi di tipo VI sarà il primo studio clinico di terapia genica per una malattia metabolica attraverso l'utilizzo di vettori AAV2/8 e aprirà la strada verso sperimentazioni cliniche per altre malattie causate dalla carenza di enzimi lisosomali e, in generale, per tutti gli errori congeniti del metabolismo epatico.