

Avviso:

PNRR (Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza) - Sezione: Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali

Ente finanziatore:

Ministero della Salute - PNRR

Nome del beneficiario:

Istituto Nazionale Tumori Fondazione Giovanni Pascale

Titolo:

PNRR-MAD-2022-12376670 - PREcision therapeutic STRategies for the treatment of colorectal and hepatOcellular cancer (PRESTO).

Soggetto Attuatore:

Istituto Nazionale Tumori Fondazione Giovanni Pascale

Durata del progetto:

24 mesi

Importo:

€1.000.000

Partner:

- Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Istituto per i Polimeri Compositi e Biomateriali (IPCB)

Data inizio: 20/05/2023

Data fine: 19/05/2025

Descrizione dettagliata del progetto

Obiettivo generale del progetto / Finalità del contributo:

L'obiettivo principale del progetto PRESTO è sviluppare strategie terapeutiche di precisione per il trattamento del carcinoma epatocellulare (HCC) e del carcinoma del colon-retto (CRC).

L'approccio terapeutico si concentra sull'inibizione dell'attività della proteina CD73 attraverso il blocco dell'attività del trasportatore ABCC6, sovraespresso nei tessuti tumorali di HCC e CRC. L'effetto di questo blocco sarà testato utilizzando nanoparticelle mirate a ABCC6 per terapie farmacologiche personalizzate.

Attività:

- Analisi dei livelli di espressione delle proteine ABCC6 e CD73 nei tessuti dei pazienti affetti da HCC e CRC attraverso PCR, western blotting e immunohistochimica.
- Sviluppo di modelli murini con xenotrapianti ortotopici umanizzati per valutare l'efficacia delle terapie basate su nanoparticelle.
- Analisi del legame molecolare per identificare potenziali inibitori della proteina ABCC6.

Risultati attesi:

- Riduzione dell'attività tumorale e della progressione della malattia mediante l'inibizione della proteina CD73.
- Sviluppo di nuove terapie mirate per HCC e CRC basate su nanoparticelle.
- Identificazione di nuovi biomarcatori molecolari per la prognosi e il trattamento del cancro epatico e coloretale.

Risultati ottenuti:

- Identificazione dei marcatori molecolari (WP1):

È stato redatto un protocollo clinico-traslazionale per l'identificazione di marcatori molecolari nel carcinoma colon-rettale (CRC) e nel carcinoma epatocellulare (HCC). Questo protocollo ha superato diverse revisioni prima di ottenere l'approvazione dal Comitato Etico.

È stato avviato il recupero di campioni di tessuti per studi di immunohistochimica, RT-PCR quantitativa e western blotting per analizzare l'espressione delle proteine ABCC6 e CD73, coinvolte nella progressione neoplastica.

Sono stati identificati pazienti con CRC e HCC per l'inclusione nello studio, rispettando i criteri di selezione. Attualmente, 95 pazienti sono stati arruolati.

Sono stati condotti test per l'espressione delle proteine CD73 e ABCC6. Mentre per CD73 sono stati ottenuti alcuni risultati positivi, i test su ABCC6 hanno richiesto ulteriori ottimizzazioni a causa di colorazioni aspecifiche.

- Sviluppo di sistemi particolati (WP2):

È stata avviata la progettazione e ottimizzazione di nanoparticelle (NPs) a base di PLGA, un polimero biodegradabile, per l'incapsulamento del farmaco Probenecid (PRO), che ha dimostrato un effetto inibitorio su ABCC6.

Sono state prodotte nanoparticelle sia vuote che caricate con PRO, e sono state caratterizzate con tecniche come FTIR e DSC per verificare l'efficacia dell'incapsulamento e la stabilità delle nanoparticelle in diversi ambienti, compreso quello tumorale.

Le nanoparticelle hanno mostrato una buona stabilità, con dimensioni pressoché costanti in condizioni fisiologiche e tumorali, suggerendo un efficace rilascio del farmaco in ambiente tumorale.