

Scheda 02

<b>N. identificativo del concorso</b>	CTO_02/2022
<b>Denominazione Area di Ricerca</b>	Clinical and translational oncology
<b>Descrizione del programma di ricerca</b>	<p>Studio di meccanismi di resistenza ai trattamenti a bersaglio molecolare nel carcinoma mammario metastatico</p> <p>Circa il 70% dei tumori al seno esprime il recettore degli estrogeni <math>\alpha</math>(ER+). Le terapie standard approvate per i tumori al seno ER+ includono terapie antiestrogeniche (endocrine), come i modulatori selettivi del recettore degli estrogeni (SERM; cioè tamoxifene), i downregolatori selettivi del ER (SERD; cioè fulvestrant) e gli inibitori dell'aromatasi (cioè, letrozolo). Le vie di segnalazione che supportano la crescita e la sopravvivenza cellulare sono implicate come fattori chiave della resistenza agli antiestrogeni. Ad esempio, l'aumento dell'attivazione della chinasi 4 ciclina dipendente (CDK4) accelera la progressione del ciclo cellulare per promuovere la crescita indipendente dagli estrogeni. L'attività di CDK4 è particolarmente rilevante nei tumori al seno ER+, dato che il gene della ciclina D1 CCND1 è regolato da ER<math>\alpha</math>. Studi di laboratorio e clinici confermano che gli inibitori CDK4/6 (CDK4/6i) riducono notevolmente la crescita dei tumori mammari ER+, supportando l'approvazione della FDA e dell'EMA degli inibitori CDK4/6 (palbociclib, ribociclib e abemaciclib) per l'uso in combinazione con antiestrogeni. Nonostante questo esito clinico positivo, non tutti i pazienti traggono beneficio dall'inibizione di CDK4/6 e una frazione significativa alla fine progredisce, sottolineando la necessità di scoprire nuove combinazioni terapeutiche che eludano la resistenza agli inibitori di CDK4/6. Negli ultimi anni, il nostro gruppo ha identificato diversi possibili meccanismi di resistenza a questi farmaci, come FGFR1 (Formisano et al Nat Comm) o IFN-<math>\gamma</math> (De Angelis et al Cli Can Res), suggerendo nuove strategie terapeutiche. Recentemente, c'è stato un aumento nell'interesse per capire perché le cellule escono dalla fase G1 del ciclo cellulare in quiescenza. È interessante notare che, se trattate con un inibitore CDK4/6, alcune cellule vanno in quiescenza, mentre altre vanno incontro a senescenza a seconda del tipo cellulare e dell'evento trasformante. A differenza delle cellule quiescenti, le cellule senescenti non ritornano al ciclo cellulare e sono refrattarie ad altri segnali che inducono la proliferazione. L'espressione di diverse proteine può aiutare a identificare la tendenza di una cellula a preferire la quiescenza o la senescenza. In particolare, la downregulation di MDM2, la redistribuzione dell'enzima di rimodellamento della cromatina ATRX e la repressione della trascrizione di HRAS sono tutte necessarie per la transizione della quiescenza indotta dall'inibitore CDK4. La possibilità di promuovere e facilitare il passaggio dalla fase di quiescenza/senescenza (fase G0) alla riattivazione del ciclo cellulare (fase G1) è uno degli obiettivi per ridurre la resistenza farmacologica acquisita agli inibitori di CDK4/6. Diversi studi sono ad oggi in corso per lo studio e la valutazione di inibitori degli oncosoppressori, purtroppo ad oggi le molecole al momento disponibili hanno importanti limiti sia di biodisponibilità, di tollerabilità che di efficacia. Il progetto di ricerca si pone come obiettivo quello di identificare tramite analisi di chimica computazionale, drug design ed analisi bioinformatiche, nuove molecole in grado di inibire geni oncosoppressori come p53, RB, APC in modo da riattivare il ciclo cellulare e ridurre la resistenza farmacologica. In particolare analisi bioinformatiche di database già disponibili permetterà di identificare specifici target molecolari implicati nella resistenza ai farmaci molecolari. Verranno utilizzate, a tal scopo, linee cellulari con resistenza acquisita agli inibitori di CDK4/6 e messe a confronto con le rispettive cellule sensibili. Infine, le</p>

	<p>tecnologie computazionali consentiranno di costruire simulazioni capaci di integrare tutte le informazioni ottenute con le tecniche sperimentali tradizionali ed ottenere modelli virtuali assolutamente aderenti ai fenomeni chimici, fisici e biologici coinvolti nell'interazione farmaco-recettore. Oltre agli evidenti vantaggi connessi con il risparmio di tempo e materie prime, gli esperimenti condotti in silico consentono una riproducibilità e precisione assolute, abbattendo il rischio connesso con la manipolazione di reagenti potenzialmente dannosi all'ambiente. La virtualizzazione consente molteplici operazioni che vanno dalla visualizzazione di molecole alla simulazione di reazioni chimiche che avvengono nell'organismo vivente nei siti d'azione dei farmaci. Pertanto il drug design e la chimica computazionale consentono una maggiore esplorazione dello spazio chimico che permette di guidare gli scienziati nel disegno, progettazione e caratterizzazione di nuovi farmaci o trovare nuovi impieghi farmaceutici di molecole già note.</p>
<b>S.S.D.</b>	MED/06
<b>Ambiti disciplinari</b>	Oncologia Molecolare
<b>Responsabile Scientifico</b>	Prof. Sabino De Placido
<b>Durata in anni</b>	1 anno rinnovabile fino a 3
<b>Importo lordo annuo al netto degli oneri a carico dell'Ateneo</b>	€ 35.000
<b>Data di pubblicazione dell'elenco degli ammessi al colloquio</b>	28/03/2023
<b>Sito web su cui reperire le informazioni e le notifiche ai candidati</b>	<p><a href="https://www.unissme.it/en-us/la-scuola#bandi-e-avvisi">https://www.unissme.it/en-us/la-scuola#bandi-e-avvisi</a></p> <p><a href="http://www.ssm.unina.it/en/postdoctoral-fellowships-calls-and-procedures/">http://www.ssm.unina.it/en/postdoctoral-fellowships-calls-and-procedures/</a></p>