



Stefano Biffo
DISIT
biffo.stefano@hsr.it

Milano, 22 Ottobre 2012

A chi di competenza &

Comitato Scientifico

FONDAZIONE BUZZI UNICEM ONLUS

c.c: Dr.ssa Elisa Roca

In allegato la richiesta di finanziamento relativa al progetto **“New targets in mesothelioma cells: hitting translational control and miRNAs”** continuazione del precedente progetto P23.

Il progetto è in lingua inglese. A seguire una traduzione del Sommario, che spero possa essere utile, ed una versione semplificata degli obiettivi per l'eventuale divulgazione.

Cortesi saluti,

Stefano Biffo



Stefano Biffo
DISIT
biffo.stefano@hsr.it

Sommario

Il progetto proposto è la continuazione di P23 "Bioimmunoterapia del mesotelioma: utilizzo clinico di nuovi targets terapeutici" che mirava a definire se 1. la inibizione di Grp78 era utile nel mesotelioma maligno della pleura (MPM), 2. l'impatto dei farmaci "rapaloghi" sul MPM, 3. valutare la presenza di eIF6 oncogenico nel MPM. Il secondo ed il terzo obiettivo sono alla base della continuazione proposta. In sintesi, abbiamo scoperto il meccanismo per cui la maggioranza dei mesoteliomi non è sensibile ai rapaloghi aprendo la strada alla identificazione molecolare di pazienti che possono rispondere alla terapia con Everolimus (rapalogo). Abbiamo verificato che eIF6 è un target molecolare del MPM. Da queste osservazioni intendiamo costruire un progetto continuativo mirato al "targeting" di eIF6, a stratificare pazienti e definire un nuovo modello di MPM per la validazione di farmaci.

Razionale- Il controllo della sintesi proteica è un bersaglio delle terapie anti cancro. La sintesi proteica dipende da fattori di inizio, detti eIF. eIF4E è necessario per la formazione di un complesso detto eIF4F che regola la espressione di geni importanti nella angiogenesi e nel ciclo cellulare. La inibizione di eIF4F con "rapaloghi" quali Everolimus è quindi efficace in alcuni tumori. Questo genera due domande: quali sono i pazienti che rispondono ad Everolimus? Quali altri eIF possiamo inibire nella terapia anti cancro? Relativo alla prima domanda abbiamo scoperto che i pazienti sensibili ad Everolimus non hanno mutazioni di RAS e hanno livelli bassi del regolatore di eIF4E, 4EBP (J. Clin. Invest., 2010; PlosOne, 2011). Relativo alla seconda, abbiamo definito eIF6 come bersaglio alternativo a eIF4E (Cancer Cell, 2011; dati non pubblicati per MPM). Nel MPM, eIF6 è mediamente iperfosforilato (iperattivo). Notiamo che eIF6 può regolare sia miRNA che essere a valle di oncogeni quali RAS. In effetti anche i miRNA sono alterati nel MPM (dati non pubblicati).

Piano sperimentale- Due progetti correlati saranno svolti:

a-ulteriore validazione di eIF4E/eIF6 in MPM. Per eIF4E, cercheremo di valutare nei pazienti affetti da MPM i livelli di 4E-BP con l'idea di stratificare casi che potrebbero rispondere ad Everolimus; per quello che riguarda eIF6, utilizzeremo tecniche di genetica molecolare per definire sia i geni oncogenici a valle dello stesso nel MPM, sia le principali strategie per la sua inibizione, per i pazienti con eIF6 alterato. Inoltre caratterizzeremo l'azione molecolare di alcuni miRNA nella progressione del mesotelioma e la loro interazione con eIF6.

a-analisi di miRNA e costruzione di un nuovo modello di MPM Verificato il bisogno di un nuovo modello per testare farmaci anti-MPM, utilizzeremo i parametri molecolari della espressione di miRNA e di eIF6 per generare un modello predittivo di MPM.

Risultati attesi. 1. Detezione di eIF6 iperfosforilato nelle cellule di MPM come strumento prognostico. Detezione di 4E-BP per terapia con Everolimus. 2. Definizione di eIF6 come bersaglio e dei geni eIF6-dipendenti. 3. Generazione di un modello di MPM per la terapia e di strategie per la deteazione di miRNAs predittivi del decorso.