



Unione europea



REGIONE
LAZIO



TITOLO progetto: Esche Molecolari contro la Tossicità CUTanea indotta da cetuximab e panitutumab

ACRONIMO: EMTOCUT

N. A0375-2020-36572

CUP: B55F21001370002

Contributo concesso: 149.658,28

Enti partecipanti: Istituto di Farmacologia Traslazionale – Consiglio Nazionale delle Ricerche (Capofila), Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI-IRCCS) - Fondazione Luigi Maria Monti
Responsabile scientifico: Dott.ssa. Alessandra Magenta

Abstract:

Il Cetuximab (CET) e Panitumumab (PAN) sono due anticorpi monoclonali contro il recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR) utilizzati nel trattamento di differenti tipi di tumore. Purtroppo, il loro utilizzo produce forti effetti collaterali di tossicità cutanea. Risultati preliminari hanno identificato una molecola in grado di bloccare l'interazione del farmaco CET con l'EGFR, su un modello di cheratinociti umani immortalizzati.

Il nostro studio si propone di verificare l'effetto di questa molecola sulla citotossicità indotta dal CET. Verranno anche testate molecole che bloccano il farmaco PAN. Si analizzeranno anche forme chimicamente modificate delle molecole identificate per vedere se esse funzionano in modo più efficace.

Per ultimo, verrà verificato se le molecole sono inattivate nel siero o plasma umano così da determinare che tali molecole non interferiscano con il ruolo benefico che hanno gli anti-EGFR come antitumorali nel sito del tumore.

Obiettivi:

EMTOCUT prevede 3 obiettivi realizzativi.

- 1) Il primo obiettivo è quello di studiare le modifiche strutturali volte a migliorare l'efficienza delle molecole già identificate per la loro azione inibitoria del legame di CET e PAN all'EGFR.
- 2) Il secondo obiettivo si propone di studiare l'efficacia delle molecole sviluppate nell'obiettivo 1 e di identificarne la dose minima di utilizzo.
- 3) Il terzo obiettivo è quello di studiare l'effetto delle molecole sulla citotossicità indotta da CET e PAN.

Infine, il progetto prevede di identificare eventuali partner farmaceutici per lo sviluppo industriale attraverso una disseminazione dei risultati.

Metodologia:

-Per determinare le molecole migliori in grado di inibire il legame del CET e PAN all'EGFR saranno eseguite analisi strutturali delle molecole e verranno disegnati degli analoghi;

-Verranno utilizzati saggi di Immunofluorescenza *in vitro* su cheratinociti immortalizzati per verificare se le molecole in esame impediscono al CET e PAN di legare il recettore. Inoltre, verrà studiata la dose minima di legame;

- Saggi di apoptosi verranno effettuati per verificare se le molecole siano in grado di inibire l'apoptosi indotta da CET e PAN su cheratinociti immortalizzati, paragonate a molecole di controllo;

-Per verificare la diminuzione infiammatoria mediata dalle molecole in esame si eseguiranno pannelli di citochine pro- e anti-infiammatorie nel mezzo di coltura di cellule trattate con i farmaci antitumorali e in presenza degli inibitori sviluppati nel corso di questo studio. Queste analisi consentiranno di studiare approfonditamente l'effetto biologico degli inibitori sviluppati nel presente studio.

Data di inizio: 15 aprile 2021

Durata: due anni

Il gruppo di lavoro è così composto:

- Dott.ssa. Alessandra Magenta ((IFT-CNR)
- Dott. Antonio Facchiano (IDI-IRCCS)
- Dott. Francesco Ricci (IDI-IRCCS)

Nell'ambito del progetto verranno inoltre reclutati due biologi con laurea magistrale e dottorato di ricerca in qualità di collaboratori.