

Studio di nuove strategie per colpire il microambiente tumorale e contrastare l'aggressività della malattia

Sintesi del progetto

In questo progetto ci focalizzeremo sui mastociti che infiltrano il carcinoma mammario. I mastociti sono cellule del sistema immunitario conosciute soprattutto per il loro ruolo nell'allergia, ma recenti studi suggeriscono una loro attività anche nello sviluppo dei tumori. Studieremo quindi la capacità dei mastociti di influenzare le caratteristiche delle cellule tumorali e del microambiente circostante che è costituito da matrice extracellulare, cellule del sistema immunitario e cellule stromali. Per questi studi utilizzeremo un composto "Smac mimetico" che abbiamo sviluppato e sintetizzato in collaborazione con l'Università di Milano, chiamato SM83.

Problema clinico

L'aggressività dei tumori è dovuta a proprietà "intrinseche" delle cellule tumorali, ma anche al supporto che esse ricevono dalle cellule e dalle molecole che compongono l'ambiente circostante.

Ipotesi

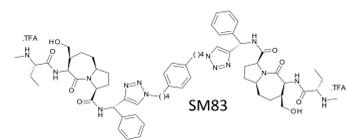
E' possibile modificare le caratteristiche delle cellule tumorali, e quindi la loro aggressività, modificando l'ambiente in cui si trovano.

Scopo del lavoro

Valutare se i nostri nuovi composti influenzano l'attività dei mastociti e, in questo modo, dimostrano un effetto anti-tumorale.

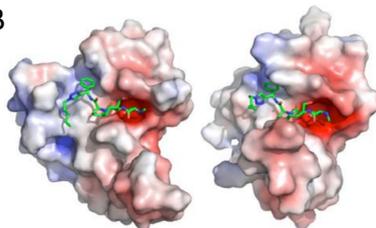
Colpire il microambiente tumorale mediante piccole molecole

A



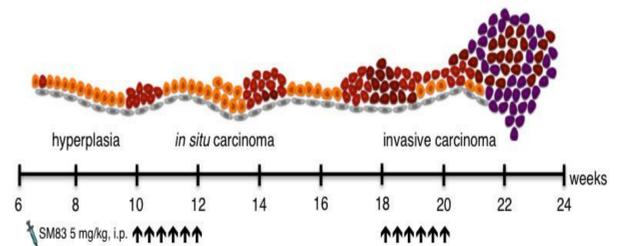
Bioorg Med Chem 2012. 20(22):6709

B



PLoS One 2012. 7(11):e49527

C

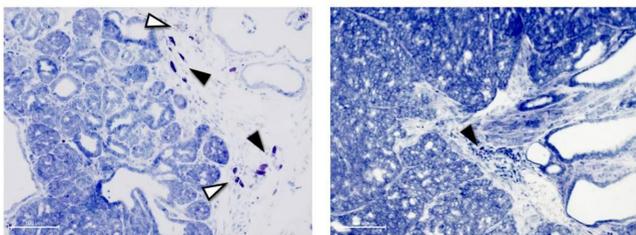


Obiettivo 1

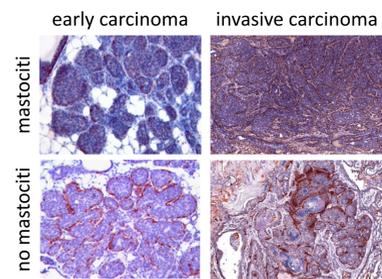
Testeremo l'attività di un composto chiamato SM83 (A), di cui abbiamo dimostrato l'interazione con le proteine bersaglio (cIAP1 e XIAP) (B). Questo composto verrà somministrato a tempistiche diverse per valutarne l'efficacia (C).

Valutare l'effetto del trattamento sull'interazione tra le cellule tumorali e i mastociti

A



B

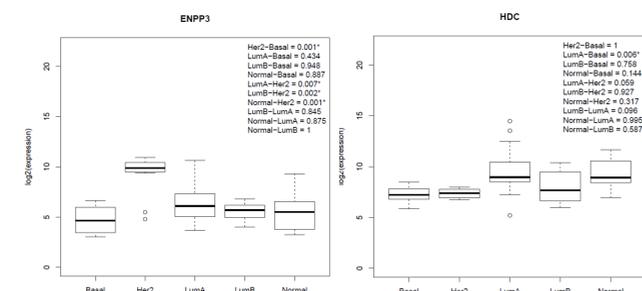


Obiettivo 2

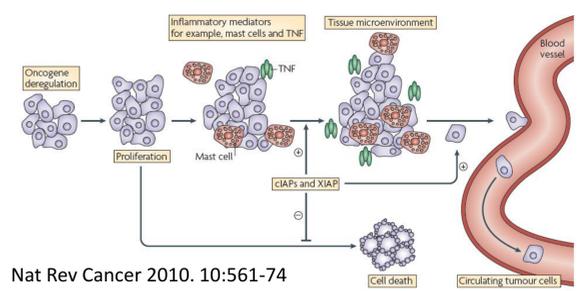
(A) Valuteremo la presenza dei mastociti nei tumori (frecche nere) e la loro attivazione (frecche bianche). (B) Verificheremo le caratteristiche e l'aggressività dei tumori in presenza (pannelli in alto) o in assenza (pannelli in basso) di mastociti.

Comprendere l'attività dei mastociti nei tumori dei pazienti

A



B



Obiettivo 3

(A) Studieremo come diversi tipi di tumori siano in grado di stimolare l'espressione dei geni dei mastociti in modo differente. (B) Ipotizziamo che lo SM83 possa modulare la presenza dei mastociti a livello tumorale e quindi modificare il microambiente tumorale.

Conclusione

Mediante un approccio integrato, utilizzando esperimenti *in vitro*, *in silico* e campioni operatori, ci prefiggiamo di comprendere il ruolo dei mastociti nel carcinoma mammario. Questo potrebbe permettere nuove strategie terapeutiche e/o diagnostiche utili per la cura di questa malattia.