

PROGETTO 4. Sviluppo di nuove terapie per il trattamento delle metastasi ossee, che sarà sviluppato nel periodo 2022-2024 presso l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS nelle sedi di Milano e Bergamo.



Razionale e scopo dello studio

Le metastasi ossee rappresentano un importante problema clinico, per cui non esistono ancora terapie efficaci. La formazione di metastasi ossee, associata soprattutto a particolari tipi tumorali come il carcinoma della mammella e della prostata, porta a una ridotta sopravvivenza e una peggiore qualità della vita dei pazienti. Quindi è importante studiare lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche specifiche per le metastasi ossee.

Il microambiente tumorale (TME), nelle sue componenti cellulari e molecolari, ha un ruolo determinante nello sviluppo delle metastasi, soprattutto nella sede ossea. Nello specifico, l'interazione fra le cellule tumorali e le componenti, cellulari e non, dell'osso influenzano molte fasi del processo di formazione delle metastasi ossee: dalla regolazione della migrazione delle cellule tumorali alla sede ossea e la sopravvivenza delle cellule tumorali stesse, alla proliferazione della nuova lesione, e infine all'attivazione di cellule deputate al rimodellamento osseo per formare lesioni osteolitiche o osteoblastiche. Sulla base di queste considerazioni, il nostro progetto si propone di sviluppare strumenti terapeutici che agiscano sul

microambiente tumorale, con il fine ultimo di ostacolare la crescita dei tumori e delle metastasi. In questo progetto ci occupiamo di due protagonisti del microambiente tumorale: i macrofagi, cellule dell'immunità innata che possono influenzare la progressione tumorale con esiti opposti a seconda del grado di polarizzazione, e la trombospondina-1 (TSP-1), una molecola extracellulare che regola l'interazione delle cellule con ambiente, soprattutto in situazioni patologiche, compresi i tumori e le metastasi.

Studi recenti del nostro gruppo, sostenuti dalla Fondazione hanno portato a progressi nella identificazione di molecole attive su cellule immunitarie e cellule deputate al rimodellamento della matrice ossea e nello sviluppo di nuove strategie per indirizzare queste terapie in modo selettivo all'osso.

Obiettivi del progetto

Lo scopo del progetto è proseguire nello sviluppo di questi composti terapeutici che "riprogrammano" il microambiente dell'osso, per contrastare la crescita delle metastasi e proteggere l'osso dalla degradazione patologica. Specificamente, vogliamo sviluppare composti che i) attivino la risposta immunitaria (agendo in particolare sui macrofagi, cellule specializzate che a seconda del segnale di polarizzazione possono influenzare diversamente le metastasi), ii) prevengano la degradazione della matrice ossea associata alle metastasi, iii) siano indirizzati in modo specifico all'osso, in modo da limitare gli effetti tossici su altri organi.

Lo studio è stato suddiviso in due sottoprogetti:

1. modulazione farmacologica dei macrofagi del microambiente metastatico, utilizzando agonisti dei recettori toll-like (TLRs) per l'acquisizione di un fenotipo antitumorale che inibisca l'attecchimento e la progressione tumorale metastatica.
2. analisi del ruolo della TSP-1 nello sviluppo di metastasi ossee osteolitiche e

identificazione di specifici domini con potenziale attività antimetastatica e osteoprotettiva come base per nuovi approcci terapeutici.

Per lo svolgimento del progetto utilizzeremo un approccio multidisciplinare che integra la farmacologia, la bioinformatica, la biochimica, le nanotecnologie, la biologia cellulare, l'uso di modelli 3D che ricapitolano la nicchia metastatica ossea, e la sperimentazione in vivo per testare l'efficacia dei trattamenti.

Questi progetti saranno affrontati con un duplice approccio, preventivo e terapeutico. Quello preventivo per chiarire se mediante la modulazione del fenotipo di macrofagi (progetto 1) e dell'attività delle cellule deputate al rimodellamento osseo (progetto 2), sia possibile inibire l'attecchimento delle cellule tumorali circolanti e la formazione di metastasi ossee, nonché di bloccare la degradazione ossea.

L'approccio terapeutico, invece, mira a valutare se la stimolazione dei macrofagi presenti nel microambiente possa indurre l'immunità adattativa a colpire le cellule maligne (progetto 1) e se si possa bloccare il vizioso cross-talk tra cellule tumorali e osteoclasti (progetto 2).

Nel corso dei prossimi tre anni indagheremo l'effetto dei composti in esame sull'interazione delle cellule tumorali con i componenti cellulari e molecolari dell'ambiente osseo e valuteremo nuove nanotecnologie per aumentare la selettività del trattamento.

