

**PROPOSTA PROGETTUALE**  
**DOTTORATO IN RNA THERAPEUTICS AND GENE THERAPY**  
**(Mechanisms of diseases and Drug Target identification)**  
**CICLO XLI**

**Tutor: Angelo Antonio Izzo - Co-tutor: Francesca Borrelli**

**TITOLO DEL PROGETTO L'Acido Biliare-CoA: Amminoacido N-aciltransferasi come nuovo bersaglio per terapie a RNA nel carcinoma del colon**

**Descrizione del progetto (max 300 parole)**

Il cancro coloretale (CRC) è attualmente la seconda causa di morte per cancro a livello globale. Nelle fasi avanzate, la sopravvivenza a 5 anni si attesta ancora al 14%<sup>1</sup>, principalmente a causa dello sviluppo di un microambiente tumorale (TME) fortemente immunosoppressivo, che può ostacolare l'efficacia delle immunoterapie di nuova generazione, in particolare degli inibitori dei checkpoint immunitari<sup>2</sup>. Numerose evidenze precliniche, sia in vitro che in vivo, hanno dimostrato che nel TME sono presenti gli acidi grassi polinsaturi (PUFAs), la cui disregolazione contribuisce alla patogenesi di diversi tumori<sup>3</sup>. Le N-acil taurine (NATs) rappresentano una nuova classe di analoghi endogeni dei PUFAs, costituiti da acidi grassi a catena lunga coniugati con l'amminoacido taurina. Nell'uomo, la loro sintesi avviene a livello perossisomiale, ad opera dell'enzima acido biliare-CoA: amminoacido N-aciltransferasi (BAAT)<sup>4</sup>.

Alla luce di queste premesse, il progetto si propone di fornire evidenze inedite sul coinvolgimento dell'enzima BAAT e delle NATs nello sviluppo e nella progressione del CRC, con un focus particolare sull'interazione tra tumore e stroma. Per raggiungere questo obiettivo, verrà adottato un approccio multidisciplinare che integra analisi multi-omiche e saggi funzionali, utilizzando diversi modelli sperimentali: biopsie umane di colon, organoidi derivati da pazienti con CRC (PDOs), modelli murini di CRC (inclusi topi geneticamente modificati con livelli endogeni elevati di NATs), e sistemi di co-coltura 3D (PDOs/cellule immunitarie) per simulare in maniera più fedele il TME.

I risultati attesi contribuiranno ad approfondire la comprensione di un nuovo pathway molecolare implicato nel CRC, aprendo potenzialmente la strada a nuovi target terapeutici o a strategie di modulazione del microambiente tumorale.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Siegel R, et al. *CA Cancer J Clin.* doi: 10.3322/caac.21871 (2025)
2. Tan E, et al. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology.* doi: 10.1080/17474124.2021.1886077 (2021)
3. Arul Prakash S, Kamlekar RK. *Chem Phys Lipids.* doi: 10.1016/j.chemphyslip.2020.104929 (2020)
4. Benatti P, et al. *J Am Coll Nutr.* doi: 10.1080/07315724.2004.10719371 (2024)

**FONDI**

PRIN, JAZZ PHARMACEUTICALS