

**PROPOSTA PROGETTUALE
DOTTORATO IN RNA THERAPEUTICS AND GENE THERAPY
CICLO XLI***

Tutor: Ester Pagano
Co-tutor: Paola De Cicco

TITOLO DEL PROGETTO: Identificazione del ruolo del recettore TRPV3 nella plasticità tumorale del cancro coloretale

Descrizione del progetto (max 300 parole)

Il cancro coloretale (CRC) è una delle principali cause di morte per patologia neoplastica a livello mondiale. Una delle principali sfide nel trattamento del CRC avanzato è l'elevato grado di plasticità cellulare, che favorisce la formazione di metastasi e la resistenza alla terapia (Fares et al., 2020). In particolare, la plasticità tumorale e l'acquisizione di proprietà staminali sono state recentemente collegate alla riprogrammazione metabolica delle cellule neoplastiche.

Il *transient receptor potential vanilloid 3* (TRPV3), membro della famiglia dei canali TRP, è un canale ionico non selettivo altamente espresso nel colon sano (Bischof et al., 2020). Sebbene un polimorfismo a singolo nucleotide (SNP) nel gene *TRPV3* sia stato associato ad un aumento del rischio di sviluppare CRC (Hoeft et al., 2010), il suo ruolo nella tumorigenesi rimane inesplorato.

Questo progetto si propone di indagare il ruolo di TRPV3 nella riprogrammazione metabolica delle cellule tumorali di colon, con particolare attenzione al suo coinvolgimento nella progressione e disseminazione tumorale. Utilizzando topi wild-type e *Trpv3 knockout* in diversi modelli di CRC, valuteremo come la delezione di TRPV3 influenzi lo sviluppo tumorale e i principali pathways metabolici coinvolti nella sopravvivenza e proliferazione delle cellule neoplastiche. Inoltre, esploreremo il potenziale terapeutico del targeting farmacologico di TRPV3 nel trattamento del CRC. Infine, il ruolo di TRPV3 nella regolazione delle cellule staminali tumorali sarà indagato utilizzando colture 3D di organoidi.

BIBLIOGRAFIA

Bischof M, Olthoff S, Glas C, Thorn-Seshold O, Schaefer M, Hill K. TRPV3 endogenously expressed in murine colonic epithelial cells is inhibited by the novel TRPV3 blocker 26E01. *Cell Calcium*. 2020;92:102310.

Fares J, Fares MY, Khachfe HH, Salhab HA, Fares Y. Molecular principles of metastasis: a hallmark of cancer revisited. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):28.

FONDI

FIS 2 (Ester Pagano)

*Per il dottorato in *RNA Therapeutics and gene therapy* selezionare anche una delle seguenti aree tematiche):

- Mechanisms of Diseases and Drug Target Identification**
- Design and Delivery of New Gene Therapy and RNA-Based Medicines**
- Validation and Safety In Preclinical and Clinical Studies**