

Bersagliare l'enzima arginasi 2 al fine di interrompere l'instaurarsi di un microambiente tumorale immunosoppressivo e promuovere la risposta immunitaria contro il tumore gastrico.

Il cancro gastrico è la quinta neoplasia più comune e la terza causa di morte per cancro a livello mondiale. L'immunoterapia basata sugli inibitori del checkpoint immunitario ha indubbiamente rivoluzionato il trattamento di alcuni tumori precedentemente incurabili ed è diventata uno dei pilastri dell'innovazione nella terapia del cancro [1]. Tuttavia, solo una piccola percentuale di pazienti può beneficiare dell'immunoterapia a causa dell'instaurarsi di meccanismi di resistenza legati al tipo di microambiente tumorale che si sviluppa [2-4]. Recentemente, è stato riportato che i fibroblasti associati al melanoma compromettono la funzione delle cellule T CD8⁺ e modificano l'espressione dei regolatori del checkpoint immunitario attraverso l'aumento dell'attività dell'enzima arginasi (ARG). Inoltre, l'isoforma 2 dell'enzima ARG (ARG2) controlla l'idoneità metabolica delle cellule T regolatorie e si correla con la loro funzione immunosoppressiva nel cancro [5]. ARG2 è quindi un bersaglio prezioso per le immunoterapie antitumorali basate su cellule T.

Lo scopo della presente proposta di ricerca è la progettazione, la sintesi, la caratterizzazione chimico-fisica e la valutazione biologica di nuovi e più potenti inibitori dell'enzima ARG2 al fine di rallentare l'instaurarsi di un milieu immunosoppressivo nel microambiente tumorale e favorire la risposta immunitaria specifica contro il tumore gastrico. L'identificazione di nuovi farmaci che abbiano come bersaglio ARG2 aiuterebbe la gestione della malattia, migliorerebbe il tasso di successo delle immunoterapie e contribuirebbe allo sviluppo di nuove terapie personalizzate incentrate sul paziente, adattabili anche ad altri tipi di tumore.

[1] Goldberg SB, et al. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17:976-983 doi: 10.1016/S1470-2045(16)30053-5.

[2] Ribas A, et al. What does PD-L1 positive or negative mean? *J Exp Med.* 2016; 213:2835-2840 doi: 10.1084/jem.20161462.

[3] Ren Q, et al. Identification and validation of stromal-tumor microenvironment-based subtypes tightly associated with PD-1/PD-L1 immunotherapy and outcomes in patients with gastric cancer. *Cancer Cell Int.* 2020; 20:92 doi: 10.1186/s12935-020-01173-3.

[4] Pagès F, et al. International validation of the consensus Immunoscore for the classification of colon cancer: a prognostic and accuracy study. *Lancet.* 2018; 391:2128-2139 doi: 10.1016/S0140-6736(18)30789-X.

[5] Lowe MM, et al. Regulatory T cells use arginase 2 to enhance their metabolic fitness in tissues. *JCI Insight.* 2019; 4(24):e129756 doi:10.1172/jci.insight.129756.