

Nuove strategie terapeutiche basate su RNA per superare la chemioresistenza in tumori del colon-retto

Il cancro del colon retto (CRC) rappresenta il terzo tumore per incidenza a livello mondiale e il secondo per mortalità. Il 5-FU è il chemioterapico di riferimento, tuttavia, l'insorgenza della resistenza costituisce il principale ostacolo al successo del trattamento farmacologico. Una nuova e più efficace terapia, per trattamento del CRC, richiede un approccio mirato e personalizzato che tenga conto di diversi fattori, tra cui presenza di specifici marcatori biochimici. In molti casi la terapia antitumorale risulta, infatti, non efficace perchè il tumore non esprime il target farmacologico. La terapia genica rappresenta un sistema efficace per introdurre geni specifici e non espressi nelle cellule tumorali per migliorare la risposta terapeutica e per superare la chemioresistenza. Il nostro gruppo di ricerca ha dimostrato un ruolo chiave nella risposta al 5-FU dello stress nucleolare, processo mediato da proteine nucleolari e da alcune proteine ribosomali (rp) tra cui la proteina uL3. E' stata prodotta in laboratorio una linea cellulare di CRC silenziata per uL3 che risulta resistente ai più comuni chemioterapici. In studi condotti su una coorte di pazienti con CRC abbiamo dimostrato che la regolazione negativa dell'espressione di uL3 è associata ad una prognosi negativa e a chemioresistenza. In questo contesto, il presente progetto di ricerca ha due obiettivi: a) studio dei pathway biochimici in cui uL3 è coinvolta allo scopo di individuare nuovi potenziali target farmacologici per il superamento della chemioresistenza e, b) messa a punto di una terapia basata sull'mRNA codificante per uL3 capace di attivare il pathway di stress nucleolare per il trattamento di tumori del colon-retto che non esprimono uL3. I modelli sperimentali utilizzati saranno sistemi di cellule di cancro in 2D e 3D e il sistema in vivo CAM (membrana corion-allantoidea di embrione di pollo). Il CAM è un modello semplice, poco costoso ed estremamente versatile, che potrà essere usato per testare l'attività, il meccanismo d'azione e l'eventuale sinergismo terapeutico di un farmaco ad mRNA e di classici chemioterapici.

References

1. Baidoun F, Elshiwiy K, Elkeraie Y, Merjaneh Z, Khoudari G, Sarmini MT, Gad M, Al-Husseini M, Saad A. Colorectal Cancer Epidemiology: Recent Trends and Impact on Outcomes. *Curr Drug Targets*. 2021;22(9):998-1009.
2. Yuan-Hong Xie¹, Ying-Xuan Chen¹ and Jing-Yuan Fang. Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy* (2020) 5:22; <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0116-z>
3. Russo A, Maiolino S, Pagliara V, Ungaro F, Tatangelo F, Leone A, Scalia G, Budillon A, Quaglia F, Russo G. Enhancement of 5-FU sensitivity by the proapoptotic rpL3 gene in p53 null colon cancer cells through combined polymer nanoparticles. *ONCOTARGET* (2016). Doi : 10.18632/oncotarget.13216.
4. Carotenuto P, Pecoraro A, Palma G, Russo G and Russo A. Therapeutic Approaches Targeting Nucleolus in Cancer. *Cells* (2019). doi: 10.3390/cells8091090.
5. Pecoraro A, Carotenuto P, Russo G, Russo A. "Ribosomal protein uL3 targets E2F1 and Cyclin D1 in cancer cell response to nucleolar stress" *SCIENTIFIC REPORTS* (2019) 9:15431, doi: 10.1038/s41598-019-51723-7, ISSN: 2045-2322
6. Pecoraro A, Pagano M, Russo G, Russo A. "Ribosome biogenesis and cancer: Overview on ribosomal proteins". *INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES* (2021) 22(11),5946, doi:10.3390/ijms22115496, ISSN: 1661-6596