

PNRR-MCNT2-2023-12378263 Organoid models of hepatocellular carcinoma to test treatment efficacy, exploring correlations with tumor microenvironment and gut-liver-tumor axis (HELIO)

Responsabile scientifico: Prof. Salvatore Gruttadauria

Ente Finanziatore: Ministero della Salute

Avviso: Avviso pubblico per la presentazione e selezione di progetti di ricerca da finanziare nell'ambito del PNRR sulle seguenti tematiche: 1. Proof of concept (PoC) 2. Tumori rari (TR) 3. Malattie Rare (MR) 4. Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali: a. Innovazione in campo diagnostico b. Innovazione in campo terapeutico 5. Malattie Croniche non Trasmissibili (MCnT) ad alto impatto sui sistemi sanitari e socio-assistenziali: a. Fattori di rischio e prevenzione b. Eziopatogenesi e meccanismi di malattia – nell'ambito del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza, Missione 6 – Componente 2 – Investimento 2.1 Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del SSN, finanziato dall'Unione europea – NextGenerationEU

Costo complessivo del progetto: 1.044.000 euro

Costi ISMETT: 400.000 euro

Contributo del Ministero: 400.000 euro

Soggetto capofila: IRCCS Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli

Durata: 24 mesi

Inizio attività: 30 agosto 2024

Background

Il carcinoma epatocellulare (HCC) è la sesta neoplasia più comune al mondo e la terza in termini di mortalità correlata a cancro. L'HCC è quasi sempre associato a una malattia epatica cronica, caratterizzata non solo da un'inflammatione persistente ma anche da una grave disfunzione immunologica. Il cross-talk intestino-fegato è cruciale nell'aggravare l'inflammatione epatica e il microbiota intestinale è notoriamente coinvolto nella carcinogenesi epatica. La diagnosi di HCC si basa su criteri radiologici e la caratterizzazione istologica non è necessaria nella maggior parte dei casi; di conseguenza, esiste un'enorme lacuna di conoscenze sui biomarcatori tumorali predittivi della prognosi e della risposta alle possibili terapie. Uno strumento promettente per definire le

caratteristiche molecolari del carcinoma epatocellulare è rappresentato dagli organoidi derivati dal paziente (Patient-Derived Organoids PDO), colture tridimensionali di cellule che si auto-organizzano in maniera tessuto-specifica, rappresentano in modo affidabile le caratteristiche molecolari e genetiche del tessuto di origine e possono, pertanto, essere utilizzate per testare la responsabilità di uno specifico tumore agli agenti antitumorali.

Innovazione e impatto

Il presente studio è il primo volto a ricreare un modello integrato di PDO, che tenga conto dell'effetto del cross-talk intestino-fegato sul microambiente epatico e tumorale. Le analisi che verranno condotte (microbiomiche, genomiche, trascrittomiche, immunologiche) consentiranno di chiarire in modo più preciso i meccanismi della malattia e, soprattutto, la risposta alla terapia. L'approccio proposto è innovativo anche in quanto verranno presi in considerazione: la correlazione dei dati ottenuti dagli organoidi con la storia della malattia durante il follow-up dei pazienti; l'esecuzione di test farmacologici sugli organoidi per comprendere l'efficacia delle terapie sul tessuto tumorale e gli effetti sul tessuto epatico non tumorale. Ciò permetterà di delineare un approccio terapeutico per una gestione personalizzata dell'HCC.

Obiettivi dello studio

Lo studio si propone di sviluppare modelli PDO di carcinoma epatocellulare che possano riprodurre il cross-talk intestino-fegato, integrando il microbiota dell'ospite e le cellule immunitarie, e permettere di testare l'efficacia delle terapie disponibili. Gli obiettivi specifici del progetto sono: valutare i cambiamenti genomici e trascrittomici risultanti dall'integrazione di PDO di HCC con il microbiota intestinale e le cellule immunitarie dell'ospite derivate dal paziente e valutare la correlazione con la prognosi; testare l'efficacia delle terapie sistemiche (inibitori del checkpoint immunitario e inibitori della tirosin-chinasi) e comprendere i possibili co-fattori modificanti.

Pubblicazioni/Risultati raggiunti

Attività in corso.