

LINK AL PROGETTO SELELINK AL PROGETTO SELEZIONATO E AL CURRICULUM DEL
SOGGETTO INCARICATO

Il progetto utilizzerà metodiche, tecnologie e procedure all'avanguardia, e nuove molecole per la diagnosi precoce iniziale e di recidiva di malattia, per la definizione di precise categorie tumorali a differente prognosi, per la predizione di risposta a terapie più mirate ed efficaci e meno tossiche, in grado di essere attive sia sulle forme ben differenziate a crescita indolente che in quelle scarsamente differenziate più aggressive.

L'articolazione del progetto sarà la seguente:

- Arruolamento di pazienti con tumori rari neuroendocrini (NET) e endocrini: ipotalamo-ipofisari o surrenalici. Si stima di poter valutare almeno 360 pazienti in un arco temporale di 36 mesi e di poter analizzare tutti i campioni ematici ed almeno 100 campioni tissutali.

- Raccolta e valutazione dei parametri clinici [dimensioni e caratteristiche radiologiche del tumore, valutazione dei parametri di risposta alle terapie (ORR, PFS, OS) e di tossicità (SAE, qualità della vita)], ed anatomopatologici (istotipo, sede, stadio, grado di differenziazione, grado tumorale, indici proliferativi, espressione in vivo dei recettori della somatostatina e della dopamina) elaborazione di programmi clinici, biochimici e radiologici (morfo-funzionali) di follow-up.

- Correlazione dei dati clinico-patologici con i dati molecolari messi a disposizione dalle unità di ricerca di base per gli studi di correlazione.

- Raccolta di campioni ematici per lo studio dei biomarcatori nei pazienti con tumori endocrini rari. La raccolta dei campioni sarà eseguita presso l'Health Care Provider (HCP), per le malattie endocrine rare Federico II, accreditato dal Ministero della Salute e dalla Commissione Europea, per la rete delle malattie rare (ERN), che include il Centro di Eccellenza Europea per i NET, accreditato dalla European Society of Neuroendocrine Tumors (ENETS), il Centro di Eccellenza Europea per i tumori ipotalamo-ipofisari, surrenalici, tiroidei e paratiroidi. Campioni ematici di glioblastomi (GBM) saranno ottenuti da biobanche esterne alla presente APP.

- Dosaggi dei biomarcatori circolanti eseguiti con tecniche radio-immunologiche utilizzando anticorpi monoclonali marcati.

- Raccolta di campioni tumorali chirurgici o bioptici in condizioni sterili ed in parte immediatamente congelati per gli studi di genomica ed epigenetica. Dai tessuti congelati o fissati in formalina e paraffinati verrà estratto l'RNA da utilizzare per l'analisi dell'espressione genica mediante PCR quantitativa. In tal modo si otterranno informazioni sull'espressione genica dei tumori in esami rapportata al tessuto normale o a neoplasie analoghe.

- Generazione di modelli animali PDX e zebrafish per la valutazione di risposta a specifici trattamenti farmacologici nei NET, nei tumori aggressivi ipotalamo-ipofisari, nei carcinomi corticosurrenalici, o nei GBM.

- Generazione di modelli cellulari staminali ex-vivo da NET pancreatici per la valutazione di risposta a specifici trattamenti farmacologici.

- Generazione e veicolazione, in modo selettivo nel tessuto tumorale, di molecole sintetiche con elevate proprietà biologiche anti-tumorali, mediante sistemi di "drug delivery", sviluppo di formulazioni a base di nanovettori per la veicolazione di farmaci convenzionali o innovativi nel trattamento dei NET, dei tumori ipotalamo-ipofisari, dei carcinomi corticosurrenalici o dei GBM.

- Identificazione di alterazioni epigenetiche in geni coinvolti nelle vie di sviluppo dei NET, dei tumori ipotalamo-ipofisari, dei carcinomi corticosurrenalici o dei GBM per lo sviluppo di farmaci che modulino, a livello epigenetico, l'espressione di tali vie per migliorare la risposta a specifiche terapie (analoghi della somatostatina, dopamino-agonisti).

- Identificazione di nuovi bersagli di interesse terapeutico e sviluppo di nuove molecole farmacologiche per i NET, i tumori ipotalamo-ipofisari, i carcinomi corticosurrenalici o i GBM utilizzando studi in vitro (colture di linee cellulari immortalizzate) ed in vivo (modelli animali).

- Sviluppo dei pannelli per lo screening genetico delle sindromi endocrine ereditarie (MEN1, MEN2, VHL, NF1, STB, PGL1, PGL2, PGL3, PGL4, FIPA, MAS, CC, X-LAG) attraverso metodiche di alta specificità quale la Next Generation Sequencing (NGS) e sviluppo di terapie a bersaglio molecolare specifiche nei NET ereditari, mirate al caratteristico pathway mutato.