

### ***Caratterizzazione del ruolo della Pentraxina lunga 3 (PTX3) nel medulloblastoma ed implicazioni terapeutiche.***

La proteina Pentraxina lunga 3 (PTX3) è una componente del nostro sistema immunitario innato. Da diversi anni nel nostro laboratorio viene studiato il ruolo di PTX3 in vari tipi di tumore perché in base al contesto tumorale può avere un ruolo pro- o anti-tumorale.

Per quanto riguarda i tumori cerebrali, il ruolo di PTX3 non è ancora stato indagato approfonditamente, ma dati preliminari realizzati nel nostro laboratorio suggeriscono che la presenza di PTX3 in due tipologie di tumore, il medulloblastoma ed il glioblastoma, sia associata ad una maggiore aggressività di questi tumori e una loro maggiore resistenza alle terapie.

In particolare, i medulloblastomi sono tumori maligni del sistema nervoso centrale tra i più frequenti in età infantile o nell'adolescenza, rappresentano il tipo più frequente di tumore di origine embrionale e si forma nel cervelletto. Sotto il profilo istologico e molecolare sono state individuate diverse varianti di medulloblastomi (gruppo wingless/WNT, il gruppo sonic hedgehog/SHH, il Gruppo 3 e il Gruppo 4), ognuna caratterizzata da specifiche alterazioni, prognosi e approcci terapeutici diversi.

Gli esperimenti condotti finora hanno evidenziato che in campioni provenienti da pazienti con medulloblastoma, la proteina PTX3 viene espressa ad alti livelli soprattutto nel sottotipo molecolare chiamato SHH-TP53. Questa osservazione è stata confermata anche analizzando modelli cellulari rappresentati questo sottotipo molecolare.

Partendo da queste osservazioni sono stati condotti esperimenti in vitro che hanno evidenziato come effettivamente la riduzione di PTX3 mediante tecniche di silenziamento genico è in grado di ridurre la proliferazione e l'aggressività di queste cellule tumorali.

Nella prosecuzione del progetto:

- questi modelli cellulari verranno ulteriormente espansi modulando l'espressione di PTX3 in altre cellule di medulloblastoma umano rappresentative del sottotipo SHH-TP53;
- mediante tecniche di RNA-sequencing e metabolomica verrà studiato l'impatto della modulazione di PTX3 sul profilo trascrizionale e sul metabolismo delle cellule tumorali;
- verrà valutato quanto la riduzione di PTX3 influenza l'invasività, la staminalità e la resistenza alle terapie convenzionali (chemio e radioterapia) di queste cellule. In particolare dimostrare che la riduzione di PTX3 porta ad una riduzione dell'invasività e della resistenza nelle cellule di medulloblastoma avrebbe un pesante impatto sull'aggressività e sul trattamento di questo tumore.

Questi esperimenti verranno condotti sia in vitro che in modelli in vivo per poter validare l'effettivo impatto di PTX3 sulla biologia del medulloblastoma sia in modelli cellulari che in modelli complessi, ma estremamente rilevanti dal punto di vista traslazionale.

Infine, dal punto di vista terapeutico e traslazionale verrà valutato l'uso della tecnologia ASO (antisense oligonucleotides) che utilizza brevi sequenze di DNA modificato per silenziare geni a scopo terapeutico. L'impiego di questa tecnica (estremamente innovativa e di recente scoperta ed utilizzo), verrà valutata in vitro ed in vivo per ridurre i livelli di PTX3 e quindi poi combinare questa terapia ASO con le terapie (radio e chemio) attualmente disponibili al fine di incrementarne l'efficacia.

Nel complesso questa ricerca consentirà di approfondire la biologia del medulloblastoma ed il ruolo di PTX3 in questo tumore, gettando le basi per un possibile utilizzo di queste conoscenze al fine di migliorare gli approcci terapeutici attualmente disponibili.