

## Università degli Studi di Perugia

**PNRR:** consultazione per la raccolta di proposte progettuali

### SCHEMA

<b>Proponente della proposta progettuale</b>	Roberta La Starza
<b>Dipartimento/Centro del Proponente/Coordinatore</b>	Medicina e Chirurgia (Dir Prof N Talesa)/Sez Ematologia e Immunologia Clinica (Direttrice e Coordinatrice Prof C Mecucci)
<b>Dipartimenti/Centri potenzialmente coinvolti</b>	Dipartimento di Medicina, Sezioni di Ematologia, Oncologia Medica, farmacologia, e chimica; Dipartimento di Chimica, Biologia e Biotecnologie Università-Dipartimenti di Medicina e di Medicina Molecolare di Ancona e Pescara (nell'ambito del consorzio inter-regionale), e Milano, Torino, Padova, Ferrara, Bologna, Parma, Lecce, Bari
<b>Eventuali collaborazioni pubbliche e/o private</b> (riportare eventuali partner istituzionali/imprenditoriali coinvolgibili nell'idea progettuale)	Collaborazioni già in atto e nuove con i Centri Italiani di Ematologia e Oncologia afferenti sia a Università che a Aziende Ospedaliere Fondazione GIMEMA
<b>Titolo (indicativo) della proposta progettuale</b>	<i><b>Identificazione dei marcatori target e intervento terapeutico corrispondente nella leucemia acuta linfoblastica a cellule T (T-ALL)</b></i>
<b>Tematica/tematiche di prevalente interesse</b> (max 300 caratteri spazi inclusi)	<p>Il progetto proposto nasce dalla necessità di rispondere a domande cliniche ancora aperte nella gestione delle leucemie acute (AL), e utilizzando nuovi approcci di studio integrato, conoscenze e competenze, vuole contribuire all'identificazione e alla comprensione della biologia di un sottogruppo di AL, la Leucemia Acuta Linfoblastica a cellule T (T-ALL), per poi trasferire ai pazienti le nuove conoscenze attraverso lo sviluppo di nuovi test diagnostici e opzioni terapeutiche. L'approccio di studio che si vuole applicare rende possibile una analisi precisa e dettagliata della complessità degli eventi genetici ed epigenetici che giocano un ruolo fondamentale nella patogenesi e nella progressione di sottogruppi specifici, come per le forme a cellule T (T-ALL), e di correlare tale profilo genetico con specifiche sensibilità/resistenze farmacologiche. Pertanto sarà possibile attuare una <b>diagnosi di precisione</b> e identificare nuovi e specifici <b>marcatori biomolecolari</b> che sottostanno la resistenza/progressione della malattia. L'obiettivo generale è quello di identificare distinte entità nell'ambito delle T-ALL, e di riconoscere sottogruppi a rischio standard, intermedio e alto, che in modo da valutare l'impatto clinico delle caratteristiche biologiche della leucemia. Ciò renderà possibile la messa a punto di algoritmi di rischio prognostico, utili per la stratificazione dei pazienti in gruppi prognostici, e prevedere la sensibilità della leucemia ai composti standard e di nuova concezione. Grazie all'identificazione di marcatori di malattia predittivi di sensibilità a specifici composti/molecole, si potranno trasferire, nella popolazione, percorsi terapeutici personalizzati e specifici per singole entità leucemiche.</p> <p>Le potenziali ricadute del presente progetto sono attese nella: <b>1)</b> Società, con l'apporto di nuove conoscenze che miglioreranno diagnosi e gestione dei pazienti; <b>2)</b> Comunità scientifica, grazie all'acquisizione di nuove conoscenze che potranno essere utilizzate anche in altri ambiti, ai fini dell'applicazione di</p>

	una medicina di precisione e; <b>3)</b> Istituzioni coinvolte, in relazione alla implementazione di nuove tecnologie e scambio di competenze, nonché della possibilità che nascano nuove idee in giovani ricercatori che possano avviare o rafforzare la collaborazione tra gruppi di ricerca italiani, lavorando al servizio dei pazienti onco-ematologici.
<b>Grado di T.R.L di partenza</b> (ove applicabile la scala TRL, descrivere il livello di maturità dell'ipotesi progettuale iniziale facendo riferimento ai gradi e alle declaratorie della scala TRL europea)	<b>TRL8.</b> L'approccio ha già dimostrato di funzionare nella sua forma finale e nelle condizioni previste.
<b>Sintesi (estrema) degli obiettivi e delle possibili ricadute nel territorio locale e/o nazionale</b> (descrivere i principali obiettivi, i risultati attesi e eventuali impatti di ricaduta; max 500 caratteri spazi inclusi)	<p>Il presente progetto si prefigge tre principali obiettivi:</p> <p><b>Obiettivo 1:</b> Studi di genomica e proteomica funzionale nelle T-ALL. T-ALL. La diagnosi dei pazienti con T-ALL sarà effettuata secondo le linee guida dell'OMS e includerà la valutazione morfologica dei campioni di midollo osseo/sangue periferico e la citometria a flusso. Lo studio del profilo genomico sarà effettuato in ogni singolo caso utilizzando la citogenetica convenzionale e molecolare, il sequenziamento mirato di nuova generazione. e il microarray. Inoltre, l'utilizzo di un innovativo profilo funzionale multimodale di singole cellule, consentirà la quantificazione simultanea di RNA e proteine marker di superficie (CITE-Seq), con particolare attenzione alle proteine fosforilate.</p> <p><b>Ricaduta:</b> Tale approccio di studio bio-molecolare integrato rappresenta la metodologia più idonea per lo studio e comprensione di un sottogruppo di leucemie acute in cui la enorme complessità e eterogeneità genetica è alla base di numerosi potenziali sottotipi e entità.</p> <p><b>Obiettivo 2.</b> Tipizzazione farmacologica delle T-ALL (DSRP). Le cellule leucemiche saranno sottoposte a screening ex-vivo con librerie che includono varie molecole e composti selezionati "ad hoc", vari chemioterapici, specifici inibitori, immunomodulatori, e anticorpi monoclonali. La collezione contiene molecole approvate dalla FDA/EMA, oppure che si trovano in fase avanzata di sperimentazione, e che colpiscono la maggior parte delle vie metaboliche tumorali. I dati sulla risposta ai farmaci saranno interpolati sviluppando nodi di correlazione con i risultati ottenuti nell'obiettivo 1, per identificare sia i casi farmaco-sensibili, che quelli farmaco-resistenti per poi individuare la variazione inter-paziente nella risposta. Ciò servirà a una terapia mirata nei futuri studi clinici nella popolazione T-ALL, in generale. Inoltre, per la maggior parte sarà sviluppato un modello per valutare le sinergie tra farmaci; tali studi combinati saranno applicati in base al nodo di attivazione oncogenica rilevante.</p> <p><b>Ricaduta:</b> Tale studio risponderà a due principali quesiti: <b>1)</b> il valore predittivo, in termini di sensibilità ai farmaci, dei marcatori bio-molecolari di malattia; <b>2)</b> L'effetto combinato di molecole che colpiscono simultaneamente gli eventi oncogeni che contribuiscono allo sviluppo e progressione della leucemia.</p> <p><b>Obiettivo 3.</b> Sviluppo di una strategia clinica N-of-1. L'integrazione del profilo genomico e proteomico della leucemia con il dato di DSRP, istruirà il trattamento del paziente. Questo modello di studio clinico "N-of-1",</p>

	<p>considera un singolo paziente come l'unica unità di osservazione in uno studio che indaga l'efficacia o i profili di effetti collaterali di diversi farmaci. L'obiettivo è quello di determinare: i) se la piattaforma integrata possa influenzare l'indicazione terapeutica; ii) la risposta di malattia (numero e tipo di remissioni), e sopravvivenza globale che si otterrà con questo approccio.</p> <p><b>Ricaduta:</b> In questa prospettiva i dati cumulativi dei singoli casi contribuiranno a nuove classificazioni genomiche e marcatori predittivi.</p>
<p><b>Costo complessivo del progetto</b> (riportare in k-euro l'ordine di grandezza: 100 k-e, 500 k-e, .....)</p>	1200 k
<p><b>Informazioni aggiuntive</b> (riportare ogni informazione ritenuta utile a rappresentare l'idea progettuale: es. eventuali finanziamenti nazionali/internazionali già ottenuti, eventuali partenariati nazionali/internazionali già consolidati intorno all'ipotesi progettuale; eventuali attività di ricerca commissionata in partenariati pubblico/privati collegati all'idea progettuale; eventuali brevetti collegati; collaborazioni in atto da lunga data etc. - max 500 caratteri spazi inclusi)</p>	<p>Tale progetto si inserisce in un più ampio progetto di studio sulle T-ALL attivo nel nostro gruppo da più di 15 anni. Tale studio inoltre è inserito nel contesto nazionale di cui il centro proponente è la sede di Centralizzazione dei casi di T-ALL su tutto il territorio nazionale. Afferiscono quindi alla nostra struttura tutte le T-ALL dell'adulto e parte dei casi dell'età pediatrica. Alcuni progetti in corso sono sviluppati sotto l'egida del gruppo Italiano per lo studio delle Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) (progetto T-ALL2720; clinicaltrial.gov numero: NCT0458248). E' infine in corso un progetto PRIN (numero 2017PPS2X4) sullo studio e caratterizzazione genetica delle leucemie acute linfoblastiche ad alto rischio.</p>