

Cod. progetto 5M-2020-23682497

Responsabile Scientifico:

Dott.ssa Stefania Mantovani

Unità Operativa:

Immunologia clinica - Malattie Infettive

Titolo progetto:

Single-Cell profiling of liver-infiltrating immune cells of patients with NASH- and virus-related HCC: Implications for Immunotherapy

Sintesi Progetto - Abstract:

I tumori primari del fegato rappresentano una sfida sanitaria globale con una previsione di incidenza nel 2025 superiore a un milione di casi. Il carcinoma epatocellulare (HCC) è la forma più comune e rappresenta circa il 90% dei casi. Sebbene le epatiti virali e l'alcol siano i principali fattori di rischio, la steatoepatite non alcolica (NASH), associata a sindrome metabolica o diabete mellito, è diventata uno dei fattori di rischio più frequenti nei paesi occidentali.

Gli Immune checkpoint inhibitors sono stati approvati per il trattamento dei pazienti con HCC inoperabile, avanzato e metastatico. Recentemente uno studio ha rivelato che questi farmaci, nei pazienti con HCC insorto su NASH, provocano un'accelerazione dell'epatocarcinogenesi. Lo studio ha dimostrato nel modello animale e nei pazienti con NASH un accumulo di cellule T CD8+PD1+ attivate ed esauste, associate allo sviluppo di HCC, che risultano aumentate dopo immunoterapia con anti-PD1. D'altra parte, nell'HCC correlato al virus e con prognosi più infausta, è stata dimostrata la presenza di cellule immunosoppressive, come le cellule T regolatorie, e cellule NK e T esauste. È quindi chiaro che il microambiente tumorale gioca un ruolo fondamentale nella sorveglianza immunitaria nell'HCC e nella risposta all'immunoterapia, in particolare nel contesto dell'HCC correlato alla NASH. Le caratteristiche e le funzioni delle diverse cellule immunitarie presenti nel microambiente tumorale sono state fino ad ora poco esplorate in relazione alla diversa eziologia dell'HCC. La dissezione delle cellule immunitarie infiltranti il fegato di pazienti con HCC di origine virale e NASH, mediante sequenziamento dell'RNA a singola cellula, con l'identificazione di firme infiammatorie, stati funzionali delle cellule e predittori delle interazioni cellula-cellula, potrebbe gettare le basi per una nuova strategia immunoterapeutica dell'HCC basata sulla sua eziologia.

Il progetto prevede lo studio del trascrittoma, a livello di singola cellula, delle cellule infiltranti il fegato e il tessuto tumorale in pazienti con HCC derivante da NASH ed epatite virale, per identificare potenziali bersagli immunoterapeutici.

Obiettivi generali dello studio sono:

1. l'identificazione dei subsets/pathways cellulari del microambiente tumorale associati alla diversa eziologia su cui insorge il tumore;
2. l'intervento sulle vie immunitarie associate all'eziologia, per sbloccare/potenziare la sorveglianza immunitaria antitumorale fornita dalle cellule NK e T.

Lo studio prevede tre fasi:

- 1) Raccolta dei campioni e creazione di una biobanca.
- 2) Analisi del trascrittoma, mediante il sequenziamento a singola cellula, delle cellule immunitarie infiltranti il fegato e il tumore.
- 3) Intervento sui meccanismi immunitari identificati che risultano associati all'eziologia per sbloccare/potenziare le funzioni citotossiche antitumorali dei linfociti NK e T.

Questo studio permetterà un'ampia caratterizzazione delle cellule e dei meccanismi del microambiente tumorale che differenziano l'HCC correlato alla NASH da quello correlato a virus. Ciò sarà estremamente importante in considerazione delle profonde differenze nei meccanismi patogenetici che portano alla carcinogenesi in questi contesti clinici.

Inizio Progetto:

01/12/2022

Fine Progetto:

30/11/2024

Costo complessivo del progetto:

100.000,00

Totale quote 5 x mille:

52.500,00

Anno riferimento 5 x mille:

2020

Data percezione fondi 5 x mille:

18/10/2021

Budget	
Voce	Quota assegnata
Personale di ricerca	0,00
Apparecchiature	0,00
Materiale uso destinato alla ricerca	52.500,00
Spese di organizzazione	0,00
Elaborazione dati	0,00
Spese amministrative	0,00
Altro (indicare quali)	0,00
	52.500,00