  ****

**Nell’ambito del POR FESR Lazio (Programma Operativo Regione-Fondo Europeo Sviluppo Regionale), la Regione Lazio ha ammesso al finanziamento i seguenti progetti di ricerca per cui l’IFT e l’IDI sono ODR beneficiari.**

**TITOLO**

Esche Molecolari contro la TOssicità CUTanea indotta da cetuximab e panitutumab

**Acronimo:** EMTOCUT

**PAROLE CHIAVE**

Inibitori del recettore del fattore di crescita epidermico (EGFRi), tossicità cutanea, infiammazione

**DATA INIZIO E FINE DEL PROGETTO:** 15/04/2021-15/04/2023

**Odr Richiedente : Istituto di Farmacologia Traslazionale CNR**

**Responsabile IFT**: Dr.ssa Alessandra Magenta

**Finanziamento totale:** 149.658,28 €

**Finanziamento a favore dell’IFT:** 83.207,08 €

**OdR Mandante:** Istituto Dermopatico IDI *IRCCS*

**Responsabile IDI** : Dr. Antonio Facchiano

**Finanziamento a favore dell’IDI**: 66.451,20 €

**Personale da reclutare presso l’IFT:** due unità di personale per svolgere l’attività di ricerca(2 assegni di ricerca)

**ABSTRACT**:

Il Cetuximab (CET) e Panitumumab (PAN) sono due anticorpi monoclonali contro il recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR) utilizzati nel trattamento di differenti tipi di tumore. Purtroppo, il loro utilizzo produce forti effetti collaterali di tossicità cutanea. Risultati preliminari hanno identificato una molecola in grado di bloccare l’interazione del farmaco CET con l’EGFR, su un modello di cheratinociti umani immortalizzati.

Il nostro studio si propone di verificare l’effetto di questa molecola sulla citotossicità indotta dal CET. Verranno anche testate molecole che bloccano il farmaco PAN. Si analizzeranno anche forme chimicamente modificate delle molecole identificate per vedere se esse funzionano in modo più efficace.

Per ultimo, verrà verificato se le molecole sono inattivate nel siero o plasma umano così da determinare che tali molecole non interferiscano con il ruolo benefico che hanno gli anti-EGFR come antitumorali nel sito del tumore.

**OBIETTIVI:**

EMTOCUT prevede 3 obiettivi realizzativi.

1. Il primo obiettivo è quello di studiare le modifiche strutturali volte a migliorare l’efficienza delle molecole già identificate per la loro azione inibitoria del legame di CET e PAN all’EGFR.
2. Il secondo obiettivo di propone di studiare l’efficacia delle molecole sviluppate nell’obiettivo 1 e di identificarne la dose minima di utilizzo.
3. Il terzo obiettivo è quello di studiare l’effetto delle molecole sulla citotossicità indotta da CET e PAN. Per ultimo il progetto prevede di identificare eventuali partner farmaceutici per lo sviluppo industriale attraverso una disseminazione dei risultati.

**METODOLOGIE e TECNICHE DI INDAGINE:**

-Per determinare le molecole migliori in grado di inibire il legame del CET e PAN all’EGFR saranno eseguite analisi strutturali delle molecole e verranno disegnati degli analoghi

-Verranno utilizzati saggi di Immunofluorescenza *in vitro* su cheratinociti immortalizzati per verificare se le molecole in esame impediscono al CET e PAN di legare il recettore. Inoltre, verrà studiata la dose minima di legame.

- Saggi di apoptosi verranno effettuati per verificare se le molecole siano in grado di inibire l’apoptosi indotta da CET e PAN su cheratinociti immortalizzati, paragonate a molecole di controllo.

-Per verificare la diminuzione infiammatoria mediata dalle molecole in esame si eseguiranno pannelli di citochine pro- e anti-infiammatorie nel mezzo di coltura di cellule trattate con i farmaci antitumorali ed in presenza degli inibitori sviluppati nel corso di questo studio. Queste analisi consentiranno di studiare approfonditamente l’effetto biologico degli inibitori sviluppati nel presente studio.