

Progetto Strategico di Ateneo

Responsabile scientifico: Prof. M. Marzioni

Titolo del progetto

Role of ageing in the pathogenesis of cholangiocarcinoma: molecular characterisation of patients and prognostic evaluation

Abstract del progetto

Il colangiocarcinoma (CCA) è un tumore primitivo delle vie biliari, derivante dalla trasformazione neoplastica dei colangiociti, le cellule epiteliali che rivestono l'albero biliare. Come per molti altri tipi di tumore, l'incidenza di CCA incrementa progressivamente con l'aumentare dell'età. Diversi sono i fattori di rischio che possono portare allo sviluppo di questa patologia, tra questi la colangite sclerosante primitiva (PSC). È stato dimostrato che pazienti affetti da PSC presentano un rischio 120 volte maggiore di sviluppare CCA, anche in età precoce. Tuttavia, perfino in pazienti affetti da PSC, la diagnosi di CCA è spesso difficile da effettuare in tempi rapidi, e l'unico trattamento possibile rimane quello chirurgico. Nonostante negli ultimi anni siano stati fatti notevoli passi in avanti nella caratterizzazione genetico-molecolare di questa patologia, l'individuazione di specifici target molecolari finalizzati allo sviluppo di precisi approcci terapeutici rimane ancora da determinare. In base alla localizzazione anatomica il CCA è comunemente classificato in intraepatico (iCCA), perilare (pCCA) e distale (dCCA). In Italia negli ultimi anni è stata osservata un aumento dell'incidenza di CCA pari al 3-6% casi registrati per anno.

Gli avanzamenti nella caratterizzazione genomica, epigenetica e molecolare del CCA hanno permesso di capire la profonda eterogeneità di questo tumore, sia dal punto di vista istologico e delle cellule d'origine, sia per quanto riguarda le alterazioni molecolari dei pathways intracellulari coinvolti. Tuttavia, la complessità biologica del CCA rimane per lo più oscura, con inevitabili conseguenze in merito alla disponibilità di biomarkers utili per la diagnosi precoce e per lo sviluppo di trattamenti terapeutici specifici.

Oggigiorno è stato dimostrato che alla base dello sviluppo tumorale c'è l'accumulo di alterazioni genomiche ed epigenetiche; tuttavia, recenti evidenze mostrano come il processo di invecchiamento possa favorire lo sviluppo del tumore tramite alterazioni cellulari e del microambiente tissutale. Nonostante la correlazione epidemiologica stabilita tra tumore e età avanzata sia ormai stabilita, il ruolo fisiopatologico della senescenza cellulare nello sviluppo e progressione della CCA rimane ancora da esaminare.

Con senescenza cellulare si indica uno stato in cui le cellule smettono di dividersi e subiscono una serie di cambiamenti fenotipici che alterano profondamente la loro biologia. Tra questi vi è l'acquisizione di un fenotipo pro-infiammatorio, definito Senescence-Associated Secretory Phenotype (SASP), caratterizzato dalla secrezione di citochine e chemochine infiammatorie. La senescenza cellulare prende parte a diversi processi biologici, tra cui la soppressione tumorale, la riparazione tissutale e l'invecchiamento cellulare. Nel CCA, è stato identificato di recente un meccanismo di up-regolazione di una famiglia di proteine (Polycomb group protein) che hanno il ruolo di evitare la senescenza cellulare e agire da cofattori per lo sviluppo tumorale, mentre la SASP nel CCA si ritiene che contribuisca a quei cambiamenti del microambiente tissutale essenziali per la progressione del tumore. Infatti, una delle più importanti citochine della SASP, IL-6, è una molecola importante alla sopravvivenza nel CCA. Inoltre, la senescenza cellulare indotta nei colangiociti da costituenti biliari è stata recentemente implicata nella patogenesi della PSC che è uno dei fattori di rischio più forti per lo sviluppo del CCA.

Le alterazioni fisiopatologiche proprie dell'invecchiamento cellulare sembrano inoltre giocare un ruolo importante nell'insuccesso o nello sviluppo di complicanze del trapianto di fegato. A questo proposito, è stato recentemente dimostrato che l'età avanzata del fegato del donatore (maggiore di 60 anni) è associata ad una maggiore probabilità di fallimento del trapianto.

Esperimenti *in vitro* condotti precedentemente nel nostro laboratorio hanno dimostrato che un gruppo di microRNA che regolano il processo dell'invecchiamento cellulare (miR-1a, miR-30e, miR-20a) sono overespressi nei colangiociti di topi sottoposti al modello della DDC (un modello di PSC) e nei colangiociti isolati da topi anziani. La successiva analisi *in silico* ha permesso di individuare la proteina Twf1 come il target comune di questi microRNA e valutandone l'espressione genica questa è risultata aumentata non solo nei topi sottoposti a DDC ma anche nei colangiociti isolati da topi anziani. Questi dati suggeriscono una possibile similarità nella fisiopatologia del danno e dell'invecchiamento proprio delle cellule biliari eleggendo Twf1 come un possibile mediatore chiave età-dipendente della risposta biologica al danno dei colangiociti.

Lo scopo generale del presente progetto di ricerca è quello di valutare un possibile ruolo della senescenza dei colangiociti nello sviluppo e nella progressione del CCA umano. Il progetto è strutturato per integrare e massimizzare le competenze di diversi gruppi di ricerca e medici specialisti per offrire un approccio multidisciplinare e approfondire meglio la complessità molecolare e la eterogeneità clinica del CCA.

Gli obiettivi che si intendono raggiungere possono essere schematizzati in tre sezioni:

- 1) Creazione di una biobanca tissutale di campioni ottenuti in occasione di interventi chirurgici di iCCA, pCCA e dCCA;
- 2) Studio del ruolo dell'invecchiamento cellulare nella patogenesi del CCA;
- 3) Creazione di un database condiviso completo che raccolga informazioni rilevanti sulla storia clinica dei pazienti affetti da CCA, sui trattamenti delle malattie e sulla prognosi.

La formazione di un gruppo multidisciplinare per lo studio del CCA, insieme alla creazione di un database completo e di una biobanca di tessuti, ha la capacità di potenziare la ricerca sperimentale sul CCA. Inoltre, fornisce la base per la creazione di un centro di riferimento per questo tumore raro, dove diversi specialisti possono concorrere a fornire un trattamento aggiornato e individualizzato per i pazienti con CCA.