



Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca
Direzione Generale per il Coordinamento, la Promozione e la Valorizzazione della
Ricerca
Uff. V.

Rendiconto di spesa Fondi 5 per mille ANNO 2015
Enti della Ricerca Scientifica

Ente¹: ...FONDAZIONE PER L'ONCOLOGIA PEDIATRICA.....
 Codice fiscale: ...97107680585.....
 Indirizzo sede legale: c/o Divisione di Oncologia Pediatrica del Policlinico A. Gemelli,
 L.go Francesco Vito, 1 – 00168 Roma.....
 Referenti (nominativo, telefono, e.mail)...
 Prof. Riccardo Riccardi, 0630155165, riccardo.riccardi@unicatt.it; ...
 Mirella Oddi, 0630155165, mirella.odd@unicatt.it

Attività:

Progetto 1. Efficacia terapeutica del Temozolomide in modelli preclinici derivati da cellule staminali di ependimoma.

Progetto 2. Studi preclinici del Nerve Growth Factor (NGF) sui gliomi pediatrici di basso grado.

Data di inizio progetto:

Progetto 1. 01/01/2017

Progetto 2. 01/01/2017

Data di fine progetto:

Progetto 1. 31/12/2019

Progetto 2. 31/12/2019

VOCI DI SPESA	COSTO COMPLESSIVO	QUOTA FINANZIATA CON FONDI 5 PER MILLE
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte) L'importo indicato si riferisce alla retribuzione per un anno di n. 2 biologhe ed 1 tecnico di laboratorio a tempo pieno.	114.000	0

¹ Istituzione beneficiaria del contributo del 5 per mille.

Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)	0	0
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, ecc.) Materiali per colture cellulari; reagenti per biologia cellulare e molecolare, per l'analisi di mutazione, incluso sequenziamento Sanger, terreno per cellule staminali e plastiche, reagentario per caratterizzazione biochimica / funzionale del gene di fusione Sec61G-EGFR	55.369	54.727.00
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi, missioni ecc.)	0	0
Elaborazione dati	0	0
Spese amministrative Spese di pubblicazione lavoro scientifico	4.090	4.045,46
Altro (indicare quali)	0	0
TOTALE	173.459	58.772,46

Data

17/09/2018

Il Legale Rappresentante



Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante



RELAZIONE ESPLICATIVA DELLE SPESE SOSTENUTE DALLA FONDAZIONE PER L'ONCOLOGIA PEDIATRICA (FOP) CON IL CONTRIBUTO DEL 5 X 1000 IRPEF 2015 a corredo dell'allegato A.

Il contributo del 5 per mille IRPEF 2015 di 58.772,46 euro è stato erogato il 17/08/2017 ed è stato utilizzato per finanziare i progetti di laboratorio in corso presso l'U.O. di Oncologia Pediatrica della Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS. Il contributo ha coperto per circa il 99% l'acquisto di materiale di consumo e le spese di pubblicazione di un articolo su una prestigiosa rivista scientifica internazionale (Servidei T et al, Cancer Research, 2017).

Le spese di personale sono state sostenute dalla nostra Fondazione attraverso una donazione dedicata alla Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli che ha stipulato dei contratti professionali con due ricercatrici e un tecnico di laboratorio a tempo pieno.

Per Statuto la nostra Fondazione finanzia progetti di ricerca nel campo dell'Oncologia Pediatrica e in particolare dei tumori infantili del sistema nervoso centrale svolti presso la Divisione di Oncologia Pediatrica del Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS.

In questi ultimi anni l'attività di ricerca si è concentrata sugli ependimomi e sugli astrocitomi di basso grado.

Attualmente gli studi in corso sono:

Progetto : Studi preclinici dell'NGF sui gliomi pediatrici di basso grado.

I gliomi delle vie ottiche, tipicamente astrocitomi pilocitici di basso grado, sono i più comuni tipi di tumori maligni endocranici nei pazienti con neurofibromatosi tipo I (NF1), una malattia genetica multisistemica ereditaria che predispone allo sviluppo di diverse possibili patologie, tra cui anche neoplasie.

La crescita di questi tumori è di solito lenta e può anche andare incontro a regressione spontanea; tuttavia in un certo numero di casi può continuare a crescere e provocare lesioni a carico delle strutture nervose come cecità e disfunzione ipotalamiche.

Non è ancora chiaro quali cambiamenti molecolari portino all'insorgenza di un glioma delle vie ottiche nei pazienti NF1 e come possa rimanere stabile o progredire nel tempo danneggiando il tessuto nervoso.

Il Nerve Growth Factor (NGF) è una neurotrofina in grado di influenzare lo sviluppo, il mantenimento delle funzioni biologiche e la rigenerazione dei neuroni. L'NGF esercita una funzione chiave nella formazione del sistema nervoso simpatico e la sua scoperta ha rappresentato un passo importante nello studio dei meccanismi di crescita e di differenziazione della cellula nervosa. Recentemente numerosi studi hanno evidenziato che l'NGF esercita un ruolo di primo piano nella crescita delle neoplasie, può avere infatti sia effetti mitogeni che inibitori della crescita, a seconda del tipo cellulare.

In questo studio abbiamo per la prima volta investigato in vitro il ruolo dell'NGF sui gliomi di basso grado, i cui effetti sono a tutt'oggi sconosciuti, e i meccanismi intra ed extracellulari che sono attivati.

Abbiamo studiato l'effetto dell'NGF su due linee cellulari di basso grado (Res186 e Res259) e paragonato l'effetto a due linee cellulari di glioma di alto grado (A172 e U87). Le linee sono state trattate per 3 giorni con dosi crescenti di NGF da 0 ng/ml (gruppo di controllo) a 200 ng/ml.

Abbiamo studiato:

- L'effetto dell'NGF su due linee cellulari di basso grado: Res 186 e Res 259. L'effetto è stato paragonato a due linee cellulari di glioma di alto grado, A172 e U87.
- Il ciclo cellulare dopo il trattamento con NGF.

- I meccanismi intracellulari attivati dal legame di NGF con il recettore TrkA nelle linee cellulari di glioma di basso grado.
- Attività della Beta-galattosidasi (SA- β -gal) associata alla senescenza.

I risultati dei nostri studi sono stati oggetto della pubblicazione:

Ectopic NGF prevents proliferation in glioma cells by senescence induction.

Meco D, Di Francesco A, Melotti L, Ruggiero A, Riccardi R.

Journal of Cellular Physiology 2018 (in press)

Progetto: Efficacia terapeutica del Temozolomide in modelli preclinici derivati da cellule staminali di ependimoma.

Sono attualmente in corso numerosi clinical trials per esplorare il potenziale terapeutico del temozolomide (TMZ) nell'ependimoma pediatrico; tuttavia, la mancanza di solidi markers predittivi rende difficile individuare le categorie dei pazienti che possano più facilmente beneficiare del trattamento. Per esempio, la amplificazione/overespressione di EGFR è un forte fattore prognostico positivo nei pazienti con glioblastoma trattati con somministrazione metronomica di TMZ (Cominelli et al., 2015). Precedentemente, avevamo dimostrato che il trattamento metronomico nel modello preclinico di cellule staminali EPP di ependimoma, stabilizzate nel nostro laboratorio, determina un significativo aumento della sopravvivenza (log-rank, $P = 0.0021$). In questo studio, abbiamo confrontato la efficacia terapeutica del TMZ somministrato alla stessa dose cumulativa con protocollo standard (alto dosaggio per un periodo di tempo breve) e metronomico (basso dosaggio per un periodo di tempo prolungato). In aggiunta al modello derivato dalla linea EPP abbiamo utilizzato modelli ortotopici di ependimoma derivati da due linee di cellule staminali (EPP-MI ed EPV-FL-MI), che presentano attivazione costitutiva del signaling di EGFR, per overespressione di EGFR (in EPV-FL-MI) o della proteina di fusione EGFR Δ N566/EGFR Δ N599 (in EPP-MI). Il TMZ è stato somministrato po alle dosi di: 100 mg/kg, giorni 1-5, ogni 14 giorni, 3 cicli (protocollo standard) o 35 mg/kg po, giorni 1-5, ogni 7 giorni, 8 cicli (metronomico). Nel modello EPP, la somministrazione di TMZ con protocollo standard è inefficace ($P = 0.89$). Invece, nelle linee con attivazione del signaling di EGFR, la somministrazione del TMZ con i due protocolli ha determinato un significativo prolungamento della sopravvivenza dei gruppi trattati rispetto ai controlli in entrambi i modelli, sebbene la somministrazione metronomica abbia dimostrato una superiore efficacia terapeutica ($P < 0.0001$ e $P = 0.0005$, in EPP-MI ed EPV-FL-MI rispettivamente) rispetto a quella standard ($P < 0.0042$ e $P = 0.00121$, in EPP-MI ed EPV-FL-MI rispettivamente). *In vitro*, la maggiore sensibilità al TMZ della linea EPP-MI rispetto alla parentale EPP, che non ha la attivazione costitutiva del signaling di EGFR, correla con una riduzione dell'attivazione del pathway EGFR/STAT3 attraverso down-regolazione della espressione di EGFR, mentre la attivazione del signaling p53-mediato sembra essere uguale nelle due linee.

Il nostro studio preclinico indica che la somministrazione metronomica del TMZ ha una maggiore efficacia terapeutica rispetto alla somministrazione standard, identificando la attivazione di EGFR come un potenziale marker predittivo di responsività alla somministrazione metronomica di TMZ negli ependimomi pediatrici. Questo studio getta le basi sperimentali per una sperimentazione sui pazienti per identificare la più efficace modalità di somministrazione del TMZ.

Roma, 17 settembre 2018

Il Presidente
Prof. Riccardo Riccardi

