



Laura Poliseno

Consiglio Nazionale delle Ricerche - Istituto di Fisiologia Clinica (IFC)
Pisa

Progetti in corso

Individual Grant IG 2021 presso Consiglio Nazionale delle Ricerche - Istituto di Fisiologia Clinica (IFC) - Pisa

Titolo

Il lato oscuro dei BRAF inibitori: bloccare la pigmentazione per potenziare l'efficacia della terapia mirata nel melanoma

Ambito / Focus

L'Unità di Oncogenomica, che dirigo, si occupa di ricerca di base sul melanoma. Questo tumore della pelle ha un'incidenza in costante aumento ed è molto aggressivo, soprattutto quando raggiunge lo stadio metastatico, anche perché le terapie a disposizione non sono ancora ottimali.

Fisiologicamente, la pigmentazione ha una funzione protettiva (fa sì che il DNA delle cellule della pelle non sia danneggiato dai raggi ultravioletti del sole). Tuttavia, nell'ambito patologico del melanoma, la pigmentazione viene utilizzata dalle cellule tumorali come meccanismo di adattamento che di fatto limita l'efficacia dei farmaci detti BRAF inibitori (BRAFi). In questo contesto, l'Investigator Grant (IG) #25694 si prefigge di stabilire qual è il meccanismo molecolare tramite cui la pigmentazione "si oppone" all'effetto dei BRAFi, nonché di identificare inibitori della pigmentazione (PIGMi) che, combinati con i BRAFi, siano in grado di piegare la resistenza delle cellule di melanoma. Infine, il progetto si propone di sviluppare un metodo per veicolare i BRAFi e PIGMi all'interno delle cellule tumorali in modo selettivo, cioè riducendo al minimo gli effetti collaterali. Questo metodo si basa sull'utilizzo della attenuated *Listeria monocytogenes* (Lmat), un batterio non patogeno, già ampiamente usato per la sua capacità di "scovare" le cellule tumorali disseminate all'interno dell'organismo e di renderle "visibili" al nostro sistema immunitario, permettendone l'eliminazione. Quello che ci prefiggiamo di fare noi è utilizzare Lmat anche come veicolo per fare arrivare, all'interno delle



Profilo ricercatore



cellule tumorali, i farmaci di interesse (nel nostro caso, le combinazioni di BRAFi e PIGMi che identificheremo). In questo modo, le cellule tumorali saranno colpite sia "dall'esterno" (attacco da parte del sistema immunitario) che "dall'interno" (citotossicità indotta da parte dei BRAFi e PIGMi).

Risultati

Portando a compimento un percorso pluriennale, a cui ha contribuito in modo determinante un precedente finanziamento AIRC (My First AIRC Grant #17095), questo grant consentirà al mio gruppo di ricerca di dimostrare che, nell'ambito del melanoma metastatico, la capacità delle cellule di pigmentarsi si traduce in una minore sensibilità alla targeted therapy con i BRAFi. Ci permetterà anche di testare una nuova strategia terapeutica per superare questo problema, cioè la combinazione dei BRAFi con opportuni PIGMi. Infine, ci permetterà di proporre una nuova strategia per veicolare selettivamente i BRAFi e i PIGMi all'interno delle cellule tumorali, sfruttando il tropismo della Lmat.

Potenziali ricadute cliniche

Ci auguriamo che i risultati raggiunti con questo grant evidenzino l'importanza di stratificare i pazienti con melanoma metastatico sulla base del livello di pigmentazione dei loro tumori, in quanto i pazienti con tumori melanotici sono più resistenti ai BRAFi/MEKi di quelli con tumori amelanotici. Ci auguriamo anche che i risultati da noi ottenuti in vitro e in modelli animali siano il primo passo per implementare la combinazione BRAFi + PIGMi nella pratica clinica. Infine, ci auguriamo che Lmat possa essere ampiamente utilizzata come "intelligent carrier" di farmaci antitumorali, partendo dall'esempio dei BRAFi e PIGMi.

Fiducia nella ricerca

Perché è tramite la ricerca di ieri che sono state messe a punto le strategie terapeutiche con cui sono trattati i pazienti di oggi, così come è tramite la ricerca di oggi che saranno messe a punto le strategie terapeutiche con cui saranno trattati, sempre meglio, i pazienti di domani.

Perché la ricerca sposta sempre più avanti il confine della conoscenza. Ed è solo dalla conoscenza che scaturisce la nostra capacità di risolvere

Profilo ricercatore



problemi complessi, come quello posto dalla malattia, di ciascun paziente.

Perché la ricerca è fatta da persone appassionate, che trovano nell'esperimento riuscito, cioè nel "granellino" di conoscenza guadagnata, la spinta per affrontare i cento esperimenti seguenti, che daranno un risultato nullo o inatteso e che costringeranno a mettere mille volte in discussione le ipotesi di lavoro.

Biografia

Sono nata e cresciuta a Pisa, dove mi sono laureata in Biologia nel 2000 e poi dottorata nel 2004, lavorando presso l'Istituto di Fisiologia Clinica del CNR (IFC-CNR) con il Dr. Rainaldi. A fine 2005, grazie ad una borsa di studio dell'Istituto Toscano Tumori (ITT), ho iniziato un'esperienza all'estero che è stata estremamente importante, sia dal punto di vista lavorativo che di crescita personale. Ho lavorato per più di tre anni come post-doc nel laboratorio del Prof. Pandolfi, prima a New York al Memorial Sloan Kettering Cancer e poi a Boston al BIDMC-Harvard Medical School. Nel 2009, sono tornata a New York e ho cominciato un secondo post-doc nel laboratorio della Prof.ssa Osman alla New York University. Alla fine del 2011 sono rientrata in Italia perché il Prof. Luzzatto, allora Direttore Scientifico dell'ITT, mi ha offerto di diventare Principal Investigator dell'Unità di Oncogenomica del Core Research Laboratory. Ho così avuto la possibilità di iniziare la mia carriera indipendente e anche di tornare letteralmente a casa, perché il laboratorio che dirigo è posto presso IFC-CNR. A fine 2016 ho vinto un concorso nazionale e sono diventata Ricercatore CNR a tempo indeterminato. A inizio 2021, ho vinto il concorso nazionale per Primo Ricercatore.

Dal punto di vista personale, mentre ero in America mi sono sposata e nel 2011 è nato mio figlio. Una volta tornati in Italia, nel 2013 è nata mia figlia.

Perché ha scelto la ricerca

Ho deciso di fare questo lavoro sui banchi di scuola, quando al liceo ho cominciato a studiare biologia, e poi negli anni mi sono appassionata alla

Profilo ricercatore



biologia della cellula tumorale. La battaglia che cerco di combattere ogni giorno è capire come dalla "regola" della cellula normale si arrivi alle tante "eccezioni" delle cellule tumorali, tutte aberranti e tutte diverse tra loro. L'obiettivo ultimo è individuare il punto debole "di ciascuna cellula tumorale" e sviluppare nuove armi per colpirla proprio lì. Ovviamente è un risultato molto difficile da raggiungere. Ci vogliono innanzitutto buone idee, ma anche tanto duro lavoro e tanto studio, nonché tanta determinazione e tanta forza d'animo, per non buttarsi giù quando gli esperimenti non vengono e bisogna cercare strade nuove. Un altro elemento fondamentale è il gioco di squadra: una malattia complessa come il cancro non si vince facendo i solisti, ma mettendo insieme competenze e punti di vista diversi.

Ruolo

Il MFAG, che ho vinto nel 2015, è stato per me una tappa molto importante, perchè in Italia essere finanziati dall'AIRC significa entrare nella "cancer biology community". L'IG che ho appena vinto rappresenta una conferma che l'AIRC crede nelle mie linee di ricerca. Il mio team si impegnerà al massimo per dimostrare coi risultati sperimentali che valeva la pena finanziare il nostro progetto.

Giornata in laboratorio

Le giornate sono tutte diverse, ma sempre molto piene! Nel mio gruppo ci sono attualmente 1 post-doc, 5 dottorandi e 2 tesisti. Parlo con loro quotidianamente, per organizzare gli esperimenti della giornata. Abbiamo anche lab meeting settimanali, in cui 1 ragazzo a turno aggiorna tutti gli altri sul suo progetto, e meeting individuali, in cui di settimana in settimana mi faccio dire da ciascuno dei ragazzi cosa ha fatto. Se a questo aggiungiamo le ore spese in riunioni scientifiche con collaboratori, e quelle dedicate agli aspetti gestionali, di tempo non ne rimane molto. Lo uso per studiare/scrivere, soprattutto a inizio e fine giornata, che sono i momenti più calmi, in cui ci si può concentrare meglio...

Interessi

Dopo aver fatto la ricercatrice e la mamma, di tempo ne resta davvero poco. Cerco di incastrare nella routine settimanale un pò di sport, che libera la mente, e, dopocena, la visione di serie TV o film, che mi rilassano e mi ricaricano allo stesso tempo. Infine, prima di dormire, un buon libro

Profilo ricercatore



non può mai mancare! Quando finalmente arrivano le vacanze, cerchiamo per quanto possibile di viaggiare. Ora che i bimbi sono un po' più grandi, compatibilmente con la situazione covid, non vediamo l'ora di tornare a New York, dove è nato mio figlio e dove abbiamo lasciato un pezzo di cuore...

Incontri con scuole

Si

Altre informazioni

Come detto sopra, sono Primo Ricercatore dell'Istituto di Fisiologia Clinica del CNR. Sono anche il Principal Investigator dell'Unità di Oncogenomica del Core Research Laboratory dell'Istituto per lo Studio, la Prevenzione e la Rete Oncologica (ISPRO, ex ITT).