



UNIVERSITÀ  
DI SIENA  
1240



DIPARTIMENTO DI  
SCIENZE MEDICHE, CHIRURGICHE  
E NEUROSCIENZE

## Dottorato di Ricerca in Medicina Traslazionale e di Precisione

**Nome: Emma**

**Cognome: Bello**

**Ciclo: 39° ciclo**

**Laurea: Medical Biotechnologies**

**ORCID: 0009-0006-3358-9327**



### Progetto di Ricerca/Research Project

(ITA)

*Il mesotelioma pleurico (MP) è un tumore caratterizzato da 3 sottotipi istologici: epitelioido, bifasico e sarcomatoide. Data l'eterogeneità del MP, serve una classificazione molecolare e la ricerca di nuovi validi biomarcatori. Recentemente, l'immunoterapia (IT) basata sugli inibitori dei checkpoint immunitari (ICI) è stata approvata per il MP ma, nonostante i buoni risultati, la resistenza al trattamento rappresenta un limite. L'epigenetica, e in particolare la metilazione del DNA, svolge un ruolo nella resistenza, regolando geni immuno-correlati. In questo contesto, i farmaci epigenetici hanno mostrato risultati promettenti nel correggere le aberrazioni epigenetiche. Questo progetto, prevede un'analisi dettagliata di una coorte unica di pazienti con MP, trattati con la combinazione di ICI, ipilimumab e nivolumab. Saranno condotte analisi del trascrittoma, del metiloma e di trascrittomica spaziale su RNA totale e DNA genomico isolato da tessuti di MP FFPE. PBMC dei pazienti affetti da MP saranno utilizzate per studiare diverse sottopopolazioni di cellule immunitarie mediante citometria a flusso, mentre il plasma/siero sarà analizzato mediante ELISA/ELLA per valutare la presenza di molecole solubili coinvolte nell'immunità, durante la terapia. I risultati saranno associati all'esito clinico dei pazienti. Lo studio del rimodellamento immunologico da parte di farmaci epigenetici sarà condotto su colture cellulari di MP. Scopo del progetto è migliorare la gestione dei pazienti affetti da MP identificando i meccanismi epigenetici responsabili della risposta/resistenza agli ICI, consentendo la stratificazione dei pazienti in base a una previsione della risposta e lo sviluppo di nuove IT basate sull'epigenetica.*

(ENG)

*Pleural mesothelioma (PM) is a deadly cancer, characterized by 3 histological subtypes: epithelioid, biphasic and sarcomatoid. Given PM heterogeneity, molecular classification, and the search of new robust biomarkers have become necessary. Recently, immunotherapy (IT) based on the immune checkpoint inhibitors (ICI), was approved as new therapy for PM but, despite encouraging results, resistance to treatment is emerging as limitation. Epigenetics and in particular DNA methylation are*



UNIVERSITÀ  
DI SIENA  
1240



DIPARTIMENTO DI  
SCIENZE MEDICHE, CHIRURGICHE  
E NEUROSCIENZE

*potent mediators of resistance, since they regulate many immune-related genes. In this context, epigenetic drugs have shown promising results in remodeling epigenetic aberration. In this project, a comprehensive analysis will be exploited on a unique cohort of PM patients treated with the ICI combination of ipilimumab and nivolumab. In particular, transcriptomics, methylome-specific and spatial transcriptomics analyses will be done on total RNA and genomic DNA isolated from FFPE PM tissues. PBMC of PM patients will be used to investigate different immune cell subsets by flow cytometry, while plasma/serum will be analyzed by ELISA/ELLA to evaluate the presence of soluble immune-involved molecules, at different timepoints. Results will be associated with clinical outcome of patients. Additional in vitro studies on PM cell cultures will investigate how epigenetic drugs can remodel immune profile of PM cells. Aim of this project is to improve the management of PM patients identifying epigenetic-based mechanisms responsible for their ICI response/resistance, to finally provide the rationale for stratifying patients according to the better prediction of response and possibly develop novel epigenetic-based ITs.*