

## **Dottorato di Ricerca in Medicina Traslazionale e di Precisione**

**Nome: Francesca**

**Cognome: Piazzini**

**Ciclo: XXXVII**

**Laurea: Biologia molecolare e cellulare LM-6**

**ORCID: 0009-0001-6371-6570**



### **Progetto di Ricerca/Research Project**

**Max 1500 caratteri (spazi esclusi)**

(ITA)

Il Glioblastoma multiforme (GBM) è il tumore cerebrale maligno più comune e aggressivo. Oltre alla terapia standard anche i protocolli di immunoterapia non hanno raggiunto i risultati sperati in termini di incremento della sopravvivenza dei pazienti affetti da GBM. La mancata risposta all'immunoterapia può essere dovuta all'instaurarsi di un microambiente tumorale (TME) altamente immunosoppressivo principalmente causato da meccanismi che includono sia l'alterazione dell'espressione delle molecole dei checkpoint immunitari che la presenza di cellule e citochine con attività immunosoppressiva. Diversi studi hanno dimostrato che la manipolazione dell'epigenoma regola la proliferazione e l'invasione cellulare nei tumori solidi, e che la regolazione epigenetica dell'interazione immunitaria tra cellule tumorali e componenti cellulari e solubili all'interno del TME può svolgere un ruolo significativo nella progressione del GBM, fornendo meccanismi di resistenza al controllo immunitario. L'utilizzo dei farmaci epigenetici potrebbe quindi rappresentare un'opzione terapeutica innovativa ed efficace per il trattamento del GBM. Partendo da queste evidenze, il progetto di ricerca si concentra sull'identificazione di profili immunologici regolati epigeneticamente che rappresentano potenziali bersagli nel GBM, con l'obiettivo di definire una strategia per contrastare la resistenza alla risposta all'immunoterapia. I dati ottenuti forniranno la base per identificare nuovi approcci terapeutici basati sulla combinazione di farmaci epigenetici con agenti immunoterapici, al fine di migliorare il decorso clinico dei pazienti affetti da GBM.

(ENG)

Glioblastoma multiforme (GBM) is the most common and aggressive malignant brain tumor. In addition to standard therapy, immunotherapy protocols have not achieved the expected results in terms of improved survival of GBM patients. The lack of clinically significant responses to immunotherapy in GBM may be due to the establishment of an immunosuppressive tumor microenvironment (TME) mainly caused by various mechanisms that include

alteration of the expression of immune checkpoint molecules and the presence of cells and cytokines with immunosuppressive activity. Several studies have shown that manipulation of the epigenome regulates cell proliferation and invasion in solid tumors and that the epigenetic regulation of immune interaction between cancer cells, and cellular and soluble components within TME can play a significant role in GBM progression, providing mechanisms of resistance to immune control. Therefore, the use of epigenetic drugs could be an innovative and effective therapeutic option for the treatment of GBM. Based on this evidence, the research project is focused on identifying epigenetically regulated immunological profiles that represent potential target in the GBM, aiming to counteract immunotherapy resistance. The data obtained will provide the basis for identifying new therapeutic approaches based on the combination of epigenetic drugs with immunotherapeutic agents, in order to improve the clinical outcome of GBM patients.