

CNR Dipartimento Ingegneria, ICT e Tecnologie per l'Energia e i Trasporti

autorizzazione

n. registr.

data registr.

110

25/02/2020

Ist_Richiedente

IASI - Istituto di Analisi dei Sistemi e Informatica "A. Ruberti"

Direttore

Rinaldi Giovanni f.f.

N_prot_richiedente

132

Data_prot_richiedente

24/02/2020

città

Roma

Codice progetto

DIT.AD021.028

Resp_scientifico

Andrea De Gaetano

Tipologia della richiesta

Stipula contratti, presentazione progetti

Oggetto richiesta

Autorizzazione firma della lettera di trasferimento del grant finanziato da AIRC dall'Università di Torino al CNR

committente

Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro_AIRC

Bando_avviso_committente

My First AIRC Grant_Call for proposal 2019

Acronimo progetto

fondi esterni ☐

titolo

Metabolic regulation of the DNA methylation enzymatic machinery in pancreatic cancer

costo totale

€ 499.897,64

costo cnr

€ 0,00

cofin_esterno

€ 499.897,64

data inizio contratto

25/02/2020

durata presunta

5 anni

note

- Vista la richiesta inoltrata dall' Istituto richiedente
- Valutata positivamente la coerenza dell'attività proposta con i contenuti programmatici del Progetto interessato
- Si esprime parere favorevole alla domanda oggetto della richiesta

protocollo CNR

firma Direttore

Dipartimento Ingegneria, ICT e Tecnologie per l'Energia e i Trasporti

Richiesta di autorizzazione alla stipula di contratti e/o proposte progettuali Nazionali e Internazionali

sigla Istituto	IASI	Codice Istituto	003
Sede	ISTITUTO	Attività prevista dal PdG di Istituto	
Direttore	GIOVANNI RINALDI	si	no
Istituto	ISTITUTO DI ANALISI DEI SISTEMI ED INFORMATICA "ANTONIO RUBERTI"		X
Indirizzo	VIA DEI TAURINI 19, 00185 ROMA		
Area Progettuale	Matematica Applicata	Codice AP	DIT.AD021
Progetto	BIOMAT-Fisiopatologia Clinica e Modellistica Matematica in Biomedicina	Codice Progetto	DIT.AD021.028
Resp. Progetto	Andrea De Gaetano		
Bando o Avviso	My First AIRC Grant_Call for proposal 2019		
Committente	Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro_AIRC		
Titolo Progetto	Metabolic regulation of the DNA methylation enzymatic machinery in pancreatic cancer	Acronimo Progetto	
Ambito di riferimento	Oncologia	Nazionale	Internazionale
		X	

Abstract

Background: Epidemiological studies have pointed out a correlation between dysmetabolism and gastrointestinal tumors, including pancreatic cancer. Dysmetabolism and consequent altered cellular metabolite availability impacts on the epigenetic landscape. DNA methylation and its enzymatic machinery are particularly sensitive to metabolic alterations. Indeed, the consequent alteration of cytosine methylation pattern affects stably cell transcriptome and leads to the establishment of the so-called “epi-metabolic memory”. Recently, my studies shed light on the stroma as a sensor of dysmetabolism and a keeper of the epi-metabolic memory. Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is characterized by a scarce proportion of malignant cells and a preponderant desmoplastic stroma, abundant in extracellular matrix deposition, cancer-associated fibroblasts (CAFs), disorganized endothelium and exhausted immune cells. PDAC stroma hampers pancreatic tissue homeostasis and plays a pivotal role in refractory to therapy.

Hypothesis: We postulate that chronic dysmetabolism alters the activity of DNA methylation enzymatic machinery leaving an epi-metabolic inheritance which harnesses pancreatic tumorigenesis. The high desmoplastic pancreatic stroma widely contributes to pancreatic cancer progression and refractory to therapies. Therefore, we hypothesize that PDAC stroma organization is mediated by the dysmetabolism-dependent epi-metabolic memory which alters CAF activation and function.

Aims: The proposal aims at: 1) identifying an epi-metabolic signature associated with dysmetabolism-dependent DNA methylation-related enzyme impairment in pancreatic tumorigenesis; ii) understanding function of DNA methylation related enzymes during PDAC stroma development; iii) revealing the cluster of epi-metabolic genes associated with PDAC reversible/persistent epi-metabolic memory; iv) improving PDAC therapeutic strategies targeting dysmetabolism and DNA methylation-related enzyme to modulate the stromal compartment.

Experimental strategies: These objectives will be pursued through a broad approach consisting in: 1) exposure of a genetically engineered mouse model of PDAC tumorigenesis to high-fat diet, which mimics a pre-metabolic syndrome; 2) in vivo evaluation of PDAC progression upon dysmetabolism by bioluminescence imaging; 3) epi-metabolic characterization of the interaction between pancreatic stroma and tumor; 4) cellular modeling of the interaction between pancreatic CAF and tumor cells; 5) pharmacological specific targeting of epi-metabolic mediators in combination with Gemcitabine and evaluation of PDAC progression.

Expected results: Achievements of this proposal will increase the knowledge about the dysmetabolism impact on pancreatic cancer tumorigenesis and progression and will shed light on novel epi-metabolic combinatorial therapeutic approaches with Gemcitabine on PDAC progression impacting on stroma organization.

Impact on cancer: This study will provide novel insights into epi-metabolic mediators which can help to stratify dysmetabolic PDAC patients in a precision medicine perspective. The scientific framework promises to design attractive and feasible combination of epi-metabolic approaches and standard chemotherapies in the growing PDAC patient population with a previous history of metabolic syndrome.

Coord. del Progetto	Francesco Spallotta			
Resp. Scientifico	Francesco Spallotta			
Costo totale prog.-A	499897.64	così ripartiti		
esprimere i costi al netto di IVA				
	totale - B	Quota di cofinanziamento-D	Finanziamento del Committente-E	
Unità CNR	499897.64	0.00	€ 499,897.64	
Costo totale Partners -	€ 0.00			
Fase del Progetto	DA FIRMARE	indicare se: proposta, negoziazione	o da firmare	
Data Inizio	Marzo 2020	Durata Presunta	5 anni	
Atto per cui si richiede l'autorizzazione		firma della lettera di trasferimento del grant finanziato da AIRC dall'Università di Torino al CNR		
Termine ultimo firma dell'atto		25 Febbraio 2020		
Commenti				

(1) indicare il titolo del Progetto CNR inserito nel PdG

Firma Direttore

Il costo totale del progetto è A= B+C

Il Totale dell'unità CNR = D+E