



Finanziato
dall'Unione europea
NextGenerationEU



Ministero
dell'Università
e della Ricerca



Italiadomani
PILANO NAZIONALE
DI RIFORMA E RESILIENZA



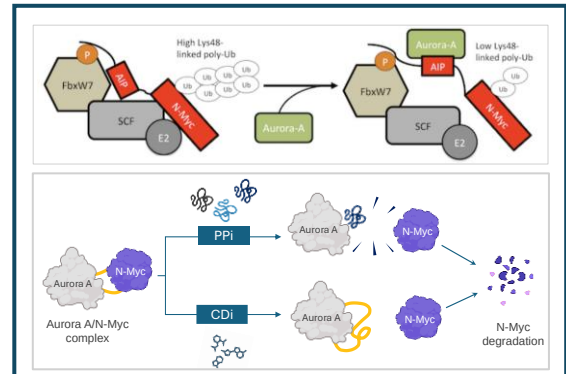
Consiglio Nazionale
delle Ricerche

Titolo del progetto: Un approccio duplice per colpire il complesso Aurora-A/N-Myc nel neuroblastoma MYCN-amplificato

Partners:

- IBPM-CNR: Dott.ssa Giulia Guarguaglini
- Uni Sapienza: Prof. Alessandro Paiardini (PI)

giulia.guarguaglini@uniroma1.it



Descrizione:

Il neuroblastoma è un tumore pediatrico del sistema nervoso periferico. Livelli elevati di N-Myc, dovuti all'amplificazione dell'oncogene MYCN, caratterizzano il neuroblastoma ad alto rischio. In questi tumori, un ulteriore aumento di N-Myc è determinato dalla sua interazione con la chinasi mitotica Aurora-A. L'interazione con Aurora-A sequestra N-Myc, impedendone la degradazione proteolitica e determinandone l'accumulo. Colpire l'oncoproteina Myc, considerata "undruggable", è un obiettivo terapeutico importante, ma non ancora non raggiunto. Nel neuroblastoma MYCN amplificato, rompere l'interazione tra Aurora-A e N-Myc, rappresenta un promettente approccio alternativo per ridurre i livelli di N-Myc.

Finalità:

Proponiamo due strategie complementari, basate sull'utilizzo di inibitori dell'interazione proteina-proteina e "conformation-disrupting", per inibire selettivamente il complesso Aurora-A/N-Myc. Utilizzeremo un approccio che ci ha portato recentemente a identificare molecole inibitorie dei complessi Aurora-A/TPX2 e Aurora-A/N-Myc. Il piano sperimentale comprenderà metodologie di chimica farmaceutica e biologia strutturale, saggi in vitro e in colture cellulari, studi in modelli animali.

Risultati attesi:

Attraverso l'approccio proposto per inibire l'interazione Aurora-A/N-Myc, ci aspettiamo di ottenere composti "lead" da utilizzare negli studi preclinici, e di determinare il valore terapeutico dell'inibizione del complesso. Questo progetto potrà rappresentare una solida base per la valutazione di composti innovativi, in grado di inibire il complesso Aurora-A/N-Myc, negli studi clinici per il trattamento del neuroblastoma e altre patologie pediatriche

Finanziato dall'Unione Europea – Next Generation EU, M4C2 – CUP B53D23012570006