

Chiar. mo Prof. S. Cuzzocrea
Magnifico Rettore
Università di Messina

Con riferimento alla nota Prot. n. 0084268 del 16.09.2019, si fa istanza alla M.V. di proroga del progetto Research & Mobility 2017 dal **titolo “Molecular typing of glioblastoma in patients younger than 50 years. Identification of potential prognostic and predictive factors and targets for novel therapy”** per la prosecuzione dell’attività di ricerca e di formazione senza ulteriore aggravio finanziario per l’Ateneo.

Come richiesto dalla predetta nota si comunica quanto segue:

Per quanto attiene alla mobilità del personale docente:

- 1) La Prof. Maria Caffo ha soggiornato presso l’Hopital La Pitiè Salpêtre di Parigi (Dipartimento di Neurooncologia) dal 10.05.2019 al 18.05.2019. La stessa non ha potuto completare il periodo di mobilità in quanto impegnata in ruolo assistenziale, gravato in alcuni periodi di questo anno in corso da assenze di altri colleghi.
- 2) La Prof. Concetta Crisafulli ha soggiornato l’Hopital La Pitiè Salpêtre di Parigi (Laboratorio SIRIC-CURAMUS) dal 10.05.2019 al 18.05.2019. La stessa non ha potuto completare il periodo di mobilità per il notevole numero di ore di docenza, non sempre sostituibile e di incarichi di coordinamento.
- 3) Il Prof. Marc Sanson ha soggiornato presso l’Università di Messina dal 02.07.2019 al 12.07.2019.

Si precisa quanto segue:

Il personale docente non ha potuto superare la percentuale di mobilità prevista dal bando per le seguenti ragioni:

- 1) La prof.ssa Barresi si è trasferita presso l’Ateneo di Verona. La stessa sta tutt’ora partecipando al progetto di ricerca, in collaborazione con la nostra Università ed il gruppo di ricerca. Da tale collaborazione è già stata prodotta una pubblicazione sulla rivista internazionale recensita “Cancers”. Per la prof.ssa Barresi, secondo il bando non sarebbe più prevista la mobilità.
- 2) Il prof. Marc Sanson, ha vinto in questo stesso anno accademico il bando come Visiting Professor, e per i suoi numerosi impegni (lo stesso dirige un laboratorio di ricerca per lo studio e la cura dei tumori cerebrali di valenza internazionale, è responsabile di importanti gruppi di ricerca neuro oncologica francese ed internazionale, è sperimentatore di nuove terapie per la

cura dei tumori cerebrali, fa parte e coordina numerose società scientifiche e riceve numerosi inviti a tenere lezioni e conferenze internazionali) è riuscito ad essere presente presso la nostra Università dal 02.07.2019 al 12.07.2019, in qualità di Visiting Professor, periodo che secondo bando non può essere calcolato nella percentuale di mobilità del personale docente.

- 3) La dott.ssa Annaluisa Di Stefano è stata assente per maternità.
- 4) Il Prof. Cardali ha avuto l'incarico di Direttore vicario dell'UOC di Neurochirurgia e per tale ragione oltre ad impegni assistenziali (attività operatoria, turni di guardia e pronta disponibilità) non ha potuto partecipare durante questo anno alla mobilità.
- 5) Il Prof. Angileri ha avuto un importante incarico da parte della Società Italiana di Neurochirurgica, quale coordinatore della Sezione di Neurooncologia e sta coordinando a tutt'oggi, con il Ministero della Salute ed altre Società Scientifiche la stesura di linee guida nazionali per il trattamento dei tumori cerebrali. Per tale motivo e per impegni assistenziali (attività operatoria, turni di guardia e pronta disponibilità) non ha potuto partecipare alla mobilità.
- 6) Il prof. Esposito è referente per Sud Europa e Paesi del Mediterraneo del Mensa, è referente per l'Italia della Pain Management Society ed è Consultant Medtronic Italia per la DBS. Per questi impegni extraistituzionali non ha potuto partecipare alla mobilità.

Per quanto attiene la mobilità del personale non docente (specializzandi e dottorandi) la sottoscritta precisa che

- 1) ha dovuto provvedere alla sostituzione di due dottorandi, dei quali uno ha terminato il corso di dottorato, l'altro ha preso servizio presso altra Università.
- 2) La dott.ssa Mallamace è a tutt'oggi in maternità.
- 3) Il dott. Gurgone sta soggiornando presso il Dipartimento di Neuroscienze della Columbia University (dal 15 Giugno).
- 4) Il dott. Lo Giudice è tutt'ora in attesa della chiamata per il periodo di soggiorno presso il Dipartimento di Odontoiatria e Maxillo- Facciale della Columbia University.
- 5) Il dott. Gorgoglione ed il dott. Ricciardo hanno soggiornato presso l'Hopital La Pitié Salpêtrière di Parigi (Dipartimento di Neurooncologia) dal 10.05.2019 al 19.05.2019.
- 6) La dott.ssa Lioni che ha finito il corso di specializzazione in Anatomia Patologia è stata sostituita con la dott.ssa Garufi, specializzanda in Neurochirurgia.

Faccio presente inoltre che gli specializzandi inclusi nel progetto di ricerca hanno dovuto partecipare alla rete formativa prevista per gli specializzandi.

Per quanto attiene alla prosecuzione del progetto di ricerca, uno studio preliminare su una coorte di 16 glioblastomi, con sperimentazione iniziata nell'Ottobre 2018, e, quindi, antecedente alla

disponibilità dei fondi relativi al progetto R&M, ha portato all'identificazione di un sottogruppo di glioblastomi (2/16) con caratteristiche istologiche e molecolari peculiari, in pazienti adulti di età inferiore ai 50 anni. Questo sottogruppo di glioblastomi mostrava un elevato numero di mutazioni per Megabase di DNA (tumor mutational load: TML), mutazioni in geni che codificano per proteine coinvolte nel sistema di riparazione del DNA, e, istologicamente, una percentuale di cellule giganti nel tessuto tumorale maggiore del 25%. I risultati di tale studio sono stati recentemente pubblicati sulla rivista **Cancers (Basel)**. 2019 Aug 30;11(9). pii: E1279. doi: 10.3390/cancers11091279). Questi risultati potrebbero avere interessanti sviluppi sul piano clinico. Infatti, in letteratura, sono riportati casi singoli di GBM pediatrici, con elevato TML e mutazioni dei geni coinvolti nel sistema di riparazione del DNA, che hanno mostrato una buona risposta al trattamento con check-point inhibitors. Si intende procedere con il completamento dello studio del profilo molecolare dei glioblastomi di soggetti sotto i 50 anni di età, già reclutati, con particolare riguardo alle mutazioni più rare non descritte in letteratura ed ai casi di permutazioni, ed al fine di verificare la potenziale ricaduta clinica dei nostri dati preliminari sarebbe auspicabile:

- 1) analizzare una casistica più ampia di glioblastomi a cellule giganti, per verificare se il glioblastoma con alto TML non sia, in realtà, un sottogruppo del glioblastoma a cellule giganti;
- 2) verificare su casi di pazienti che hanno già ricevuto il trattamento con check point inhibitors, se esista una correlazione tra risposta al trattamento e TML del glioblastoma prima del trattamento.

Se, infatti, dovesse risultare una correlazione tra risposta al trattamento e alto TML, e in associazione tra TML e istologia "cellule giganti", i glioblastomi con cellule giganti potrebbero essere di routine sottoposti a valutazione del TML, ed un TML alto potrebbe fungere da marcatore predittivo di risposta alla terapia con check-point inhibitors.

La ricerca su pazienti affetti da Glioblastoma sta inoltre vertendo anche sullo studio delle transglutaminasi, (Prof. Caccamo e Prof. Crisafulli), i cui risultati con lo studio statistico di correlazione con le sopravvivenze, volumi tumorali, età, ed altre caratteristiche biomolecolari correlate al tumore saranno completati, discussi e pubblicati.

Si intende inoltre procedere al completamento della mobilità come prevista dal bando R&M 2017 sia da parte del personale docente che di dottorandi e specializzandi, nelle sedi universitarie partner partecipanti al progetto di ricerca.

Per quanto attiene alle spese sostenute sono stati utilizzati i seguenti fondi suddivisi per i seguenti capitoli:

CA.04.40.01 Acquisto materiali di consumo (reagenti di laboratorio): €35.988,27.

CA.04.43.18 Missioni all'estero: €12.323,21 (Dott. Gurgone, Prof. Caffo, Prof. Crisafulli).

CA.04.46.07 Mobilità studenti: € 1.853,08 (Dott. Riccardo, Dott. Gorgoglione).

Fiduciosa nell'accoglimento della presente istanza, invio distinti saluti

Il coordinatore scientifico

F.to Prof. Maria Caffo