

## Caratterizzazione molecolare e nuovi approcci terapeutici nel trattamento del mesotelioma pleurico

Il tumore maligno della pleura (malignant pleural mesothelioma, MPM) è una neoplasia estremamente aggressiva, associata all'esposizione alle fibre di amianto. Attualmente, estrazione, importazione ed uso dell'asbesto sono stati proibiti in molti paesi, tuttavia considerato il tempo di latenza che può arrivare anche a 30-50 anni, si stima che il picco di incidenza del mesotelioma verrà raggiunto solo intorno al 2020. Generalmente il mesotelioma viene diagnosticato in fase già avanzata e l'approccio chirurgico è possibile solo in un numero esiguo di pazienti; la terapia di prima linea è costituita da chemioterapia (somministrazione combinata di cisplatino e pemetrexed). A causa dell'elevata resistenza ai farmaci chemioterapici, i benefici del trattamento farmacologico hanno una durata piuttosto limitata e nel giro di pochi mesi si assiste ad una ripresa della malattia con una sopravvivenza media dei pazienti di circa 12 mesi, mentre la possibilità di risoluzione della malattia è inferiore al 5%.

Pertanto, dato che la chemioterapia tradizionale e la radioterapia hanno solo un'efficacia limitata, per migliorare la sopravvivenza è necessario sviluppare nuovi e più efficaci interventi terapeutici diretti verso bersagli molecolari identificati nelle cellule di mesotelioma.

In questa sperimentazione pre-clinica abbiamo testato l'efficacia di un nuovo farmaco a target molecolare **Palbociclib** in linee di mesotelioma pleurico di differente istotipo e in due modelli da noi isolati direttamente da liquido pleurico di pazienti affetti da mesotelioma pleurico (Figura 1).

Palbociclib (PD-0332991), è un inibitore della divisione delle cellule tumorali in quanto inibisce molecole che controllano il ciclo cellulare in particolare inibisce le chinasi ciclina-dipendenti CDK 4 e 6 e blocca la progressione del ciclo cellulare dalla fase G1 alla fase S. E' un farmaco già approvato dalla FDA (Food and Drug Administration), per il carcinoma mammario avanzato metastatico ed è ben tollerato.

Un aspetto molto importante per evitare trattamenti inutili è definire quali siano i fattori predittivi di risposta ad un farmaco, in modo da proporre la terapia solo ai pazienti che ne potranno beneficiare. Nel nostro progetto abbiamo definito che la sensibilità delle linee cellulari di MPM al Palbociclib è legata ad una alterata espressione di proteine che regolano la divisione cellulare quali p16, Rb e ciclina D. Tutte le linee tumorali di mesotelioma a nostra disposizione e anche le cellule isolate dai pazienti si sono rivelate altamente sensibili al farmaco. Il Palbociclib non solo blocca la loro replicazione ma induce anche l'acquisizione di un fenotipo senescente, inibendo in maniera significativa la crescita del tumore.

Le terapie combinate sono a tutt'oggi quelle con una migliore efficacia in quanto permettono di abbassare le dosi dei farmaci e impediscono l'instaurarsi di resistenze, che rappresentano la causa principale di fallimento delle terapie con farmaco singolo.

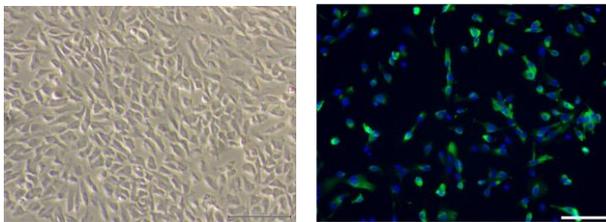
Nella seconda fase della nostra sperimentazione abbiamo quindi testato l'efficacia di un trattamento combinato tra Palbociclib e inibitori di un'importante via di sopravvivenza cellulare, la via PI3K/AKT/mTOR. In questi esperimenti abbiamo usato due differenti modalità di somministrazione, quella simultanea in cui i due farmaci vengono dati contemporaneamente o quella sequenziale in cui prima le cellule sono trattate con solo il Palbociclib e poi il Palbociclib è associato agli inibitori di PI3K.

La somministrazione sequenziale ha rivelato l'efficacia migliore dando un effetto sinergico sia sull'inibizione della proliferazione cellulare che sull'induzione di senescenza (Figura 2). L'inibizione della crescita cellulare è stata osservata anche in sferoidi, un modello tridimensionale che riproduce meglio le caratteristiche di crescita dei tumori in vivo (Figura 3).

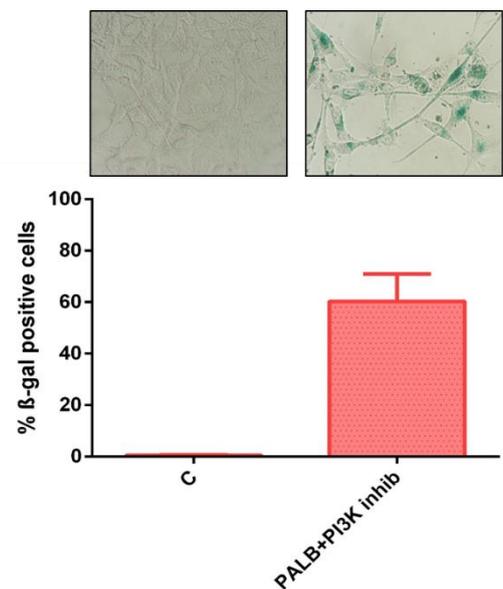
In conclusione la nostra sperimentazione dimostra che il Palbociclib associato con altri farmaci a target molecolare può rappresentare un nuovo approccio terapeutico per i pazienti affetti da mesotelioma.

La ricerca è stata svolta grazie anche al Contributo dell'Associazione Augusto per la Vita presso il Dipartimento di Medicina e Chirurgia dell'Università di Parma in stretta collaborazione con l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma e con l'Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori di Meldola.

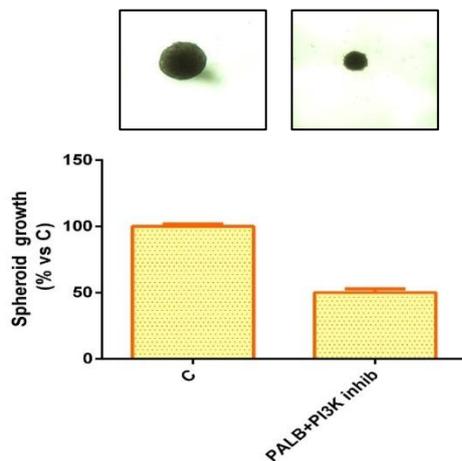
Nella pubblicazione che verrà inviata a una importante rivista scientifica internazionale, alla voce acknowledgements, l'Associazione Augusto per la Vita verrà ringraziata per l'importante supporto dato alla ricerca.



**Figura 1:** Immagine di cellule tumorali isolate da liquido pleurico di pazienti con mesotelioma pleurico maligno. In verde un marker specifico del mesotelioma la Calretinina.



**Figura 2.** Effetto dell'associazione sequenziale di Palbociclib con inibitore di PI3K sull'induzione di senescenza cellulare. Le cellule senescenti cambiano morfologia e assumono una colorazione verde/blu (Saggio SA- $\beta$ gal).



**Figura 3.** Effetto dell'associazione sequenziale di Palbociclib con inibitore di PI3K sulla crescita di sferoidi cellulari.