

Progetto Nazionale Amianto

U.O. 4 Istituto Tumori “Regina Elena” - Responsabile Scientifico Prof. Ruggero de Maria

### **Modelli preclinici per la terapia del mesotelioma**

Il mesotelioma pleurico è una neoplasia molto aggressiva caratterizzata da una prognosi infausta per la maggioranza dei pazienti. Pertanto è necessario un forte impegno della ricerca scientifica nel valutare nuovi approcci terapeutici per migliorare la terapia e la sopravvivenza dei pazienti. I modelli preclinici oggi disponibili, che utilizzano cellule stabilizzate di mesotelioma, presentano notevoli limiti, anche concettuali, e non sono sufficientemente affidabili nella programmazione di opportuni approcci di ricerca traslazionale.

I ricercatori dell’Istituto Nazionale Tumori Regina Elena sono riusciti a isolare e a coltivare in laboratorio le cellule staminali che danno origine ai mesoteliomi. Grazie a questa scoperta è stato finalmente possibile riprodurre in laboratorio i tumori dei pazienti affetti da mesotelioma pleurico.

L’obiettivo della ricerca consisteva nell’allestimento di modelli sperimentali preclinici più attendibili e nella possibilità di individuare le terapie potenzialmente più efficaci. Sono stati portati avanti due approcci, con lo scopo di ampliare l’esiguo armamentario diagnostico e terapeutico a disposizione degli oncologi impegnati nella lotta al mesotelioma.

Il primo approccio aveva come obiettivo la creazione di modelli sperimentali più attendibili di quelli attuali e più simili alla patologia umana. A questo fine, sono state messe a punto le condizioni sperimentali opportune per ottenere, per la prima volta, la riproduzione e crescita in animali da esperimento di frammenti di mesoteliomi umani. Tali tumori sono estremamente simili al tumore di partenza; infatti, la replica sperimentale conserva caratteristiche morfologiche, biochimiche e molecolari sovrapponibili al reperto biotipico a partire dal quale sono stati generati. Ciò significa che tali repliche sperimentali del tumore umano sono più affidabili per caratterizzare nuovi strumenti diagnostici, prognostici e terapeutici di immenso valore scientifico e di rapida trasposizione in clinica.

In una seconda fase sono state condotte, in questo sistema preclinico, valutazioni di ordine farmacologico per affrontare il problema della resistenza ai farmaci delle cellule di mesotelioma. Ciò ha consentito di identificare farmaci in grado sia di agire sulla massa totale delle cellule tumorali, sia di interferire con la sopravvivenza delle popolazioni staminali tumorali, responsabili delle ricadute cliniche locali e della progressione della malattia. In questo contesto, sono state identificate alcune molecole, già in uso in studi clinici condotti su tumori di altra natura, che hanno già mostrato efficacia in vitro e in vivo in modelli convenzionali di mesotelioma. In particolare, alcuni dei composti identificati hanno come bersaglio una via di segnale intracellulare (Endoplasmic Reticulum Stress Response) utilizzata dalle cellule staminali tumorali per sopravvivere a stress acuti, anche quindi insulti farmacologici.

Il passo successivo consisterà nel validare l’efficacia di queste molecole nei modelli preclinici ottenuti che riproducono i tumori dei pazienti in modo da poter avviare dei trial clinici nei tumori resistenti alla chemioterapia. Utilizzando questi modelli, potremo inoltre identificare marcatori tumorali in grado di monitorare l’andamento terapeutico e l’eventuale insorgenza di recidiva prima che questa si manifesti clinicamente.