

Dott.ssa Alessia Lo Dico

Laboratorio di Imaging molecolare e cellulare, Università degli Studi di Milano

Carissimi Luca, Barbara e Diego,

vi invio un breve resoconto della ricerca svolta in questo ultimo periodo.

La fiducia che avete mostrato nei miei confronti, e in quella di tutti i ricercatori, dona forza, tenacia e... speranza al nostro lavoro quotidiano.

Mi auguro di potervi rendere orgogliosi del mio impegno e spero davvero di riuscire a contribuire, nel mio piccolo, a questa grande sfida che è la lotta contro i tumori.

Ringraziandovi ancora per l'accoglienza che ci avete riservato a Luglio, vi manderò nei prossimi mesi aggiornamenti sulla ricerca che sto svolgendo.

A presto,

Alessia

Fondazione Umberto Veronesi, Progetto Gold for kids 2016

Progetto: Nuove strategie terapeutiche per superare la chemio-resistenza nel glioma

Razionale:

Il progetto di ricerca finanziato dalla Fondazione Umberto Veronesi, nell'ambito del Progetto Gold for Kids, ha come obiettivo principale lo studio di nuove strategie terapeutiche per superare la chemio-resistenza nel glioma. Ad oggi, infatti, la chemioterapia standard per il trattamento del glioma è rappresentata dal farmaco Temozolomide. Spesso, però, tale tipo di tumore reagisce con una resistenza specifica al trattamento chemioterapico, condizione che sembra essere associata anche alla presenza di una popolazione staminale tumorale in grado di "sostenere" il tumore stesso.

Recentemente, è stato proposto il ruolo anti-tumorale della Metformina, farmaco usato nel trattamento del Diabete di tipo II, che sembrerebbe agire, a basse dosi, sulle cellule staminali tumorali. Inoltre, la Metformina sembra in grado di interferire con la resistenza al farmaco Temozolomide, potenziando la sensibilità alla chemioterapia anche nei tumori resistenti.

Dott.ssa Alessia Lo Dico

Laboratorio di Imaging molecolare e cellulare, Università degli Studi di Milano

Risultati:

Nell'ambito del progetto di ricerca ho quindi studiato l'effetto della Metformina in associazione alla chemioterapia standard per il trattamento del glioma (Temozolomide).

Il progetto è stato suddiviso in una prima fase "in vitro" in cui cioè ho valutato gli effetti del trattamento combinato Temozolomide+Metformina in differenti linee cellulari umane di glioma.

Nella seconda fase del progetto ho, invece, focalizzato la mia attenzione sugli effetti "in vivo", analizzando cioè l'efficacia del trattamento in modelli sperimentali animali.

Durante la prima fase della ricerca, ho effettuato uno screening, in un pannello di linee cellulari umane di glioma, dell'efficacia del trattamento combinato Temozolomide+Metformina. A tale proposito, data l'eterogeneità della risposta alla chemioterapia in clinica, ho selezionato delle linee di glioma sensibili al trattamento e delle linee resistenti. Ho quindi trattato le cellule con Temozolomide e Metformina contemporaneamente. I primi risultati ottenuti hanno mostrato come, nelle linee sensibili alla chemioterapia, la Metformina aumenti l'efficacia della chemioterapia stessa, incrementando la mortalità delle cellule di glioma.

Per quanto riguarda le cellule resistenti alla chemioterapia, ho prima testato l'efficacia del singolo trattamento con Temozolomide, confermando l'assenza di mortalità della cellule tumorali dopo trattamento chemioterapico. Al contrario, associando alla chemioterapia la Metformina, ho osservato un aumento significativo della mortalità delle cellule tumorali resistenti.

Il trattamento combinato con Metformina sembra, quindi, avere un ruolo positivo nel trattamento del glioma: potenzia, infatti, la mortalità nelle cellule di glioma già sensibili alla chemioterapia e induce una mortalità significativa anche nelle cellule di glioma di norma resistenti al trattamento chemioterapico.

Al fine di spiegare come la Metformina riesca ad aumentare l'efficacia della chemioterapia, soprattutto nelle linee resistenti, ho studiato il ruolo della popolazione staminale tumorale, dimostrata essere almeno in parte responsabile della resistenza alla chemioterapia. A questo scopo ho focalizzato la mia

Dott.ssa Alessia Lo Dico

Laboratorio di Imaging molecolare e cellulare, Università degli Studi di Milano

attenzione su due marcatori di staminalità, CD133 e CD90. Sia nelle cellule di glioma sensibili al trattamento chemioterapico sia nelle cellule resistenti, ho osservato una riduzione delle cellule positive per CD133 e CD90 dopo co-trattamento Temozolomide+Metformina, rispetto al singolo trattamento con Temozolomide.

Questa prima fase sperimentale, condotta unicamente *in vitro*, suggerisce come la Metformina sia effettivamente in grado di ridurre le cellule staminali tumorali, associate alla resistenza, aumentando in definitiva la mortalità delle cellule di glioma.

In parallelo, ho condotto i primi test *in vivo* in modelli animali. Ho testato dunque, in modelli sperimentali di glioma, l'efficacia del trattamento combinato Temozolomide+Metformina. In questa prima fase della ricerca, ho testato il trattamento su una linea cellulare di glioma sensibile alla chemioterapia.

Mediante l'ausilio di tecniche di imaging molecolare ho osservato che il co-trattamento Temozolomide+Metformina produce una riduzione della massa tumorale paragonabile a quella ottenuta con singolo trattamento con Temozolomide, già estremamente efficace. Presumibilmente, riducendo la dose di chemioterapico utilizzata *in vivo*, si potrebbero apprezzare gli effetti positivi del co-trattamento con Metformina. In tale ottica, verranno condotti ulteriori indagini sperimentali.

L'esperimento *in vivo* ha dunque suggerito che, associando alla chemioterapia standard la Metformina, si osserva una riduzione della massa tumorale paragonabile a quella ottenuta dopo singolo trattamento con Temozolomide.

Conclusioni:

I risultati ottenuti suggeriscono la Metformina come adiuvante nella terapia standard con Temozolomide, con particolare evidenza nelle linee resistenti, in cui il co-trattamento con Metformina risulta efficace nella riduzione della vitalità delle cellule tumorali e nella modulazione dei marcatori di staminalità CD133 e CD90.

Dott.ssa Alessia Lo Dico

Laboratorio di Imaging molecolare e cellulare, Università degli Studi di Milano

Esperimenti futuri:

Nella seconda fase della mia ricerca, focalizzerò la mia attenzione sullo studio del meccanismo molecolare con cui la Metformina è in grado di superare la chemio-resistenza in linee cellulari di glioma.

Inoltre, valuterò in modelli animali resistenti alla chemioterapia l'efficacia *in vivo* del co-trattamento Temozolomide+Metformina.