

Francesca Sardina

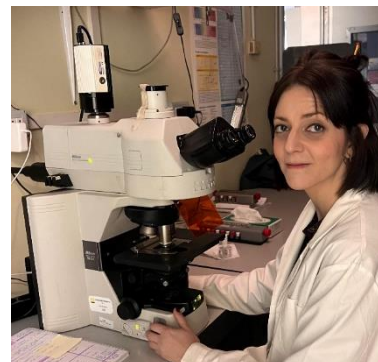
Progetto

Istituto Ospitante

Istituto di Biologia e Patologia Molecolari-CNR, Roma (Roma)

Titolo del progetto

Spastin, un nuovo target terapeutico per il glioblastoma?



Report Semestrale

Il progetto prevede il test di farmaci che inibiscono l'enzima spastin su modelli preclinici di glioblastoma (GBM) selezionati tramite uno screening virtuale. GBM è il tumore cerebrale più frequente e aggressivo, difficile da trattare a causa della sua crescita infiltrante. Nei GBM è stato osservato un malfunzionamento del metabolismo lipidico e una iperpressione dell'enzima spastin. Spastin è un enzima che taglia i microtubuli, controllandone la dinamica. Questo enzima è coinvolto nella migrazione cellulare e nel metabolismo dei lipidi droplets (LD), organelli di riserva energetica cellulare, deputati al mantenimento dell'omeostasi lipidica. L'inibizione di spastin riduce la migrazione e la quantità di LD in cellule di GBM. Quindi, attraverso l'inibizione dell'attività dell'enzima spastin si possono modulare due processi cellulari, migrazione e omeostasi lipidica, che potrebbero avere un impatto sulla crescita e sulla capacità infiltrante dei GBM.

In questi primi sei mesi del progetto, ho iniziato la validazione in vitro dei cinque migliori composti candidati per inibire l'attività di spastin, riportati in ordine di punteggio decrescente di docking rispetto all'inibitore noto chiamato spastazolina. Come prima valutazione della tossicità cellulare di questi farmaci, è stata misurata la vitalità cellulare delle cellule di glioma dopo il trattamento dei composti selezionati a 1 micromolare per 48 ore mediante saggio MTS. Abbiamo osservato che Barasertib, il miglior candidato dallo screening virtuale, ha mostrato risultati simili alla spastazolina. Di conseguenza, è stata valutato dapprima l'effetto del Barasertib sulla capacità di formazione di colonie in 2D e 3D, e, successivamente, sulla capacità di migrazione cellulare. Sono in corso gli esperimenti rivolti ad indagare gli effetti di questo farmaco sul comportamento degli LD sia in linee cellulari di glioblastoma che in cellule derivate da pazienti.

Nei prossimi mesi testeremo tramite gli stessi saggi, gli altri farmaci dalla nostra lista con l'obiettivo di selezionare i migliori farmaci candidati.

I risultati ottenuti fin adesso supportano la possibilità di inibire la funzione della spastina con un farmaco già approvato in clinica. Ulteriori analisi saranno utili per selezionare l'inibitore della spastina più efficace per prevenire la proliferazione, la sopravvivenza e l'invasione delle cellule tumorali del glioblastoma e passare a studi in vivo.

Questi dati saranno presentati al congresso "10th Edition of International Conference on Neurology and Brain Disorders" che si svolgerà dal 21 al 23 ottobre 2024 a Baltimora (USA).