

Generazione di linee cellulari immortalizzate di medulloblastoma umano mediante espressione di una forma dominante negativa del gene *TP53*.

Il medulloblastoma è il più frequente tumore cerebrale maligno dei bambini. Nonostante i progressi di chirurgia, radioterapia e chemioterapia, la letalità a 5 anni rimane del 50-70% dei casi e molti bambini, pur sopravvivendo, presentano danni a carico del sistema nervoso centrale e di altri organi a causa delle terapie effettuate.

Lo scopo del nostro progetto è quello di generare linee cellulari di medulloblastoma umano che possano essere le più fedeli possibili ai medulloblastomi da cui derivano, permettendo in tal modo di disporre di un modello utile per lo studio della patogenesi del tumore e, soprattutto, per la messa a punto di approcci terapeutici più efficaci e mirati. Ad oggi, infatti, non è facile ottenere linee cellulari di medulloblastoma a partire dal corrispondente tumore primario e le poche linee cellulari di medulloblastoma disponibili sembrano essere poco rappresentative dei tumori da cui sono derivate. Per esempio, le DAOY, una linea cellulare comunemente usata per gli studi *in vitro* sulla biologia del medulloblastoma e per dimostrare l'efficacia dei chemioterapici anti-medulloblastoma, presenta una delezione del gene oncosoppressore *CDNK2A*, una caratteristica biologica non documentata nei medulloblastomi umani.

La strategia che ci proponiamo di usare consiste nel cercare di esprimere una forma mutante del gene onco-soppressore *TP53* in cellule di medulloblastoma umano ottenute dal frammento operatorio. Infatti, il *TP53* è mutato nella forma più maligna e rara di medulloblastoma, il cosiddetto medulloblastoma anaplastico, e la sua mutazione potrebbe essere una condizione sufficiente per permettere l'immortalizzazione delle cellule di medulloblastoma *in vitro*, come abbiamo avuto modo di osservare nel nostro laboratorio.

Il progetto dovrebbe permettere di: 1) verificare se ed in che modo sia possibile introdurre ed esprimere materiale genetico in cellule tumorali di medulloblastoma umano messe in coltura; 2) verificare se mutazioni del *TP53* siano sufficienti per immortalizzare tali cellule (comunemente incapaci di sopravvivere *in vitro* a lungo); 3) proporre una strategia nuova per generare un modello cellulare di medulloblastoma umano, da usare per studi *in vitro* ed *in vivo*, previo impianto in animali da laboratorio.

Dr. Ettore Salsano
Unità Operativa Neurologia 8-Neuro-Oncologia molecolare
Fondazione IRCCS, Istituto Neurologico Carlo Besta
Via Celoria 11, 20133 Milano, Italia
T. +39.02.2394.2285; F. +39.02.2394.2453
E mail: ettore.salsano@istituto-besta.it