

VALUTAZIONE DEGLI EFFETTI CITOTOSSICI DI FARMACI CHEMIOTERAPICI IMPIEGATI NELLA CURA DEI TUMORI CEREBRALI AD ALTO RISCHIO DELL'ETA' PEDIATRICA

Il nostro studio di ricerca si è posto l'obiettivo di valutare gli effetti citotossici di farmaci chemioterapici impiegati nella cura dei tumori cerebrali più aggressivi dell'età pediatrica attraverso esperimenti condotti sia *in vitro* che *in vivo*.

Ad oggi, sono stati studiati gli effetti del trattamento farmacologico con etoposide (VP-16) sulla linea cellulare di glioblastoma-astrocitoma U87MG (*human glioblastoma-astrocytoma, epithelial like cell line- Malignant glioma*).

L'etoposide (VP-16) è un farmaco inibitore dell'enzima topoisomerasi II, implicato nella replicazione cellulare, che è utilizzato nella terapia di molte neoplasie maligne e soprattutto nei tumori cerebrali per la sua elevata permeabilità alla BEE (barriera emato-encefalica). L'analisi degli effetti citotossici del farmaco sulla linea cellulare U87MG può quindi risultare utile per comprendere le basi molecolari del meccanismo d'azione di questo potente chemioterapico.

Sperimentalmente abbiamo valutato l'espressione dell'enzima topoisomerasi II e di un set di microRNA (miR-21, miR-128, miR-137, miR-7 e miR-124), piccole molecole di RNA che regolano l'espressione genica a livello post-trascrizionale e che sono coinvolti nella patogenesi dei gliomi ad alto grado, in presenza ed in assenza di trattamento farmacologico.

Abbiamo osservato che le cellule U87MG trattate con l'etoposide a tempi diversi esibiscono un profilo di espressione per la topoisomerasi II opposto (down-regolato) a quello di cellule U87MG di controllo (up-regolato). Questo risultato conferma l'azione dell'etoposide nell'inibizione della topoisomerasi II e nell'arresto della divisione cellulare. Inoltre, lo studio di espressione del set di 5 microRNA ha mostrato una modulazione di miR-21, miR-128 e miR-137. In particolare, il livello di espressione di miR-21 *versus* il rispettivo controllo non trattato è risultato essere quasi nullo. Il significato di tale osservazione preliminare è ancora in fase di studio, visto il ruolo oncogeno di miR-21.

Tuttora è in corso la sperimentazione sulle linee cellulari PFSK-1 (*Neuroectodermal Tumor*), Daoy (*Medulloblastoma*) e T98G (*Glioblastoma Multiforme*) sulle quali testeremo sia l'etoposide sia altri chemioterapici

(doxorubicina, carboplatino, cisplatino) comunemente impiegati nel trattamento dei più frequenti tumori cerebrali pediatrici, al fine di comprenderne il meccanismo dell'azione molecolare e di costruire un modello sperimentale da poter, poi, applicare allo studio dei tumori cerebrali pediatrici. Il lavoro sulle linee cellulari rappresenta infatti un modello *in vitro* per lo studio del processo di tumorigenesi e di resistenza ai farmaci *in vivo*. L'obiettivo finale del nostro studio è, potenzialmente, quello con il più alto impatto clinico è infatti quello di costruire un modello murino in cui dimostrare l'utilità di sostanze facilitatrici dei farmaci chemioterapici, tali da bypassare la BEE, rendendone così possibile l'impiego nella terapia di varie patologie del SNC e in particolare dei tumori cerebrali dell'età pediatrica .