

SOMMARIO

- **MET e PI3K / mTOR come potenziale bersaglio terapeutico combinatorio nel mesotelioma pleurico maligno**
- **Le cellule mesenchimali staminali (MSC) che esprimono TRAIL riducono la crescita tumorale nel mesotelioma maligno se somministrate a livello sistemico**

MET e PI3K / mTOR come potenziale bersaglio terapeutico combinatorio nel mesotelioma pleurico maligno

*A cura della Dott.ssa **Ombretta Melaiu***

Razionale e obiettivi: Recettori tirosin chinasi (RTK) svolgono un ruolo cruciale nelle neoplasie, fornendo segnali chiave che promuovono la trasformazione, la proliferazione e l'invasione cellulari. Vari studi hanno dimostrato che RTK tra cui il fattore di crescita epidermico (EGFR), MET, il recettore del fattore di crescita insulinico (IGFR) e il recettore del fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGFR) sono espressi nel Mesotelioma Pleurico Maligno (MPM). Il fattore di crescita degli epatociti (HGF) e la via di segnalazione di MET sono associati ad acquisita resistenza agli inibitori di EGFR nei tumori del polmone non a piccole cellule EGFR mutanti. MET sembra dunque un importante bersaglio che insieme ad altri targets complementari possono potenzialmente sinergizzare tra loro per uccidere le cellule cancerose e scongiurare la loro intrinseca resistenza. Gli autori di tale manoscritto hanno precedentemente dimostrato come MET risulti iperespresso e mutato in una varietà di tumori inclusi il MPM. Utilizzando diverse linee cellulari di mesotelioma hanno poi dimostrato che la piccola molecola inibitrice di MET, la "SU11274" sopprime la proliferazione cellulare. D'altro canto, è stato dimostrato che anche la molecola "ARQ 197" (Tivantinib), un inibitore non competitivo che lega la forma inattiva non fosforilata di MET, inibisce l'attivazione di MET in più linee di cellule di cancro. Pertanto, in questo studio, gli autori hanno determinato l'efficacia di ARQ 197 nel sopprimere la crescita anche nelle linee cellulari e nei tumori di mesotelioma. Una molecola fondamentale per l'azione di MET ed altre RTK è il fosfatidilinositolo 3 chinasi (PI3K), un oncogene cellulare,

nonchè essenziale chinasi lipidica intracellulare. La subunità catalitica (p110a) di PI3K e la sua costitutivamente legata subunità regolatoria (p85) sono di solito iperespresse e acquisiscono frequenti mutazioni nel MPM. Il fosfatidil-inositolo-3,4,5- trifosfato (PIP3) generato dal PI3K a livello della membrana cellulare recluta il dominio PH contenente proteine come PDK1 e AKT a livello della membrana plasmatica con conseguente attivazione dei complessi di mTOR. Questo è un passaggio fondamentale in quanto le cascate di segnalazione di AKT ed mTOR sono note promuovere la proliferazione cellulare e la tumorigenesi. Quindi sarà più efficace inibire simultaneamente sia mTOR che PI3K. Diversi inibitori diretti contro PI3K da solo o PI3K / mTOR sono attualmente in studi clinici di fase I. GDC-0980 e NVP-BEZ235 sono inibitori duali di nuova generazione delle isoforme di classe I di PI3K e mTOR molto potenti e biodisponibili per via orale. Studi hanno dimostrato che sia NVP-BEZ235 che GDC-0980 inibiscono in modo significativo l'attività di PI3K e mTOR, e con essi la crescita tumorale in molti modelli tumorali preclinici. NVPBEZ235 e GDC-0980 sono attualmente in fase I di sperimentazione clinica in pazienti con tumori solidi. In tale studio è stata determinata l'efficacia combinatoria dell'inibitore di MET, ARQ 197, con gli inibitori duali di PI3K / mTOR nel MPM.

Disegno dello studio: Per questo studio sono state impiegate sette linee cellulari di mesotelioma ed una linea cellulare di controllo. Un totale di 40 topi divisi in quattro gruppi di studio sono stati invece impiegati per le analisi *in vivo*. A seguito dei trattamenti con le piccole molecole da sole o in combinazione, gli autori hanno valutato una serie di parametri fenotipici. Nella fattispecie, sono stati analizzati: vitalità cellulare (attraverso il metodo di Alamar Blue), apoptosi (attraverso l'Annexin V apoptosis kit), ciclo cellulare (attraverso citofluorometria), e migrazione (attraverso il Wound Healing Assay). Tecniche di immunostochimica sono state impiegate nei tumori murini. Infine, un totale di 213 tessuti di pazienti con MPM, 196 campioni di polmone sano e 14 campioni di controllo è stato utilizzato per analisi di Tissue Microarray per le colorazioni di PTEN, e p- AKT.

End point: Determinare la efficacia terapeutica risultante dalla combinazione tra un inibitore di nuova generazione di MET, ARQ 197, e gli inibitori duali di PI3K / mTOR, NVP-BEZ235 e GDC-0980, in modelli cellulari e murini di mesotelioma.

Risultati: Al fine di distinguere l'attività di PI3K nei tumori di MPM, gli autori hanno determinato lo stato di fosforilazione del suo substrato chiave AKT ed i livelli di espressione del suo regolatore negativo PTEN in campioni di mesotelioma (213) e di controllo (196). L'espressione di p-AKT è risultata significativamente maggiore nei tessuti tumorali rispetto ai tessuti normali, ma non vi era alcuna differenza nella espressione di PTEN, suggerendo dunque la presenza di un PI3K altamente attivo nei tessuti tumorali di MPM. E' stato inoltre osservato che la maggior parte

delle linee cellulari di MPM mostrano alti livelli di MET e PI3K. Le linee cellulari di MPM e quella di controllo sono state trattate con concentrazioni crescenti di ARQ 197, NVP-BEZ235 e GDC-0980 per 72 ore dopo di che è stata determinata la vitalità cellulare. Quest'ultima è risultata significativamente diminuita in tutte le linee di MPM ma non in quella di controllo. Le linee cellulari H2596 e H513 sono state trattate con una combinazione di ARQ 197 / GDC-0980 o NVP-BEZ235 per 72 ore ed è stata determinata la vitalità. La combinazione di ARQ 197 / NVP-BEZ 235 aveva un effetto significativamente sinergico sulla soppressione della crescita delle H513. La combinazione di ARQ 197 / GDC-0980, dall'altro lato ha mostrato una maggiore effetto sinergico nelle H2596 rispetto alle H513 nell'inibire la crescita delle cellule.

Le cellule H2596 e H513 sono state poi trattate con i farmaci indicati e le loro combinazioni per 24 ore e la motilità cellulare è stata monitorata nelle ore successive. In entrambi le linee cellulari (H2596 e H513), il trattamento con ARQ 197 da solo era sufficiente per sopprimere in modo significativo la motilità cellulare e non vi era alcun vantaggio significativo con l'aggiunta di GDC-0980 e NVP-BEZ235. Questo supporta l'idea che la via di segnalazione di MET è un fattore chiave per la motilità cellulare nell'MPM. Per studiare i meccanismi alla base della perdita di vitalità e motilità delle cellule di MPM trattate con gli inibitori di MET e PI3K / mTOR, gli autori hanno determinato l'effetto di questi ultimi sulla progressione del ciclo cellulare, osservando che il trattamento delle cellule H2596 con GDC-0980 o NVP-BEZ235 per 48 ore determinava in modo significativo l'arresto delle cellule di MPM in fase G0 / G1 rispetto al gruppo di controllo. Al contrario, il trattamento con ARQ 197 arresta le cellule in fase G2 / M. È interessante notare che la combinazione arrestava le cellule in fase G2 / M, ma non in fase G1. Poiché l'arresto della crescita cellulare, soprattutto in fase G2 / M può portare ad apoptosi, gli autori hanno calcolato i livelli di ciclina D1 e di PARP nelle cellule trattate. I livelli di ciclina D1, regolatore del ciclo cellulare G0 / G1 sono risultati diminuiti nelle cellule trattate con ARQ 197, GDC-0980 o NVP-BEZ235, in modo dose-dipendente. Nel caso di NVP-BEZ235 l'effetto è stato molto più pronunciato nelle cellule H513 rispetto alle H2596. Tuttavia, la combinazione di ARQ 197 / GDC-0980 e ARQ 197 / NVPBEZ235 ha indotto una riduzione della ciclina D1 ancora più significativa. Il trattamento combinatorio a base di ARQ 197 / GDC-0980 e ARQ 197 / NVP-BEZ235 ha dall'altro lato indotto livelli significativi di PARP in entrambe le linee cellulari di MPM. Il trattamento individuale con GDC-0980 o NVP-BEZ235 ha invece avuto scarso effetto. L'utilizzo di ARQ 197 da solo era invece estremamente efficace nell'induzione di PARP in entrambi i tipi cellulari di MPM, suggerendo che l'inibizione di MET da sola è sufficiente per innescare l'apoptosi. Gli autori hanno poi dimostrato un aumento di quattro volte del tasso apoptotico nelle cellule H2596 trattate con ARQ 197, quasi rad-

doppiato a seguito del trattamento combinatorio con GDC-0980, effetto invece non osservato con NVP-BEZ235. Al fine di accertare l'effettiva inibizione di MET da parte di ARQ 197 per identificare altre molecole a valle dell'azione di MET, gli autori hanno trattato le cellule H513 con concentrazioni variabili di ARQ 197 e sottoposto i lisati cellulari al PamGene profiling. Come atteso, l'inibizione del grado di fosforilazione di MET era altamente diminuito e sorprendentemente anche quello di RON, nonché delle molecole bersaglio a valle di MET come PI3K (p85), FAK e paxillina. Le cellule H2596 e H513 sono state trattate con concentrazioni crescenti di ARQ 197, o GDC-0980 o NVP-BEZ235 da soli o in combinazione (ARQ 197 / GDC-0980 e ARQ 197 / NVPBEZ235) per 4 ore dopo cui i lisati cellulari sono stati sottoposti a immunoblotting. E' stato visto che mentre la fosforilazione di AKT non è stata significativamente influenzata dal trattamento con ARQ 197 sia nelle cellule H2596 che H513, NVP-BEZ235 e GDC-0980 hanno avuto un drammatico effetto soppressivo. ARQ 197 ha avuto un effetto meno drammatico sulla produzione di PIP3 rispetto NVP-BEZ235 o GDC-0980. GDC-0980 ha mostrato il più grande tasso di inibizione della produzione di PIP3, anche a bassa concentrazione (0,1 mM). Nel loro insieme, gli inibitori di PI3K / mTOR, più ARQ 197 sembrano sopprimere in modo efficace i segnali di crescita mediati da AKT e chinasi S6, mentre ARQ 197 sopprime la motilità cellulare e induce l'apoptosi. L'attività antitumorale degli inibitori di MET e PI3K / mTOR da soli o in combinazione è stata ulteriormente approfondita in un modello murino di xenotrapianto derivato dalle cellule H2596. I topi sono stati trattati quotidianamente mediante sonda gastrica con il veicolo, ARQ 197, GDC-0980 o la loro combinazione. Sebbene il trattamento con ARQ 197 o GDC-0980 da soli inibiva la crescita del tumore, l'effetto di GDC-0980 era di gran lunga maggiore di quello di ARQ 197. La combinazione di ARQ 197 / GDC-0980 ha avuto un effetto più significativo sulla soppressione della crescita tumorale rispetto a qualsiasi farmaco somministrato singolarmente. Il volume medio del tumore era inferiore nei topi trattati con ARQ 197 / GDC-0980, rispetto a quelli trattati con GDC-0980 o con ARQ 197. Inoltre, i topi trattati con la combinazione ARQ 197 / GDC-0980 non hanno subito alcuna riduzione del peso corporeo, suggerendo che la combinazione di questi due farmaci sia stata ben tollerata.

Discussione: In questo studio è stato chiaramente dimostrato il beneficio della combinazione di piccole molecole dirette contro le RTK. La combinazione di ARQ 197 sia con GDC-0980 che con NVP-BEZ235 ha avuto un forte effetto sinergico soppressivo sulla vitalità cellulare. Il meccanismo sottostante coinvolge l'arresto del ciclo cellulare e l'induzione di apoptosi. Mentre ARQ 197 induce arresto del ciclo cellulare in fase G2 / M, gli inibitori di PI3K / mTOR inducono l'arresto in fase G0/ G1; la combinazione causa l'arresto delle cellule di MPM principalmente in fase G2 / M. L'utilizzo di un modello di xenotrapianto ha mostrato in modo ancor più specifico

un effetto altamente sinergico con la combinazione di ARQ 197 con GDC-0980 nella soppressione della crescita tumorale di MPM. Gli autori avevano precedentemente dimostrato che MET è iperespresso e attivo nella maggior parte delle linee cellulari di MPM testate nonché nei tessuti di MPM e che anche le principali molecole a valle della via di segnalazione di MET, come PI3K (P85 e p110a), AKT e fosfo-AKT sono espresse nella maggior parte delle linee cellulari testate.

La capacità di ARQ 197 di inibire specificamente l'attività di MET è controversa. Precedenti studi su ARQ 197 hanno dimostrato che questa molecola è in grado di inibire prevalentemente MET, ma non la sua chinasi correlata RON. Studi in vitro con MET purificato hanno indicato la capacità da parte di ARQ 197 di legarsi solo al dominio chinamico di MET non fosforilato e di impedire l'autofosforilazione in modo tempo-dipendente. ARQ 197 distrugge i microtubuli inducendo l'arresto del ciclo cellulare. A differenza di crizotinib e PHA 665792, due inibitori di MET ATP-competitivi, ARQ 197 inibisce la crescita delle linee cellulari sia MET dipendenti che non. Nel presente studio attraverso l'analisi con PamGene microarray è stato visto che ARQ 197 di fatto inibisce MET e RON nelle cellule di mesotelioma; ARQ 197 non sembra invece avere alcun effetto significativo sull'attività di EGFR e EGFR, noti per essere sovraespressi nell'MPM. EphB4, un'altra prominente RTK espressa nel MPM inoltre sembra essere inibito. FAK (un'importante molecola a valle della via di segnalazione di MET) viene inibito da ARQ 197 in modo dose-dipendente. Inoltre, i dati degli autori sull'effetto di ARQ 197 sono in accordo con un loro precedente lavoro su SU11274, un altro inibitore della chinasi MET, in merito alla vitalità cellulare dell'MPM. Anche la deplezione di MET attraverso l'uso del corrispondente siRNA induce in modo significativo l'apoptosi nelle cellule di MPM, rispecchiando quanto trovato con l'uso di ARQ 197. Gli autori hanno precedentemente dimostrato che la proteina adattatore del citoscheletro paxillina, una molecola chiave a valle della via di segnalazione di MET, ha un significativo ruolo positivo nello sviluppo del tumore del polmone. In questo studio gli autori dimostrano che ARQ 197 inibisce la fosforilazione di paxillina, influenzando sul riarrangiamento del citoscheletro in modo MET dipendente e non. A parte la paxillina, che media la motilità direzionale delle cellule, MAPK, un mediatore chiave di segnalazione intracellulare e fattore di trascrizione, è noto anche per promuovere la motilità cellulare. Qui è stato anche dimostrato che il trattamento delle cellule H2596 e H513 determina un drammatico effetto inibitorio sulla soppressione di HGF indotta da MAPK e sulla fosforilazione della paxillina, spiegando così il meccanismo alla base di ARQ 197.

Nel presente studio, gli autori avevano inizialmente determinato l'efficacia di LY294002 e GDC-0941 nel frenare la crescita delle cellule di MPM senza molto successo, per poi spostare l'attenzione sugli inibitori duali di PI3K / mTOR. GDC-0980 è stato segnalato per essere un potente inibitore della

crescita delle cellule di cancro alla mammella, prostata, polmoni, mentre risultava meno efficace contro il melanoma e tumori del pancreas. GDC-0980 induce l'arresto del ciclo cellulare in fase G1, seguito da apoptosi in alcune linee cellulari tumorali. Relativamente basse dosi inibiscono anche la crescita del tumore xenotrapianto. Entrambi gli inibitori duali usati in questo studio hanno accumulato le cellule in fase in G0 / G1 e non erano molto efficaci nell'indurre PARP, un noto marker di apoptosi. Sono tuttavia risultati inibitori formidabili in vitro, e in vivo in combinazione con ARQ 197.

NVP-BEZ235 ha dato risultati promettenti contro vari tipi di cancro. L'arresto della crescita indotto nelle cellule di carcinoma delle cellule renali sia in vitro che in vivo è risultato più efficace rispetto all'azione della rapamicina. Utilizzando cellule di glioma, è stato dimostrato che NVP-BEZ235 inibisce specificamente la via di segnalazione di PI3K / mTOR disattivando AKT; è stato inoltre ottenuto un significativo effetto anti-angiogenico in xenotrapianto di topo. I presenti studi sono in completo accordo con risultati ottenuti dagli autori. Diversi inibitori di MET sono in varie fasi di clinical trials. Tuttavia nessuno studio fino ad oggi ha riportato l'utilizzo di inibitori di MET in combinazione con quelli di PI3K specialmente nel MPM.

In sintesi, utilizzando linee cellulari di MPM e modelli murini, gli autori hanno dimostrato il vantaggio della combinazione mirata degli inibitori di MET e PI3K / mTOR in MPM.

Conclusioni: In conclusione, l'uso combinato di ARQ 197 / NVP-BEZ235 e ARQ 197 / GDC-0980 ha mostrato un'efficacia nettamente maggiore rispetto all'uso dei singoli farmaci nel sopprimere la crescita tumorale del MPM e la sua motilità. Per questa ragione, dovrebbe essere dato ampio spazio ad ulteriori studi traslazionali.

Riferimento Bibliografico: Kanteti R, et al., PLoS One. 2014 Sep 15;9(9):e105919. doi: 10.1371/journal.pone.0105919.

Le cellule mesenchimali staminali (MSC) che esprimono TRAIL riducono la crescita tumorale nel mesotelioma maligno se somministrate a livello sistemico

A cura della Dott.ssa Elisa Paolicchi

Razionale e obiettivi: Il fattore di necrosi tumorale (TNF)-collegato al ligando che induce l'apoptosi (TRAIL) è una promettente molecola antitumorale che induce la morte cellulare in cellule tumorali senza compromettere le cellule sane. I clinical trials di fase I che esaminano l'uso di entrambi i ricombinanti di TRAIL (rTRAIL) e gli anticorpi monoclonali per i recettori di morte di TRAIL come DR4 e DR5, hanno mostrato promettenti risultati. Tuttavia, ci sono problemi con entrambe le opzioni di trattamento. L'emivita di rTRAIL è breve ovvero di 32 minuti, il che significa che sono necessarie infusioni multiple per fornire la dose terapeutica. Mentre gli anticorpi monoclonali hanno il vantaggio di un legame recettore specifico ad alta affinità che consente un'emivita prolungata rispetto al rTRAIL, questa specificità potrebbe essere problematica quando si cerca un effetto terapeutico in quanto vi sono due recettori TRAIL attivi e non è noto qual è il recettore più importante per il segnale apoptotico. Questo è una potenziale spiegazione dei risultati deludenti ottenuti con questi agenti nei clinical trials. Le cellule del midollo osseo derivate da cellule staminali mesenchimali (MSC) sono candidati interessanti come vettori per terapie antitumorali per più ragioni. Studi di migrazione *in vitro* hanno dimostrato che le MSC migrano verso le cellule tumorali e il loro mezzo condizionato, mentre *in vivo*, le MSC hanno dimostrato di essere incorporate e di persistere nei tumori dopo somministrazione sistemica in una grande varietà di modelli tumorali, comprese le metastasi al polmone e il glioma.

Disegno dello studio: Le MSC sono state trasdotte con il lentivirus TRAIL-IRES-eGFP. La produzione di proteine di TRAIL umano con e senza attivazione TRAIL sia nel surnatante delle cellule che nei lisati è stata confermata da test ELISA. Le cellule MSTO-211H e H28 sono state trasdotte con pLIONII-HYG-Luc2YFP.

Il citofluorimetro è stato usato per identificare i recettori di TRAIL. Le cellule MSCTRAIL sono state piastrate in un rapporto 1: 1 con cellule di mesotelioma pleurico maligno (MPM) umano, l'apoptosi e la morte cellulare sono state determinate. Le MSC sono state rilasciate intrapleuricamente o per via endovenosa utilizzando la vena laterale della coda in topi con tumori che si erano formati dopo inoculazione delle cellule MSTO-211H trasdotte con la luciferasi. Gli animali sono stati pesati due volte a settimana, e le immagini bioluminescenti di massa tumorale sono state eseguite due volte alla settimana. I tumori sono cresciuti fino a quando i topi hanno perso il 20% di peso o hanno mostrato segni di sofferenza. I tumori sono stati identificati utilizzando la cavità bioluminescente, sono stati rimossi e digeriti, per identificare le MSC è stato usato il citofluo-

rimetro. Tutti i tessuti tumorali e i polmoni sono stati rimossi e pesati prima della fissazione e fissati durante la notte con 10% di formalina neutra tamponata per l'esame istologico. I campioni sono stati processati per l'analisi immunoistochimica per l'identificazione di Calretinina, WT1, TRAIL, DR5 e Luciferasi. Le analisi statistiche sono state effettuate con GraphPad Prism V.4

End point: In questo studio, per la prima volta è stato dimostrato che le MSC che esprimono TRAIL (MSCTRAIL) inducono l'apoptosi nelle cellule di MPM *in vitro* e che le MSC sono incorporate nei tumori *in vivo* quando rilasciate tramite entrambe le vie intrapleurale e endovenosa. Inoltre, è stato dimostrato che il rilascio di MSCTRAIL per via endovenosa provoca una significativa riduzione della crescita tumorale in un modello *in vivo* di MPM attraverso un meccanismo che coinvolge un'aumentata ritenzione di MSC intratumorale e l'apoptosi delle cellule tumorali.

Risultati: Il test ELISA ha confermato l'alta espressione di TRAIL nei lisati cellulari delle MSC dopo l'attivazione di TRAIL. L'immunocitochimica ha confermato la presenza della Calretinina, dell'antigene Wilms Tumore 1 (WT1) e del DR5 responsabile della maggior parte della segnalazione TRAIL. Le cellule H28 hanno mostrato un aumento significativo dell'apoptosi se trattate con MSCTRAIL rispetto ad entrambe le rTRAIL o MSCTRAIL inattivate. Cellule MSTO-211H erano sensibili al trattamento con rTRAIL mostrando più del 40% della morte cellulare rispetto al MSCTRAIL inattivato, che aumentava di oltre il 58% se trattato con MSCTRAIL. Le immagini di bioluminescenza hanno mostrato un crescente segnale in 21 giorni. La fluorescenza ha dimostrato la localizzazione delle MSC nel sito dei tumori. Nessun segnale fluorescente è stato localizzato al di fuori dei polmoni, il che suggerisce che le MSC non hanno raggiunto altri organi. Risultati dell'imaging hanno dimostrato una significativa riduzione della crescita tumorale nel gruppo MSCTRAIL. C'è stata anche una significativa riduzione dei pesi polmonari nei topi trattati con MSCTRAIL. L'analisi istopatologica non ha mostrato alcuna differenza significativa nella proliferazione delle cellule tumorali, ma è stato notato un significativo aumento dell'apoptosi nei tumori trattati per via endovenosa con MSCTRAIL, suggerendo che le cellule MSCTRAIL per via endovenosa riducono le dimensioni del tumore, inducendo l'apoptosi. C'è stata una significativa differenza di segnale dopo 24 h dall'iniezione di MSC, che è stata mantenuta per tutto il periodo dell'imaging, il che suggerisce che le MSC sono state incorporate nei tumori al momento del rilascio per via endovenosa. La citometria a flusso dei digeriti tumorali ha confermato una maggiore percentuale di MSC nei tumori che hanno ricevuto le MSC per via endovenosa, anche se la percentuale complessiva è risultata bassa rispetto al numero di cellule stromali tumorali e delle cellule polmonari.

Discussione: In questo studio, è stato dimostrato che le MSC ingegnerizzate per esprimere TRAIL possono indurre la morte in più linee cellulari

di MPM *in vitro* e sono più efficienti rispetto al TRAIL ricombinante. È stato anche dimostrato che le MSC migrano verso i tumori MPM *in vivo* al momento del rilascio, sia per via endovenosa che intrapleurica. Tuttavia, solo per via endovenosa MSCTRAIL causa una significativa riduzione della crescita tumorale e la differenza di efficacia è probabilmente dovuta ad un maggior numero di MSC incorporate all'interno dei tumori che provocano un aumento dell'apoptosi. L'utilizzo delle MSC come vettori per la terapia genica sta diventando sempre più comune in quanto sono facili da estrarre dal midollo osseo, sono altamente espandibili e facilmente transducibili con vettori virali. Una volta modificate mantengono le loro proprietà di cellule staminali e possono essere iniettate in un destinatario senza provocare una risposta immunitaria. Gli studi clinici che utilizzano le MSC allogeniche e autologhe nelle malattie cardiovascolari e respiratorie non hanno mostrato eventi avversi o reazioni immunologiche, ma ancora non ci sono studi clinici con MSC ingegnerizzate nel cancro. La questione delle reazioni immunologiche sarà chiaramente necessaria da monitorare per qualsiasi fase I di sperimentazione clinica con ingegneria MSC. In questo studio è stato dimostrato che le MSC risiedono nel MPM al momento del rilascio, sia per via endovenosa che per via intrapleurale e sono incorporate all'interno del tessuto tumorale. Queste proprietà permettono l'erogazione della terapia del cancro- ad alte dosi mirate direttamente al sito del tumore, riducendo gli effetti fuori bersaglio, il che rende un'opzione clinica attraente. Questi risultati dimostrano che le MSC da sole non hanno alcun effetto pro- oncogenico e che MSCTRAIL per via endovenosa ha un effetto anti-tumorigenico. TRAIL è una prospettiva entusiasmante per la terapia del cancro, a causa della sua capacità di mirare selettivamente le cellule tumorali senza uccidere le cellule sane. Questi risultati dimostrano per la prima volta che le cellule di MPM sono sensibili al trattamento con MSCTRAIL e che vi è un maggior livello di morte cellulare rispetto al trattamento con rTRAIL *in vitro*. Questo trattamento rimane efficace *in vivo* con una significativa riduzione della massa tumorale quando MSCTRAIL viene somministrato per via endovenosa.

Conclusioni: *Questo studio dimostra che il rilascio di MSCTRAIL per via endovenosa, provoca una riduzione della crescita tumorale in vivo in un modello di MPM. MSC è incorporato nei tumori sia per via endovenosa che intrapleurica ma con un numero maggiore per via endovenosa. L'effetto terapeutico visto con il rilascio per via endovenosa potrebbe essere correlato ad un maggiore attecchimento delle MSC all'interno del tumore e rappresenta un'importante scoperta quando si considera il futuro ruolo terapeutico della terapia MSCTRAIL nella clinica.*

Parole chiave: Mesotelioma Pleurico Maligno (MPM), TRAIL, Mesenchymal Stem Cells, MSCTRAIL

Riferimento Bibliografico: Sage EK Thorax. 2014 Jul;69(7):638-47.

NEWSLETTER GRUPPO ITALIANO MESOTELIOMA (GIMe)

<http://www.gime.it/>

<https://www.facebook.com/pages/GIME-Mesotelioma-Luciano-Mutti/457987864331790?ref=nf>

Direttore: Prof. Luciano Mutti (Direttore del Dipartimento di Medicina Generale e del Laboratorio di Oncologia Clinica, Vercelli/ Ospedale di Borgosesia)

Coordinatrici: Dott.ssa Ombretta Melaiu (Università di Pisa)
Dott.ssa Elisa Paolicchi (Università di Pisa)

Web editor: Lillo Mendola

Hanno contribuito a questo numero:

Dott.ssa Ombretta Melaiu (Università di Pisa) Dott.ssa Elisa Paolicchi (Università di Pisa) Dott.ssa Elisa Barone (Università di Pisa)

Supervisione Prof. Luciano Mutti (Direttore del Dipartimento di Medicina Generale e del Laboratorio di Oncologia Clinica, Vercelli/ Ospedale di Borgosesia)

Contatti: luciano.mutti@hotmail.it,
ombretta.melaiu@for.unipi.it
elisa.paolicchi@for.unipi.it

DISCLAIMER – Leggere attentamente

Gli autori e redattori della newsletter del Gruppo Italiano Mesotelioma sono Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Nulla su <http://www.gime.it/>, sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti del GIMe, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. Il gruppo italiano mesotelioma, i suoi Soci od altre parti ad esso connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate.

Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "GIME" senza precedente autorizzazione scritta del Gruppo Italiano Mesotelioma.

Sostieni il Gruppo Italiano Mesotelioma (GIMe)!

Il GIMe è un'associazione senza scopo di lucro, sostienilo con il tuo 5 per mille dell'IRPEF per destinare tali fondi a Borse di studio e di ricerca per giovani ricercatori.