

## Riassunto

La leucemia acuta linfoblastica a cellule T (LAL-T) è una malattia ematologica maligna aggressiva derivante nel timo da progenitori delle cellule T. La LAL-T colpisce soprattutto bambini e giovani adulti, e rimane fatale nel 20% degli adolescenti e nel 25% degli adulti, nonostante i progressi nei protocolli di polichemioterapia. Pertanto, terapie innovative mirate sono necessarie per i pazienti con prognosi infausta. L'iper attivazione della via di trasduzione segnale PI3K / Akt / mTOR è un evento comune in molti pazienti e fa presagire una prognosi infausta. Recenti scoperte hanno messo in evidenza che la via di trasduzione del segnale PI3K / Akt / mTOR costitutivamente attiva leucemie acute linfoblastiche LAL-T, fa aumentare la proliferazione cellulare, la sopravvivenza, e la resistenza ai farmaci. Queste osservazioni indirizzano verso l'uso di inibitori PI3K / Akt / mTOR nella terapia di LAL-T. Studi preclinici hanno evidenziato che modulatori di PI3K / Akt / mTOR potrebbero avere un valore terapeutico in LAL-T. Tuttavia, la migliore strategia per inibire questa via di trasduzione del segnale estremamente complessa non è ancora chiara. Le aziende farmaceutiche hanno sviluppato una serie impressionante di piccole molecole farmacologiche che hanno come bersaglio questa via di trasduzione del segnale a diversi livelli. In questo studio abbiamo analizzato il potenziale terapeutico del nuovo doppio inibitore di PI3K e di mTOR, NVP-BGT226, un'imidazoquinoline derivato biodisponibile per via orale, che è entrato in studi clinici per i tumori solidi, ed il potenziale terapeutico di un nuovo inibitore mTORC1 / mTORC2, ATP-competitivo, Torin-2, sia su linee cellulari leucemiche T sia linfociti T normali. Abbiamo osservato che NVP-BGT226 e Torin-2 hanno mostrato i più potenti effetti citotossici contro tutte le linee cellulari di LAL-T e contro i linfociti T stimolati con stimolo mitogenico, mentre i linfociti T quiescenti non sono stati affetti dal farmaco. NVP-BGT226 e il trattamento con Torin-2 hanno portato anche ad un arresto del ciclo cellulare, all'apoptosi e all'autofagia.

Le analisi in Western blot hanno mostrato una defosforilazione dose e tempo-dipendente dei bersagli a valle di Akt e mTORC1 in risposta a entrambi i farmaci in tutte le linee cellulari di LAL-T. Inoltre l'effetto di entrambi i farmaci è stata osservato anche in linfociti primari stimolati dalla proliferazione, mentre nessuna defosforilazione è stata rivelata in cellule quiescenti. Abbiamo anche osservato che i farmaci diretti contro 2 bersagli della

via di trasduzione del segnale PI3K / Akt / mTOR hanno un'importante efficacia citotossica, rilevata anche in cellule stimulate alla proliferazione, ma non in linfociti T quiescenti (non stimolati). Questi risultati indicano che l'inibizione a diversi livelli della via di trasduzione del segnale PI3K/Akt/mTOR potrebbe essere considerata come una futura strategia innovativa per il trattamento dei pazienti affetti da LAL-T.