

## **ABSTRACT (TRADOTTO IN LINGUA ITALIANA)**

La Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA) è un tumore maligno ematologico caratterizzato da una proliferazione clonale incontrollata di progenitori della linea cellulare di tipo B (LLA-B) o timociti allo stadio immaturo (LLA-T).

L'attivazione della via di trasduzione del segnale di PI3K/Akt/mTOR è una caratteristica comune della LLA-B e T ed influisce sulla crescita e sopravvivenza cellulare.

Gli inibitori della via di PI3K/Akt/mTOR sono attualmente in fase di studio per uso clinico, sia come singoli agenti che in combinazione con la convenzionale chemioterapia utilizzata nel trattamento dei pazienti affetti da LLA-T.

In questo studio sono stati analizzati gli effetti di un pannello di inibitori della via di PI3K/Akt/mTOR su linfociti T-CD4<sup>+</sup> di individui sani e confrontati con linee cellulari tumorali umane di LLA-T.

Successivamente è stato verificato se il trattamento di inibizione multipla della proteina Akt potesse aumentare l'efficacia dei farmaci somministrati singolarmente e superare la resistenza al farmaco ottenendo la riduzione della concentrazione del singolo agente. Pertanto, sono stati studiati e testati gli effetti di tre inibitori su linee cellulari umane di LLA-T diretti contro Akt ma con differenti modi di azione: GSK690693, MK-2206 e Perifosina.

Questa combinata somministrazione di farmaci ha mostrato un significativo effetto sinergico ed ha influito sulla via di PI3K/Akt/mTOR ad una concentrazione molto più bassa rispetto a quella del singolo farmaco. Il più elevato effetto sinergico per una totale inibizione di Akt è stato associato alla tempistica adottata per ciascuna somministrazione. I risultati ottenuti hanno suggerito che, mirare Akt come bersaglio chiave nella via del segnale di PI3K/Akt/mTOR con la somministrazione multipla di farmaci, potrebbe rappresentare una nuova e promettente strategia per il trattamento dei pazienti affetti da LLA-T.

E' stato inoltre studiata l'azione dei microRNA (miRNA), una classe di piccoli RNA non codificanti che giocano un ruolo in vari processi biologici, quali la proliferazione, la morte cellulare e la genesi del cancro. La regolazione incontrollata dei miRNA è implicata nell'invasione di diversi tumori umani e la leucemia non è esclusa. Usando modelli *in vitro* è stata eseguita un'analisi degli effetti degli inibitori della via del segnale di PI3K sui livelli di espressione dei miRNA coinvolti nella LLA e nell'attivazione di PI3K. I risultati emersi hanno mostrato che questi farmaci potrebbero modulare l'espressione dei miRNA, pertanto, la regolazione dei loro profili di espressione nella LLA, utilizzando gli inibitori diretti contro la via di PI3K, potrebbe costituire un nuovo terapeutico approccio per il prossimo futuro.

Infine, è stata valutata l'efficacia degli inibitori della via del segnale di PI3K nelle linee cellulari di LLA-B e T caratterizzate dalla proteina di fusione Abl1 che causa una proliferazione cellulare incontrollata. Sono stati studiati gli effetti di farmaci contro il gene Bcr-Abl1 come Imatinib, Nilotinib e GZD824 utilizzati in combinazione con i farmaci diretti contro la via di PI3K.

La combinazione di questi farmaci ha mostrato una ridotta vitalità cellulare, innescando il processo di morte e autofagia cellulare in maniera sinergica. Questi dati hanno suggerito che la selezione di inibitori diretti contro la via di PI3K/Akt/mTOR somministrati in combinazione con farmaci contro il gene di fusione Bcr-Abl1, potrebbe rappresentare un allettante nuovo intervento terapeutico da prendere in considerazione nel trattamento della LLA-B e T portatrice del cromosoma Philadelphia (Ph<sup>+</sup>).