

**LA RICERCA SI VEDE. OGNI GIORNO, INSIEME.**

## MEDICINA DI PRECISIONE

### L'ANALISI A SINGOLA CELLULA NELLA MALATTIA RECIDIVANTE: NUOVI BERSAGLI PER LA TERAPIA MIRATA DELLA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA

La Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA) è la più frequente forma tumorale dell'età pediatrica che ha visto molti progressi nella cura negli ultimi decenni, nonostante ciò una parte dei pazienti non risponde ancora adeguatamente alla terapia.

Questo differente esito clinico individuale può essere dovuto alle specifiche alterazioni genetiche che caratterizzano ogni paziente e che si traducono in una alterazione dei meccanismi funzionali delle cellule leucemiche che in ultima analisi determinano la loro sensibilità verso i farmaci.

La comprensione dei meccanismi responsabili delle forme resistenti e recidivanti di malattia rappresenta oggi una delle sfide più rilevanti della ricerca nel campo della LLA in età pediatrica, ed è oggi possibile grazie alla disponibilità di strumentazioni e programmi informatici di nuova generazione in grado di indagare il comportamento della leucemia a livello di singola cellula, con l'obiettivo di:

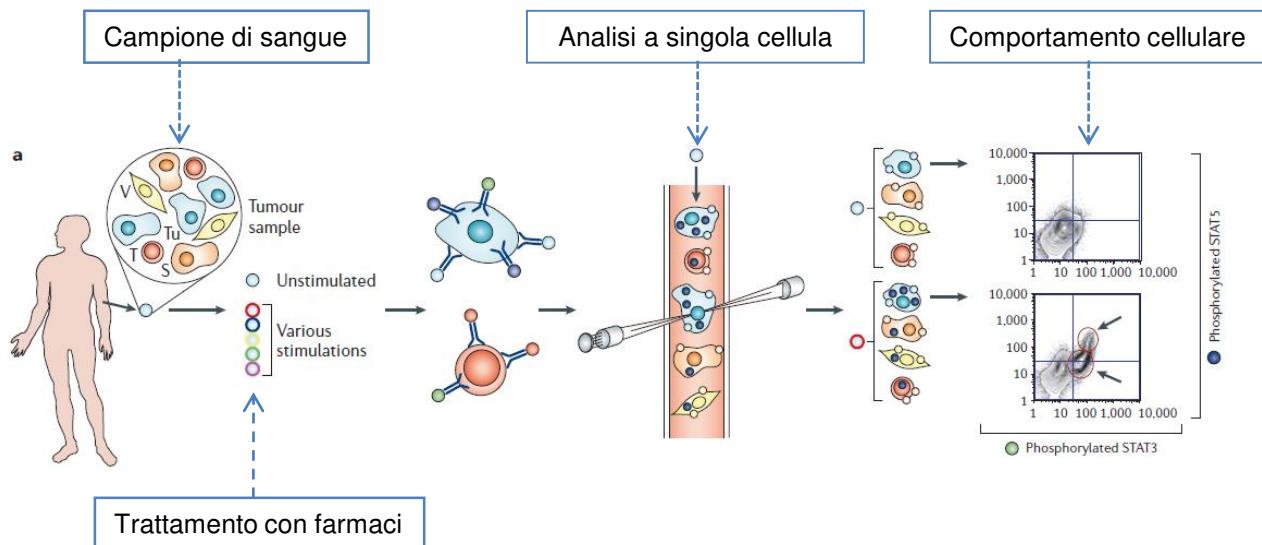
- ✓ Descrivere in maniera sempre più precisa il meccanismo patogenetico.
- ✓ Descrivere l'eterogeneità biologica della malattia (non tutte le cellule leucemiche sono uguali e non tutte si comportano allo stesso modo) grazie all'interrogazione individuale delle cellule.
- ✓ Acquisire nuove informazioni predittive della risposta alla terapia.
- ✓ Identificare nuove molecole bersaglio per una terapia mirata.

Questo tipo di indagine può essere applicato a sottogruppi di pazienti caratterizzati da una precisa lesione genetica (o da un insieme di lesioni genetiche che cooperano tra loro), oppure può essere applicato a un insieme geneticamente eterogeneo di pazienti per individuarne caratteristiche funzionali comuni.

Recentemente abbiamo dimostrato che lo studio a livello di singola cellula puo' essere applicato anche alle cellule leucemiche prelevate durante terapia, (e non solo a quelle raccolte all'esordio della malattia). Questo approccio, sebbene complicato dalla scarsa numerosità delle cellule residue dopo il trattamento, è di notevole interesse poiché ci consentirà di studiare il comportamento cellulare al netto del trattamento subito *in vivo* (nell'organismo del paziente), offrendoci la possibilità di osservare quali molecole sono attivate o dis-attivate a seguito della terapia.

LA RICERCA SI VEDE. OGNI GIORNO, INSIEME.

## MEDICINA DI PRECISIONE



modificato da Irish JM et al., Nature Reviews Cancer 2006

Il passaggio successivo sarà quello di testare *in vitro* (cioè in laboratorio) ed *in vivo* (su modelli pre-clinici) i farmaci di nuova generazione che potrebbero essere efficaci sulle molecole responsabili della resistenza.

Quando parliamo di farmaci di nuova generazione intendiamo principalmente due tipologie di molecole:

**Gli Inibitori:** molecole in grado di spegnere una funzione specifica della cellula.

**Gli Anticorpi monoclonali:** molecole derivate dal sistema immunitario che possono riconoscere in modo specifico gli antigeni tumorali. Questi anticorpi possono oggi essere opportunamente “ingegnerizzati” per scatenare una reazione cito-tossica specifica sulla cellula tumorale con una modalità diretta, oppure reclutando il sistema immunitario del paziente che grazie all’anticorpo può esercitare la sua azione di difesa in modo molto più efficiente.

Project Leader Dott. Giuseppe Gaipa  
Direttore tecnico, Laboratorio Stefano Verri