



Padova, 27 novembre 2023

INDIVIDUATE NUOVE POSSIBILITÀ TERAPEUTICHE PER IL MEDULLOBLASTOMA RESISTENTE ALLA CHEMIOTERAPIA

I ricercatori del Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino dell'Università di Padova, autori dell'articolo pubblicato sulla rivista *Acta Neuropathologica Communications*, hanno dimostrato che i farmaci che agiscono sul metabolismo delle cellule tumorali, e che sono chiamati comunemente antimetaboliti, sono particolarmente attivi nel trattamento delle cellule tumorali resistenti alle terapie.

La resistenza alla chemioterapia è una delle sfide più impegnative che i medici devono affrontare durante le cure dei pazienti oncologici e che i ricercatori devono cercare di risolvere con i loro studi sperimentali. L'insorgenza di cellule tumorali resistenti alle terapie è infatti uno dei maggiori ostacoli alla completa eliminazione del tumore. Questo è particolarmente rilevante per il medulloblastoma, un tumore cerebrale pediatrico ancora difficile da curare e spesso refrattario alla chemioterapia. Peraltro, le attuali opzioni terapeutiche prevedono l'utilizzo di farmaci che sono parzialmente efficaci, oltre a causare numerosi effetti collaterali e tossicità per i piccoli pazienti. Ciò lascia spazio a potenziali recidive, insieme alle conseguenze a volte durature di farmaci non del tutto tollerabili.

Allo scopo di identificare i meccanismi molecolari che permettono ad alcune cellule tumorali di resistere alla chemioterapia, alcuni ricercatori del Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino dell'Università di Padova insieme a colleghi dell'Istituto di Ricerca Pediatrica - Città della Speranza hanno esposto ciclicamente cellule di medulloblastoma derivate dai pazienti alla stessa combinazione di farmaci comunemente utilizzata in clinica. Hanno così cercato di riprodurre in laboratorio ciò che accade quando un tumore mostra la propria resistenza alla chemioterapia.

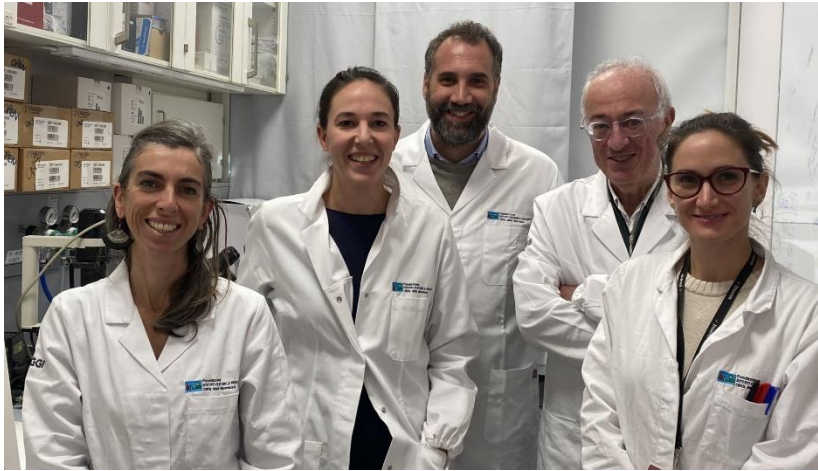
I risultati sono stati pubblicati sulla rivista internazionale *Acta Neuropathologica Communications* in un articolo dal titolo "[Molecular and functional profiling of chemotolerant cells unveils nucleoside metabolism-dependent vulnerabilities in medulloblastoma](#)". Lo studio è stato coordinato dal Prof. Giampietro Viola e dal Dott. Luca Persano del Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino dell'Università di Padova ed è stato condotto con pari contributo dalle Dottoresse Elena Mariotto, Elena Rampazzo e Roberta Bortolozzi. La ricerca è stata sostenuta dalla Fondazione AIRC per la ricerca sul cancro, Fondazione Just Italia, Fondazione Cassa di Risparmio di Padova e Rovigo (CARIPARO) e dalla charity statunitense Rally Foundation for Childhood Cancer Research.

Grazie a questi esperimenti i ricercatori hanno mostrato che le cellule di medulloblastoma resistenti alla chemioterapia sono in grado di stravolgere completamente molteplici processi intracellulari. Le cellule tumorali contrastano così i danni provocati dai farmaci, si adattano ai trattamenti farmacologici e soddisfano le crescenti esigenze di nutrienti. Questa riconfigurazione metabolica può però trasformarsi nel tallone di Achille di queste cellule.

I ricercatori coinvolti nello studio sono stati in grado di identificare tali vulnerabilità grazie a uno screening di più di 2000 farmaci, con il quale hanno dimostrato che i farmaci che agiscono sul

metabolismo delle cellule tumorali, chiamati comunemente antimetaboliti, sono particolarmente attivi nel trattamento delle cellule resistenti. Questo risultato è particolarmente rilevante, dal momento che molti dei farmaci identificati sono già approvati e attualmente impiegati nel trattamento di altre neoplasie, anche pediatriche, facilitando così il loro potenziale futuro impiego anche nel contesto del medulloblastoma.

«Gli studi sulla resistenza alla chemioterapia effettuati e descritti – **dice Elena Mariotto, prima coautrice dell’articolo** – sono un buon sistema per studiare la resistenza farmacologica e il suo impatto sulla prognosi del medulloblastoma pediatrico. Possono infatti almeno in parte sopperire alla mancanza di campioni di recidive, una lacuna che può ostacolare l’identificazione dei fattori molecolari responsabili della ricrescita del tumore in seguito alla terapia».



Gruppo di ricerca del professor Giampietro Viola, secondo da destra

«Nonostante siano molto promettenti, questi risultati chiariscono solo su una piccola parte dei potenziali meccanismi con cui le cellule tumorali sfuggono alle attuali terapie antitumorali – **spiegano il Prof. Giampietro Viola e il Dott. Luca Persano, coordinatori dello studio** –. Anche per questo saranno un punto di partenza per

ulteriori studi finalizzati alla caratterizzazione dei processi che sostengono la resistenza terapeutica nei tumori cerebrali pediatrici e l’identificazione di potenziali bersagli farmacologici».

Link alla ricerca: <https://actaneurocomms.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40478-023-01679-7>

Titolo: “*Molecular and functional profiling of chemotolerant cells unveils nucleoside metabolism-dependent vulnerabilities in medulloblastoma*” in «Acta Neuropathologica Communications» - 2023

Autori: Elena Mariotto, Elena Rampazzo, Roberta Bortolozzi, Fatlum Rruqa, Ilaria Zeni, Lorenzo Manfreda, Chiara Marchioro, Martina Canton, Alice Cani, Ruben Magni, Alessandra Luchini, Silvia Bresolin, Giampietro Viola & Luca Persano