

PhD week 15-19 Aprile 2024

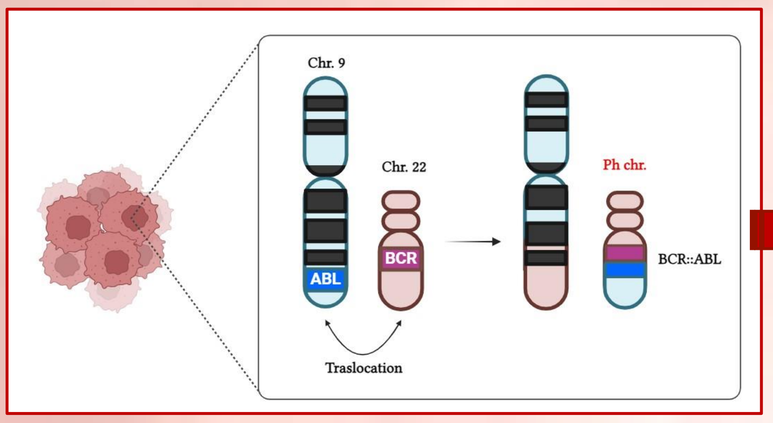
ALESSIA CAVALLERI
alessia.cavalleri@unibs.it

Tutor: Prof. Michele Malagola

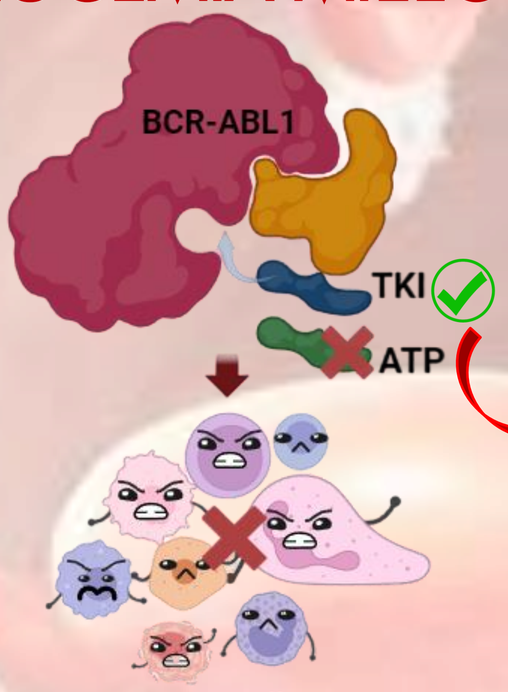
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI BRESCIA

GENETICA MOLECOLARE, BIOTECNOLOGIE E MEDICINA SPERIMENTALE

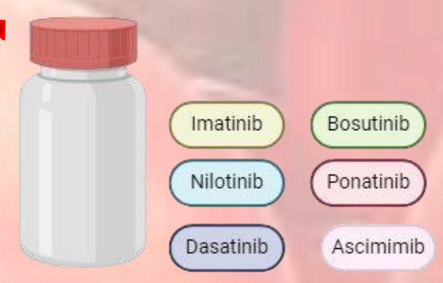
LO STRANO CASO DEL LITIO NELLA LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA



ESISTE UNA TERAPIA TARGET!

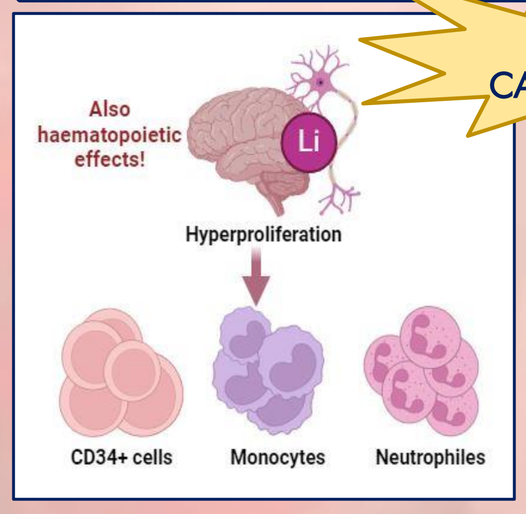


TKIs
Gli inibitori delle tirosin chinasi (TKIs) sono farmaci capaci di inibire l'attività della proteina tumorale BCR::ABL1: così facendo, tolgono alle cellule leucemiche il principale stimolo alla riproduzione e alla sopravvivenza



LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA (LMC):
Disordine mieloproliferativo che origina dal compartimento della cellula staminale ematopoietica. La causa eziopatogenetica è la traslocazione bilanciata t(9;22) che coinvolge il gene BCR (cr.22) e il gene ABL1 (cr.9), portando alla formazione dell'oncogene *BCR:ABL1* e della proteina corrispondente

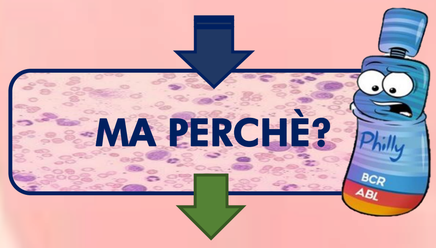
LITIO CARBONATO:



IN QUESTO CONTESTO

Farmaco utilizzato da oltre 60 anni in ambito psichiatrico nel trattamento del disturbo bipolare e come coadiuvante degli antidepressivi. Dagli anni '80 sono noti anche effetti ematopoietici riscontrati in pazienti bipolari affetti da LMC, come:

1. Aumento delle cellule CD34+
2. Iperproliferazione della componente monocitica
3. Iperproliferazione della componente neutrofilica



RISULTATI PRELIMINARI

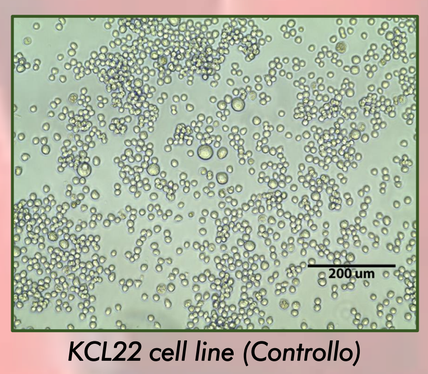
Studio effettuato su tre modelli in vitro di LMC (linee cellulari K562, LAMA84 e KCL22) coltivati con il litio +/- 5 TKIs :

1. VARIAZIONE DIMENSIONALE E MORFOLOGICA: Il litio riduce il numero di cellule e induce variazioni morfologiche. Il tutto risulta amplificato con l'aggiunta dei TKIs *(vedi immagini)*.

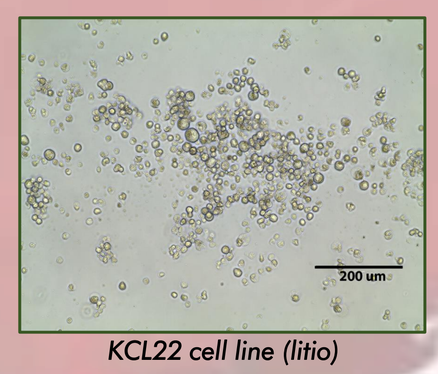
2. RIDUZIONE DELLA VITALITÀ E DELL'ATTIVITÀ METABOLICA: Il litio causa una diminuzione della vitalità cellulare e dell'attività metabolica, ancor più in combinazione con i TKIs.

3. VARIATA ESPRESSIONE DI *BCR::ABL1, CD33, CD11b* (*Absolute Q dPCR platform*): il litio +/- TKIs provoca una riduzione di *BCR::ABL1* in tutti e tre i modelli. Inoltre, il litio ha un impatto sul livello del marker monocitico *CD33* e neutrofilico *CD11b*: nelle linee cellulari K562 e LAMA84, il litio ne causa una diminuzione, accentuata dai TKIs. Al contrario, nelle KCL22 il litio induce un aumento di tali marcatori, meno significativo con i TKIs.

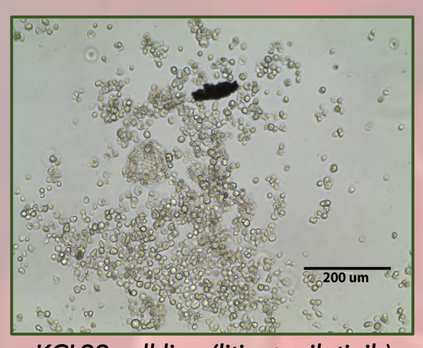
4. AUMENTO DELL'INTAKE DEL GLUTAMMATO: l'analisi del pathway glutammato, alterato nella patogenesi della LMC, ne rivela un aumento dell'assorbimento supportato dal litio, ancor più con l'aggiunta dei TKIs, sia nelle K562 che nelle LAMA84. Di contro, nelle KCL22, l'intake aumenta soltanto con l'aggiunta dei TKIs.



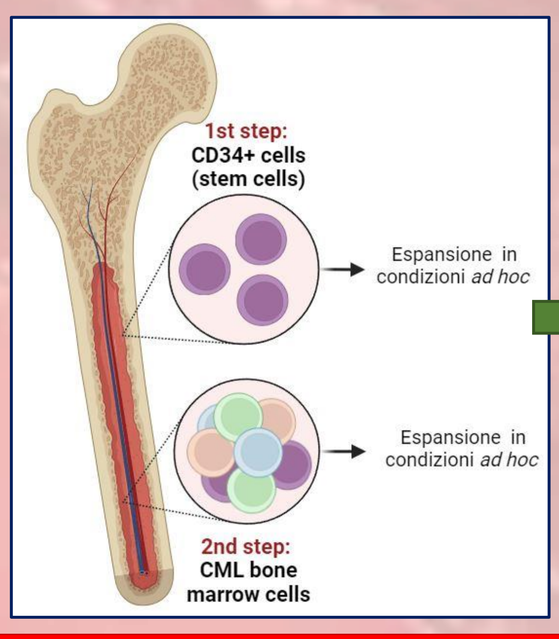
KCL22 cell line (Controllo)



KCL22 cell line (litio)



KCL22 cell line (litio + nilotinib)



Per entrambe:

PROSPETTIVE FUTURE

1. Definizione di un pannello citofluorimetrico per analizzare l'evoluzione della controparte CD34+, nel primo caso, e del compartimento mieloide, nel secondo caso, +/- trattamenti
2. Valutazione dell'attività metabolico-enzimatica e della vitalità +/- trattamenti
3. Isolamento delle EVs da medium di cultura, caratterizzazione e analisi del cargo vescicolare
4. Valutazione della proliferazione cellulare +/- trattamenti mediante marker Ki67 (sia del trascritto che della proteina)
5. Valutazione dell'espressione +/- trattamenti dei trascritti *BCR::ABL1*, *CD33* e *CD11b* e proteine corrispondenti
6. Valutazione del pathway del glutammato e successivo studio metabolico