

STUDIO DELLA FARMACO-RESISTENZA AI NUOVI FARMACI BIOLOGICI NELLA LEUCEMIA LINFATICA CRONICA

La Leucemia Linfatica Cronica (LLC) è un disordine linfoproliferativo caratterizzato dall'accumulo di linfociti B dovuto sia a crescita incontrollata che a resistenza all'apoptosi. Negli ultimi anni, le strategie terapeutiche utilizzate contro questa malattia sono cambiate grazie all'introduzione di nuovi farmaci cosiddetti biologici (ad es. Ibrutinib e Venetoclax inibitori della chinasi Btk e della proteina anti-apoptotica Bcl-2, rispettivamente). In particolare, l'utilizzo di Ibrutinib ha cambiato in modo significativo la gestione dei pazienti affetti da LLC dimostrando una grandissima efficacia anche in quelli ad alto rischio o refrattari alla chemioterapia. Ciononostante, molti pazienti ricadono e l'esito clinico dopo il fallimento di Ibrutinib è scoraggiante per la mancanza di altri agenti efficaci. È stato dimostrato che mutazioni a carico di BTK e PLCG2 possono guidare la resistenza ad Ibrutinib, tuttavia diverse evidenze suggeriscono l'esistenza di altri meccanismi di resistenza. Le proteine HSP70 ed HSF1, ad esempio, *over*-espresse nella LLC, sono state implicate nella resistenza ai farmaci anti-tumorali in diverse malattie. In questo contesto, abbiamo stabilito tre obiettivi principali: i) lo studio dell'asse HSP70/HSF1 nei pazienti resistenti ad Ibrutinib e il *targeting* di queste proteine per trovare nuove strategie di cura; ii) la scoperta di altre cause e *marker* di resistenza nella LLC; iii) lo sviluppo di linee cellulari di LLC resistenti ai nuovi farmaci biologici, il che permetterà sia l'acquisizione di nuove conoscenze sulla biologia della farmaco-resistenza sia, a più lungo termine, lo sviluppo di nuovi approcci per superarla.

STUDY OF DRUG-RESISTANCE TO NEW BIOLOGICAL DRUGS IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) is a lymphoproliferative disorder characterized by the accumulation of B lymphocytes due to both uncontrolled growth and resistance to apoptosis. The therapeutic strategies exploited against this disease have recently changed thanks to the introduction of the so-called biological drugs (eg. Ibrutinib and Venetoclax inhibitors of Btk and Bcl-2, respectively). In particular, the use of Ibrutinib has significantly changed the management of CLL patients, demonstrating great efficacy even in high-risk patients or in those who are refractory to chemotherapy. Nonetheless, many patients relapse and the clinical outcome after Ibrutinib failure is disheartening due to the lack of other effective agents. Mutations of BTK and PLCG2 have been shown to drive resistance to Ibrutinib, however several evidences suggest that other mechanisms exist. For instance, HSP70 and HSF1 proteins, *over*-expressed in CLL, have been shown to be involved in resistance to anti-tumor drugs in several diseases. In this context, we have established three main objectives: i) the study of the HSP70/HSF1 axis in patients failing Ibrutinib-containing regimen and the targeting of these proteins to find new treatment strategies; ii) the discovery of other causes and markers of resistance in CLL; iii) the development of CLL cell lines resistant to new biological drugs; this will allow both the acquisition of new knowledge on the biology of drug resistance and, in the longer term, the development of new approaches to overcome it.