

Abstract del Progetto di Ricerca

L'MDR è il limite principale al successo della chemioterapia classica e dei nuovi farmaci molecolari antitumorali. Nella MDR "classica" si osserva una minore concentrazione intracellulare di antineoplastico che è correlata alla sovraespressione di specifiche proteine di membrana, quali la ABCB1 (P-gp), ABCC1 (MRP1) e BCRP (BCG2), che ne causano l'estrusione. L'uso di agenti capaci di inibire tali pompe potrebbe rappresentare un approccio promettente per superare il fenomeno dell'MDR. La co-somministrazione di inibitori delle pompe di efflusso con farmaci antitumorali, infatti, porterebbe ad accumulo intracellulare dei farmaci antineoplastici nelle cellule resistenti con conseguente reversione della MDR.

Questo progetto ha come obiettivi:

1. ottimizzazione della sintesi di nuove molecole capaci di inibire i trasportatori ATP-dipendenti e preparazione di liposomi "caricati" con i revertenti più interessanti per rilasciare selettivamente e in maniera specifica i composti alle cellule tumorali resistenti
2. caratterizzazione *in vitro* dell'attività revertente la MDR delle nuove molecole in linee cellulari, cellule in monostrato o sferoidi multicellulari esprimenti i trasportatori ABC
3. valutazione della "safety pharmacology" e del profilo farmacocinetico dei nuovi composti
4. valutazione *in vivo* dell'attività revertente la MDR delle nuove molecole e loro caratterizzazione come radiotraccianti per consentire a livello diagnostico di discriminare tra un tumore sensibile e uno resistente.

Il progetto prevede anche le seguenti collaborazioni: Institute for Molecular Systems Biology and NCCR Neuro Center for Proteomics, ETH (Zurigo, Svizzera); Neuro-Bio-Oncology Center (Vercelli, Italia), Biologic Bank of Mesothelioma (Azienda Nazionale Ospedaliera, Alessandria, Italia); Austrian Institute of Technology (AIT) (Vienna, Austria).

MDR is the most severe limitation to the success of chemotherapy and molecular targeted-therapies in tumors. Classical MDR is due to a lower cell concentration of cytotoxic drugs associated with accelerated efflux of the chemotherapeutic agent as a consequence of the overexpression of proteins such as ABCB1 (Pgp), ABCC1 (MRP1) and BCRP (BCG2). The use of agents which inhibit such pumps is a promising approach to overcome MDR of cancer cells. The co-administration of efflux pump inhibitors and anticancer drugs, in fact, lead to accumulation of the cytotoxic drugs in resistant cells and ensuing reversal of drug resistance.

Aims of this project are:

1. optimization of the synthesis of novel MDR reverters and preparations of drug-loaded liposomes in order to increase the specific delivery and efficacy against the resistant tumor cells
2. *in vitro* assessment of MDR reverting activity of novel molecules on cell lines, monolayer and multicellular spheroids expressing ABC transporters
3. evaluation of "safety pharmacology" and ADME of novel compounds
4. *in vivo* assessment of MDR activity of MDR inhibitors and their characterization as radiotracers

This project includes the following collaborations: Institute for Molecular Systems Biology and NCCR Neuro Center for Proteomics, ETH (Zurich, Switzerland), Neuro-Bio-Oncology Center (Vercelli, Italy), Biologic Bank of Mesothelioma (Azienda Nazionale Ospedaliera, Alessandria, Italy); Austrian Institute of Technology (AIT) (Wien, Austria).