

# **EFFICACIA DELLA METFORMINA NEL CARCINOMA MAMMARIO CANINO: MECCANISMI IN VITRO SU CELLULE STAMINALI TUMORALI E RISPOSTE IN VIVO**

Federica Barbieri (a), Stefano Thellung (a), Tullio Florio (a), Guendalina Vito (b), Chiara Campanella (b), Alessandra Ratto (b), Giacomo Rossi (c), Fausto Quintavalla (d) Angelo Ferrari (b).

*(a) Sezione di Farmacologia, Dipartimento Medicina Interna, Università di Genova.*

*(b) Centro di Referenza Nazionale per l'Oncologia Veterinaria e Comparata (CEROVEC), Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Piemonte, Liguria e Valle d'Aosta (IZSPLV).*

*(c) Scuola di Scienze Mediche Veterinarie, Università di Camerino.*

*(d) Dipartimento di Scienze Medico Veterinarie, Università degli Studi di Parma.*

Presenting author: Ferrari Angelo- [angelo.ferrari@izsto.it](mailto:angelo.ferrari@izsto.it)

Negli ultimi anni l'oncologia comparata si è notevolmente evoluta stante la possibilità che i tumori spontanei animali possano costituire un riferimento per lo sviluppo farmacologico in medicina umana oltre che in veterinaria. In questo studio abbiamo preso in esame il carcinoma mammario canino (CMC) come modello sperimentale per l'analisi dell'attività antineoplastica di farmaci innovativi. In particolare, abbiamo isolato e caratterizzato cellule staminali tumorali (CST) da CMC come bersaglio terapeutico farmacologico, alla luce della recente teoria sulla carcinogenesi che prevede l'eradicazione di queste cellule, in genere resistenti a radio- e chemio-terapia, per ottenere la remissione dei tumori e la riduzione di recidive e metastasi. Su queste cellule abbiamo valutato gli effetti della metformina, farmaco di scelta per il trattamento del diabete di tipo 2, di cui è stata proposta l'efficacia nel ridurre l'incidenza e la mortalità in varie tipologie di tumore. CST, derivate da tessuti post-chirurgici di CMC, sono state coltivate e caratterizzate per verificarne il fenotipo staminale *in vitro* (espressione di markers di staminalità, *self-renewal* e proliferazione) e *in vivo* (tumorigenicità in topi immunodepressi). Le colture CST sono state impiegate per valutare l'attività antiproliferativa della metformina: i risultati ottenuti dimostrano la marcata citotossicità del farmaco *in vitro* e l'efficacia nel bloccare la crescita della massa tumorale in topi xenotrapiantati con CST. Sulla base di questi risultati è stato avviato uno studio su cani affetti da CMC, che sono stati trattati con metformina prima della chirurgia: dati preliminari su 7 cani dimostrano che il trattamento blocca o riduce in maniera significativa il volume dei tumori negli animali. Lo sviluppo della ricerca è teso ad ampliare la casistica per verificare l'attività della metformina come agente neo-adiuvante da affiancare alla chemioterapia sia in campo veterinario che umano, quale terapia efficace nell'eliminazione delle CST.