

## STUDIO DEI MECCANISMI D'AZIONE RESPONSABILI DELL'ATTIVITA' ANTITUMORALE DI MOLECOLE NATURALI O DI SINTESI.

La ricerca del laboratorio è da anni rivolta allo studio di sostanze naturali, o sostanze di sintesi da esse derivate, nella prevenzione e terapia dei tumori. Sono stati chiariti i meccanismi di azione e identificate alcune delle proteine target di molecole antiossidanti e antiproliferative, tra questi il beta-carotene, alcune antocianine e, più recentemente, alcuni composti stilbenici. Nostri studi sperimentali con analoghi del resveratrolo (3,4',5 tri-idrossistilbene, fitoalessina naturale nota per il suo ampio spettro di effetti biologici, tra cui quello antitumorale) hanno permesso di dimostrare che la componente idrossi-4'-stirilica della molecola è indispensabile per il suo effetto antiproliferativo e antitumorale, ma non per la sua attività antiossidante, dipendente a sua volta dai tre gruppi ossidrilici. Un potenziale meccanismo cellulare è la sua capacità di bloccare la sintesi del DNA attraverso l'inibizione delle DNA polimerasi. La sintesi e lo studio di nuovi analoghi, in particolare un composto contenente una doppia componente idrossi-4'-stirilica (4,4' di-idrossistilbene), ha rivelato una inibizione più efficace della proliferazione tumorale, confermando l'importanza di questa componente strutturale, oltre a un potenziale interesse farmacologico superiore rispetto al resveratrolo. Attualmente la nostra attenzione è focalizzata i) sull'approfondimento dei meccanismi molecolari del di-idrossistilbene che sembrano implicare l'attivazione di vie di segnalazione diverse rispetto al resveratrolo, ii) sull'indagine riguardo a una possibile influenza nei meccanismi epigenetici e iii) sulla possibilità che questi composti naturali possano regolare la risposta infiammatoria e immunitaria, generalmente inadeguata, che si osserva in presenza di tumori maligni.

## STUDIO DI PROTEINE COINVOLTE NELLA REGOLAZIONE DEL CICLO CELLULARE E NELLA REPLICAZIONE E RIPARAZIONE DEL DNA.

Il DNA deve essere replicato e trasmesso in maniera corretta al fine di evitare un'instabilità genomica, base patogenetica di gravi malattie umane, come ad esempio il cancro; a questo scopo le cellule hanno sviluppato un complesso sistema di sorveglianza e di segnalazione del danno (checkpoints) e di sistemi di riparazione del DNA.

Da molti anni la nostra ricerca è diretta su alcune proteine che regolano il ciclo cellulare e che sembrano essere coinvolte anche nei processi di riparazione del DNA. Una di queste proteine è p21<sup>CDKN1A</sup>, appartenente alla famiglia degli inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti, che svolge un ruolo molto importante nel controllo del ciclo cellulare, soprattutto nel "checkpoint" di fase G1 e nella inibizione della sintesi del DNA mediante l'associazione con PCNA, un co-fattore necessario per l'attività di molti enzimi del metabolismo del DNA. Negli ultimi anni, le nostre ricerche hanno dimostrato che p21 ha un ruolo attivo nell'induzione della quiescenza cellulare oltre a promuovere l'efficienza di alcuni sistemi di riparazione del DNA (NER e BER). Abbiamo dimostrato che p21 può influenzare l'acetilazione di alcuni fattori coinvolti nel NER. Tra questi ultimi, si sta studiando la proteina che lega il DNA danneggiato (DDB2) che, associata a DDB1 nel complesso DDB, svolge un ruolo nel riconoscimento del danno al DNA indotto da UV nel Global Genome Repair (GGR-NER). Oltre alla sua attività nella riparazione dei danni al DNA, si sta indagando un nuovo e ulteriore aspetto di DDB2 riguardante la sua implicazione nella regolazione del ciclo cellulare e della crescita e invasività delle cellule tumorali. Nell'ambito di questa linea di ricerca abbiamo allestito un nuovo saggio di riparazione del DNA in vitro utilizzando nuclei isolati. Questo saggio consente di valutare in maniera funzionale il ruolo di proteine endogene e/o esogene sui meccanismi di riparazione del DNA.