

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^{CDKN1A}, 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.