



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO
Dipartimento di Farmacia

Dottorato di Ricerca
in Biologia dei Sistemi
Ciclo XIV N.S. — Anno di discussione 2016

Coordinatore: Chiar.mo Prof. *Antonietta Leone*

***Nuove prospettive terapeutiche del glioma:
N6-isopenteniladenosina
ed
SR141716***

settore scientifico disciplinare di afferenza: MED/04

Dottorando

Dott.
*Antonio Christian
Pagano Zottola*

Tutore

Chiar.mo Prof.
Antonietta Leone

Co-tutore

Chiar.mo Prof.
Patrizia Gazzerro

Sommario

Il glioma é il piú comune tra i tumori cerebrali di alto grado, caratterizzato da incontrollata proliferazione cellulare, diffusa infiltrazione, tendenza alla formazione di regioni necrotizzanti, significativa induzione di angiogenesi e resistenza all' apoptosi. Data l' urgente necessitá di piú efficaci terapie farmacologiche per il trattamento di questa devastante patologia, il nostro gruppo di ricerca ha analizzato, in modelli di glioma, gli effetti di due promettenti molecole: l' N6-isopenteniladenosina e SR141716.

Nella prima fase del progetto sono stati valutati gli effetti dell' N6-isopenteniladenosina (iPA), un derivato dell' adenosina (Faust & Dice 1991), mediante studi di proliferazione cellulare ed analisi proteomiche condotte in collaborazione con il Prof. Fabrizio Dal Piaz del Dipartimento di Farmacia dell'Università degli Studi di Salerno.

Tali indagini hanno evidenziato la capacitá della molecola di inibire la proliferazione cellulare di modelli di carcinoma coloretale (CRC) e di glioma. L' iPA é risultata inoltre efficace nel modulare l' espressione di diverse proteine coinvolte nell' evoluzione delle neoplasie e, tra le altre, della *bone morphogenetic protein 4* (BMP4) in modo tumore-specifico: nel CRC, in cui alti livelli di BMP4 sono associati a fenotipi aggressivi (Deng et al. 2007), l' iPA ne riduce l' espressione; in modelli di glioma, laddove BMP4 ha attivitá antiproliferativa (Gomez et al. 2014), iPA ne induce un sensibile aumento.

SR141716, invece, é un antagonista del recettore per i cannabinoidi di tipo 1, recettore metabotropico associato a proteina G, coinvolto in diversi processi fisiopatologici a carico del sistema nervoso centrale. Lo studio condotto presso i nostri laboratori ha dimostrato l' effetto antiproliferativo della molecola in modelli di glioma oltre che la capacitá della stessa di attivarne il riconoscimento immunitario, attraverso un meccanismo STAT3 mediato.

Lo stato di attivazione di STAT3, infatti, non solo é responsabile dell' induzione di angiogenesi, metastatizzazione e proliferazione cellulare, ma é, inoltre, coinvolto nella regolazione di mediatori molecolari e cellulari responsabili dell' immunodepressione associata alle patologie oncologiche (Kim et al. 2014): la costitutiva attivazione di STAT3 induce riduzione dei livelli dei ligandi NKG2D espressi dalle cellule tumorali, quali le proteine MICA e MICB, necessarie al riconoscimento immunitario ad opera dei linfociti NK (Bedel et al. 2015). I nostri studi hanno dimostrato che in modelli cellulari di glioma, SR141716 aumenta l' espressione di MICA/B, inducendo parallelamente significativo incremento del *killing* linfocitario ad opera di cellule NK.

I risultati raccolti in questo lavoro di tesi ci hanno permesso di identificare nuovi *network* oncogenici e nuove possibili strategie terapeutiche, potenzialmente applicabili nella lotta al glioma.