

Meeting

IBIM-CNR STEBICEF-UNIPA



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PALERMO

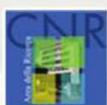


LIBRO degli ABSTRACT



ELGA

eppendorf



PALERMO 27-28 GIUGNO 2013

Area della Ricerca di Palermo Via Ugo La Malfa 153



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PALERMO



Comitato Scientifico

Marta Di Carlo	(IBIM)	di-carlo@ibim.cnr.it
Vincenzo Cavalieri	(STEBICEF)	vincenzo.cavalieri@unipa.it
Mirella Ciaccio	(IBIM)	mirella.ciaccio@ibim.cnr.it
Maria Assunta Costa	(IBIM)	maria.assunta.costa@ibim.cnr.it

Segreteria Organizzativa

Francesca Costantini	(IBIM)	costantini@ibim.cnr.it
Luca Caruana	(IBIM)	luca.caruana@ibim.cnr.it
Domenico Nuzzo	(IBIM)	nuzzo@ibim.cnr.it
Pasquale Picone	(IBIM)	pasquale.picone@ibim.cnr.it
Anna Bonomolo	(IBIM)	anna.bonomolo@ibim.cnr.it



Dipartimento di Fisica e Chimica, Università di Palermo, Viale delle Scienze, Parco D'Orleans, 90128, Palermo, Italy. 3. Istituto per lo Studio dei Materiali Nanostrutturati (CNR), UOS Palermo, Via Ugo La Malfa 153, 90146, Palermo, Italy, e 4. Viale Ferdinando Stagno d'Alcontres 31, 98166, Messina, Italy. 5. Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Sicilia (IZSS), Via Gino Marinuzzi 3, 90129, Palermo, Italy. barbieri@ibim.cnr.it

Il melanoma cutaneo è uno dei tumori a più elevata malignità visibile sin dalle primissime fasi evolutive, quando l'asportazione precoce consentirebbe una percentuale di guarigione vicina al 100%. Nonostante l'aumento delle diagnosi precoci, la mortalità dei pazienti affetti da melanoma è purtroppo in continuo aumento. Il melanoma metastatico è infatti notoriamente resistente alle attuali terapie antitumorali sistemiche e questo ha indotto i ricercatori a identificare nuovi e più efficienti agenti chemioterapici e a sviluppare approcci immunoterapici più appropriati. Nonostante il sistema immunitario possa riconoscere e distruggere i tumori, le cellule di melanoma acquisiscono spesso la capacità di sfuggire al controllo del sistema immunitario. Infatti, circa il 50% dei melanomi metastatici esprime in modo costitutivo le molecole del complesso maggiore d'istocompatibilità (MHC) di classe II, la cui espressione è associata a una più alta disseminazione del melanoma, piuttosto che alla regressione dello stesso. Sulla base di questi dati, abbiamo studiato i segnali attivati dalle molecole MHC di classe II in seguito all'interazione delle stesse con un anticorpo che mima l'interazione con il TCR di una cellula T. L'aumento dell'espressione delle molecole di classe II e di alcuni recettori di adesione così come l'aumento dell'attività delle gelatinasi MMP secrete da cellule stimulate, suggeriscono che il signalling mediato dalle molecole di classe II possa facilitare la migrazione cellulare e la diffusione metastatica. Inoltre, al fine di identificare nuovi potenziali farmaci anti-tumorali, abbiamo studiato una nuova classe di derivati del meso-tetra(4 sulfonatophenyl) porphine (TPPS) e in particolare il complesso (Bu₃Sn)₄TPPS solubilizzato in DMSO. Il trattamento delle cellule di melanoma con questo derivato della porfirina, determina la loro morte per apoptosi. Il complesso (Bu₃Sn)₄TPPS usato in soluzioni diluite, è invece meno tossico ed è capace di inibire la crescita e diminuire la motilità cellulare, suggerendo un suo ruolo fondamentale nella regressione dello stato invasivo-metastatico delle cellule di melanoma. Sulla base di questi risultati e allo scopo di rendere più selettiva la sua azione, di variarne la mobilità e ridurre gli effetti collaterali, abbiamo incapsulato il composto (Bu₃Sn)₄TPPS in ciclodestrine anfifiliche (SC6OH). I risultati ottenuti hanno mostrato che il complesso (Bu₃Sn)₄TPPS/SC6OH diluito in acqua, piuttosto che in DMSO, mantiene intatta la sua citotossicità. Infine, le potenzialità anti-tumorali del (Bu₃Sn)₄TPPS, sono state confermate *in vivo* tramite il trattamento di topi immunodeficienti xenotrapantati, con il complesso (Bu₃Sn)₄TPPS seguito dall'elettroporazione del complesso stesso. La drastica regressione della massa tumorale tramite l'attivazione dei pathways apoptotici nelle cellule tumorali xenotrapantate e l'assenza di effetti collaterali, rende estremamente interessante lo studio di questo complesso come potenziale farmaco anti-tumorale.

Il partenolide stimola la produzione di ROS ed autofagia in cellule di carcinoma mammario MDA-MB231. Il suo analogo solubile DMAPT inibisce la crescita e le metastasi di xenotrapianti di tumori mammari.

D. Carlisi², A. D'Anneo¹, M. Lauricella², R. Martinez¹, S. Emanuele², R. Puleio³, S. Di Bella³, P. Di Marco³, G. Buttitta¹, R. Di Fiore¹, A. Guercio³, R. Vento¹, G. Tesoriere¹.

1.Laboratorio di Biochimica, Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biologiche, Chimiche e Farmaceutiche, Policlinico, Università di Palermo, Via del Vespro 129, 90127 Palermo, Italy; 2. Dipartimento di Biomedicina Sperimentale e Neuroscienze Cliniche, Sezione di Scienze Biochimiche, Policlinico, Università di Palermo, Via del Vespro 129, 90127 Palermo, Italy; 3.Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Sicilia "A. Mirri", Via Gino Marinuzzi 3, 90129 Palermo, Italy.

I tumori della mammella detti triplici negativi sono forme tumorali aggressive e con prognosi infausta. Nel nostro studio abbiamo valutato gli effetti citotossici del partenolide in cellule MDA-MB231, una linea di carcinoma mammario triplice negativa. I risultati indicano che il partenolide riduce la vitalità delle cellule MDA-MB231 con effetto dose e tempo dipendente. Questo decremento non è prevenuto dall'aggiunta di z-VAD, un inibitore generale delle caspasi. In particolare, nella I fase di trattamento (1-8 h) il partenolide stimola la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS). Tale effetto è correlato con l'attivazione della NADPH ossidasi (NOX), un evento mediato dal Ca²⁺ citosolico. La produzione di ROS causa deplezione di gruppi tiolici e di glutatione, attivazione di JNK e riduzione di NF-κB. Durante questa fase di trattamento il partenolide stimola, inoltre, il processo autofagico, come suggerito dall'aumentata espressione di beclina-1, dalla conversione di LC3-I in LC3-II e dall'incremento nel numero delle cellule positive alla monodansilcadaverina. Gli effetti autofagici sono prevenuti da diversi fattori, quali l'antiossidante N-acetilcisteina, lo SP600125, inibitore di JNK e la necrostatina, inibitore di RIP-1. Prolungando il trattamento (8-20h) la produzione di ROS favorisce la dissipazione del potenziale mitocondriale transmembrana e la comparsa di eventi necrotici, come suggerito dall'incremento della percentuale di cellule positive allo ioduro di propidio. La somministrazione di dimetilamminopartenolide (DMAPT), un analogo solubile del partenolide, a topi nudi portatori di xenotrapianti di cellule MDA-MB231, determina una significativa inibizione della crescita dei tumori, un incremento della sopravvivenza degli animali e una marcata riduzione delle metastasi polmonari. Analisi di immunoistochimica rivelano che il trattamento con DMAPT causa una riduzione nei livelli di NF-κB, delle metalloproteasi-2 and -9 e di VEGF, mentre promuove un aumento di JNK fosforilato. I dati suggeriscono un possibile impiego del partenolide per il trattamento del carcinoma mammario triplice negativo.