

S.S. Tumori Urologici

Architettura nucleare ed espressione genica nel processo di epatocancerogenesi

Linea di ricerca: 1 - Oncologia Predittiva

Programma: c - Basi genetiche e molecolari della trasformazione neoplastica (proto-oncogeni, geni oncosoppressori, meccanismi di instabilità genomica, virus oncogeni)

Responsabile: Cecilia Balbi

Partecipanti: Paola Barboro, Erica Repaci, Debora Carpena

Durata: 2006-2008

Parole chiave: matrice nucleare; matrix attachment regions (MARs); proteomica; struttura della cromatina

Altre strutture IST: S.C. Immunologia (B. Carnemolla)

Altri Enti coinvolti: Istituto per lo Studio delle Macromolecole, C.N.R., Sezione di Genova (E. Patrone, C. D'Arrigo, M. Mormino); Dip. di Fisica, Università di Genova (A. Diaspro); Lab. Fisiopatologia dell'Uremia, Istituto Giannina Gaslini, Genova (G. Candiano)

Tipologia progetto: preclinica

Area di interesse: descrittiva a fini conoscitivi

Soggetti cofinanziatori: MIUR FIRB

Background

E' universalmente accettato che la cromatina è organizzata in una gerarchia di strutture di complessità crescente (la fibra di 11 nm, la struttura di alto ordine di 30 nm, i loops etc.), che giocano un ruolo definito nella repressione dell'espressione genica attraverso il controllo dell'accessibilità del DNA. I meccanismi molecolari che determinano l'organizzazione della struttura d'alto ordine della cromatina sono a tutt'oggi in parte ancora sconosciuti e dipendono da un complesso bilanciamento tra modificazioni posttraslazionali degli istoni, trans-acting factors ed interazione della cromatina con la matrice nucleare (NM), la struttura di supporto del nucleo. La catena polinucleosomiale è infatti organizzata in domini chiusi, i loops, alla base dei quali sono presenti sequenze chiamate MARs o SARs (matrix o scaffold attachment regions) che legano la NM. Abbiamo dimostrato che in nuclei in interfase la condensazione della cromatina è confinata al loop, richiede l'ancoraggio della cromatina alla NM e che il processo di eterocromatizzazione avviene secondo un meccanismo tutto-o-niente. Inoltre abbiamo osservato che almeno nell'epatocancerogenesi del ratto il passaggio da epatociti normali a noduli preneoplastici è caratterizzato da un estensivo unfolding della cromatina e questi cambiamenti nella struttura sono sincroni con specifiche alterazioni nella popolazione proteica della matrice nucleare. Studi recenti hanno inoltre dimostrato che regioni AT ricche simili alle MARs sono target critici per i farmaci antitumorali della famiglia del ciclopropilpirroliindolo quali la Bizelesin.

Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari

Investigare il ruolo degli istoni e delle proteine della NM nella modulazione della struttura della cromatina durante il processo di trasformazione.

Beneficiari

I risultati saranno trasferiti alla comunità scientifica nazionale ed internazionale.

Consuntivo attività e risultati del progetto a fine 2008

Abbiamo completato lo studio del rilassamento dell'eu e dell'eterocromatina indotto dal legame elettrostatico di SCN- alle lisine dei domini N-terminali degli istoni del core utilizzando la calorimetria differenziale a scansione in combinazione con tecniche di digestione selettiva con tripsina in presenza ed in assenza di KSCN. Questi esperimenti hanno permesso di individuare il ruolo di ciascun istone nella stabilizzazione della struttura della fibra di 30 nm e dell'eterocromatina. I nostri risultati mostrano direttamente che i) l'eucromatina è stabilizzata dall'interazione dei domini N-terminali dell'istone H3 e dei domini C-terminali dell'istone H1 con il DNA linker; in questa conformazione i domini N-terminali dell'H4 sono legati al core DNA della stessa core particle; ii) la transizione dall'eterocromatina a fibra di 30 nm è determinata dalla interazione internucleosomiale tra il dominio N-terminale dell'istone H4 e la regione globulare dell'H2A; iii) la formazione dell'eterocromatina richiede l'ulteriore interazione tra diverse fibre di 30 nm mediata dai domini N-terminali di H3 e H4. Un report su questi risultati è stato pubblicato su Journal of Cellular Biochemistry.

Nel modello sperimentale di cancerogenesi nel fegato di ratto, utilizzando un approccio proteomico, affiancato a saggi di Southwestern blot abbiamo identificato le proteine della matrice nucleare (NM) che sono differenzialmente espresse negli stadi precoci del processo di cancerogenesi e quelle che legano le sequenze MARs. Nei noduli epatici abbiamo osservato una generalizzata diminuzione nell'espressione delle proteine basiche che legano l'RNA nucleare e l'over-espressione di due specie di Mw 135 e 81 kDa e pI 6.7-7.0 e 6.2-7.4, rispettivamente, che legano esclusivamente le sequenze MARs. Tutte le proteine down regolate nei noduli hanno funzione di processamento dell'RNA e la maggior parte appartengono alla famiglia delle hnRNP (heterogeneous nuclear ribonuclear proteins). Le proteine over espresse

Consuntivo progetti RC 2006-2008

sono enzimi, due citocheratine (CK5 e CK19) e due heat shock proteins (HSP60 e HSP70). I nostri risultati suggeriscono che la deregolazione di queste specie proteiche potrebbe essere in relazione con la riorganizzazione su larga scala della struttura della cromatina osservata nel processo di cancerogenesi. Abbiamo inoltre osservato una significativa down regolazione nell'espressione della NuMA (Nuclear Mitotic Apparatus protein) insieme ad un aumento delle isoforme acide delle lamine A/C. Questi cambiamenti sono sincroni con modificazioni nella morfologia della NM osservati attraverso microscopia elettronica. Questi dati confermano il modello di organizzazione della NM interna che avevamo precedentemente proposto (Barboro et al., 2002; Barboro et al., 2003) dove isole discrete di NuMA sono ancorate ad un reticolo di lamine e questa struttura è stabilizzata dall'RNA. Questi risultati, che sono stati pubblicati recentemente su Experimental Cell Research, forniscono forti evidenze che uno degli eventi precoci della trasformazione cellulare è l'alterata interazione tra le proteine della NM e la base dei loops di cromatina.

Elenco pubblicazioni:

Patrone E.-Coradeghini R.-Barboro P.-D'arrigo C.-Mormino M.-Parodi S.-Balbi C.
SCN binding to the charged lysines of histone end domains mimics acetylation and shows the major histone DNA interactions involved in Eu and heterochromatin stabilization.
J. Cell. Biochem. 97:869/881, 2006

Barboro P.-D'Arrigo C.-Repaci E.-Bagnasco L.-Orecchia P.-Carnemolla B.-Patrone E.-Balbi C.
Proteomic analysis of the nuclear matrix in the early stages of rat liver carcinogenesis: Identification of differentially expressed and MAR-binding proteins.
Exp. Cell. Res. Epub Oct 28, 2008

Presentazione a convegni:

Repaci E.-Barboro P.-D'Arrigo C.-Carpina D.-Orecchia P.-Carnemolla B.-Balbi C.
Proteomic analysis of nuclear matrix in the early stages of rat liver carcinogenesis. Identification of differential expressed and MAR-binding proteins.
50th Annual Meeting of the Italian Cancer Society, Napoli October 6-9 Book of Abstracts, 2008.

Determinazione di nuovi biomarcatori del carcinoma della vescica: un approccio proteomico

Linea di ricerca: 1 - Oncologia Predittiva

Programma: d - Nuove tecniche di diagnostica biologica e molecolare (test genetici e genetic counselling, DNA microarrays e profili di espressione genica, proteomica)

Responsabile: Paola Barboro

Partecipanti: Cecilia Balbi, Erica Repaci, Debora Carpena

Durata: 2006-2008

Parole chiave: carcinoma della vescica; matrice nucleare; proteomica; marcatori diagnostici e prognostici

Altre strutture IST: S.C. Oncologia Medica B (F. Boccardo, A. Rubagotti); S.C. Anatomia e Citoistologia Patologica (M. Truini, B. Spina, S. Salvi); S.C. Chirurgia Urologica (P. Puppo, C. Introini); S.C. Patologia Clinica (M. Paganuzzi); S.C. Immunologia (B. Carnemolla)

Altri Enti coinvolti: Istituto per lo Studio delle Macromolecole, C.N.R., Sezione di Genova (E. Patrone, C. D'Arrigo); Lab. Fisiopatologia dell'Uremia, Istituto G. Gaslini, Genova (G. Candiano)

Tipologia progetto: preclinica

Area di interesse: diagnostica

Background

Il carcinoma della vescica è, nei paesi occidentali, al quarto posto tra i tumori più diffusi nel sesso maschile e al nono per quelli femminili. Al momento della diagnosi circa il 70% dei pazienti presenta un carcinoma a cellule transizionali (TCC) di tipo superficiale, il restante 30% di tipo invasivo di cui il 5-15% in fase metastatica. La sopravvivenza a 5 anni complessivamente non supera il 20-40% nelle forme più estese o con interessamento linfonodale. La diagnosi precoce, con l'identificazione di nuovi biomarcatori, potrebbe permettere l'avvio molto anticipato delle cure portando quindi ad un abbassamento della mortalità. Sino ad oggi, la citoscopia rappresenta l'unico test disponibile per diagnosticare questo tumore con un'alta specificità (99%), anche se è un esame invasivo, costoso e caratterizzato da una bassa sensibilità (35%). Inoltre, per questo tipo di neoplasia, gli unici fattori prognostici di progressione sono attualmente rappresentati dallo stadio e dal grado istologico per i tumori infiltranti e dalla multifocalità e dalle dimensioni superiori ai 3 cm per quelli superficiali. L'identificazione di specifici biomarcatori che permettano di selezionare un gruppo di pazienti ad alto rischio consentirebbe di intervenire più efficacemente e di risparmiare ai pazienti a basso rischio interventi terapeutici non necessari e garantire una migliore qualità della vita.

Con l'avvento della proteomica l'identificazione di nuove proteine tumore-specifiche ha subito un forte impulso, mettendo a disposizione dei ricercatori nuovi strumenti e metodologie che permettono di effettuare l'analisi della

Consuntivo progetti RC 2006-2008

composizione proteica di estratti tissutali e/o cellulari con maggiore accuratezza e riproducibilità rispetto al passato. Abbiamo quindi iniziato ad applicare studi di proteomica differenziale all'analisi del pattern proteico della matrice nucleare (NM) estratta da carcinomi della vescica muscolo invasivo sfruttando l'esperienza acquisita in altri modelli sperimentali ed umani.

Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari

Il progetto ha lo scopo di definire il pattern di espressione delle proteine della NM nel carcinoma della vescica con l'obiettivo di identificare una costellazione di proteine con possibile significato diagnostico e/o prognostico, correlarne l'espressione con lo stadio patologico della malattia e verificare la possibilità di individuare la presenza di tali potenziali biomarcatori nelle urine dei pazienti.

Beneficiari

I risultati saranno trasferiti alla comunità scientifica e al Sistema Sanitario Nazionale dove potranno essere utilizzati sia per implementare ulteriori protocolli di studio sia per essere inseriti in linee guida per il trattamento dei pazienti affetti da carcinoma della vescica.

Consuntivo attività e risultati del progetto a fine 2008

Utilizzando un approccio proteomico, abbiamo condotto l'analisi delle proteine appartenenti alla NM isolate da tessuto sano, non tumorale e da carcinoma muscolo-invasivo della vescica. Le principali proteine differenzialmente espresse sono state successivamente processate con tecniche di spettrometria di massa. Abbiamo identificato un totale di 43 proteine, 19 presenti in tutti i tessuti 24 espresse esclusivamente in uno dei tessuti analizzati. Quattro proteine (l'isoforma basica della lamina B1, l'HSP60, un frammento a basso peso molecolare della lamina A e la catena β del fibrinogeno) erano assenti nel tessuto normale ma presenti sia nel tessuto tumorale che nel non tumorale indicando che precoci cambiamenti nella composizione delle proteine della NM potrebbero già essere presenti nelle aree con morfologia normale in pazienti con carcinoma della vescica come già ipotizzato da Getzenberg et al., *Clinical Cancer Res.*, 2002. Sette proteine espresse solo nel tessuto tumorale correlavano significativamente ($P \leq 0.05$) con lo stadio ed una con l'invasione vascolare. Infine, per la prima volta, abbiamo dimostrato che l'espressione della proteina p54^{nr} era fortemente correlata ($P \leq 0.0001$) con la mortalità dei pazienti, infatti nessuno dei pazienti che al tempo dell'analisi erano ancora vivi (mediana 41.5 mesi dall'intervento di cistectomia; 95% indice di confidenza 38.5-45) esprimevano questa proteina, mentre era espressa nella NM estratta dal tumore di nove dei 13 pazienti deceduti. La p54^{nr} è una proteina che lega sia il DNA che RNA nucleare, è implicata nella trascrizione e nello splicing ma le sue funzioni specifiche sono ancora sconosciute; è noto solo che nei tumori mammari la sua perdita o la sua alterazione può contribuire alla crescita ed alla progressione tumorale (Pavao et al., *BMC Cancer*, 2001). L'over espressione di questa proteina potrebbe quindi caratterizzare un sottogruppo di pazienti con alto rischio di ricaduta.

Complessivamente i nostri risultati, pubblicati recentemente su *Cellular Oncology*, dimostrano che importanti alterazioni nelle proteine della NM avvengono nel carcinoma muscolo invasivo della vescica. Le proteine differenzialmente espresse includono biomarcatori potenzialmente utilizzabili per la diagnosi, la progressione e la prognosi di questo tumore ed inoltre potrebbero aiutare a stratificare i pazienti in diversi sottogruppi per selezionare quelli candidati ad un approccio terapeutico multimodale.

Elenco pubblicazioni:

Barboro P.-Rubagotti A.-Orecchia P.-Spina B.-Truini M.-Repaci E.-Carmignani G.-Romagnoli A.-Introini C.-Boccardo F.-Carnemolla B.-Balbi C.

Differential proteomic analysis of nuclear matrix in muscle invasive bladder cancer: potential to improve diagnosis and prognosis.

Cell. Oncol. 30:13/26, 2008

Presentazioni a convegni:

Barboro P.-Rubagotti A.-Boccardo F.-Spina B.-Carnemolla B.-Orecchia P.-Carpina D.-Repaci E.-Carmignani G.-Balbi C.

Comparative proteoma analysis of nuclear matrix proteins in bladder cancer.

48th Annual Meetings of the Italian Cancer Society Bari, October 1-4 Book of Abstracts p.116, 2006

Barboro P.-Rubagotti A.-Orecchia P.-Repaci E.-Carpina D.-Spina B.-Truini M.-Carmignani G.-Romagnoli A.-Introini C.-Boccardo F.-Carnemolla B.-Balbi C.

Differential proteomic analysis of nuclear matrix in muscle-invasive bladder cancer: potential to improve diagnosis and prognosis.

XVII Congresso Nazionale SIUrO, Archivio Italiano di Urologia e Andrologia, 79 n. 3 suppl. 2 p. 41, 2007

Proteine della matrice nucleare come possibili marcatori diagnostici, prognostici e terapeutici nel carcinoma prostatico

Linea di ricerca: 1 - Oncologia Predittiva

Programma: d - Nuove tecniche di diagnostica biologica e molecolare (test genetici e genetic counselling, DNA microarrays e profili di espressione genica, proteomica)

Responsabile: Cecilia Balbi

Consuntivo progetti RC 2006-2008

Partecipanti: Paola Barboro, Erica Repaci, Debora Carpena

Durata: 2006-2008

Parole chiave: carcinoma prostatico; matrice nucleare; biomarcatori; terapia

Altre strutture IST: S.C. Oncologia Medica B (F. Boccardo, A. Rubagotti); S.C. Anatomia e Citoistologia Patologica (M. Truini, B. Spina, S. Salvi), S.C. Chirurgia Urologica (P. Puppo, C. Introini); S.S. Genomica Funzionale (U. Pfeffer); S.S. Oncologia Molecolare e Angiogenesi (N. Ferrari); S.C. Patologia Clinica (M. Paganuzzi)

Altri Enti coinvolti: Istituto per lo Studio delle Macromolecole, C.N.R., Sezione di Genova (E. Patrone, C. D'Arrigo); Lab. Fisiopatologia dell'Uremia, Istituto G. Gaslini, Genova (G. Candiano)

Tipologia progetto: preclinica

Area di interesse: diagnostica

Soggetti cofinanziatori: Ministero della Salute; Novartis; Compagnia San Paolo

Background

Il tumore della prostata è la seconda causa di morte nel sesso maschile nei paesi occidentali e la sua incidenza è in continuo aumento. L'impiego del test per la determinazione dell'antigene prostatico (PSA) ha permesso di anticiparne la diagnosi ma ciò non si è tradotto in un aumento della sopravvivenza; inoltre questa neoplasia mostra un comportamento clinico estremamente eterogeneo da indolente ad altamente aggressivo e purtroppo, ad oggi, non esistono biomarcatori con valore prognostico. Un aumento delle conoscenze degli eventi molecolari coinvolti nella progressione tumorale, sia a livello genetico che epigenetico, è quindi necessario allo scopo di determinare possibili marcatori diagnostici, prognostici e dell'efficacia terapeutica. La matrice nucleare (NM), l'impalcatura proteica che organizza il ripiegamento della cromatina nei nuclei interfascici, gioca un ruolo generale nel coordinamento spaziale e temporale degli eventi di attivazione genica. Alterazioni nella struttura e composizione di questa componente subnucleare sono probabilmente correlati a cambiamenti nella funzione nucleare, per cui le variazioni nel pattern di espressione genica che avvengono durante il processo di cancerogenesi, potrebbero almeno in parte dipendere dalle funzioni regolatrici esercitate dalla NM. Studi di proteomica differenziale hanno dimostrato che sono osservabili cambiamenti della componente proteica della NM specifici per tipo di tumore e che spesso queste modificazioni sono correlate alla progressione neoplastica; questa classe proteica presenta quindi potenziali applicazioni sia a livello diagnostico che prognostico. La ricerca condotta dal nostro gruppo ha in effetti confermato questa ipotesi sia in un modello sperimentale (cancerogenesi nel fegato di ratto) sia in modelli umani (carcinoma della prostata e della vescica).

Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari

Questo progetto di ricerca ha lo scopo di valutare l'applicabilità come biomarcatori nella diagnosi, stadiazione, prognosi e monitoraggio alla risposta ad interventi terapeutici delle proteine della NM neoespresse nel carcinoma prostatico.

Beneficiari

I risultati saranno trasferiti alla comunità scientifica e al Sistema Sanitario Nazionale dove potranno essere utilizzati sia per implementare ulteriori protocolli di studio sia per essere inseriti in linee guida per il trattamento dei pazienti affetti da carcinoma della prostata.

Consuntivo attività e risultati del progetto a fine 2008

La ricerca che abbiamo in precedenza condotto, confrontando il pattern proteico della NM estratta da carcinoma prostatico (PCa) con quello da tessuto normale e non tumorale, ha dimostrato che il PCa è caratterizzato da un incremento nella complessità del pattern proteico, che la neo espressione di alcune proteine può essere correlata con il grado di differenziamento e soprattutto che alcune di queste hanno un potenziale valore prognostico. Durante lo svolgimento del progetto abbiamo provveduto ad aumentare la casistica. Ad oggi siamo in grado di conoscere la mappa proteica della NM isolata da 103 PCa con un follow-up di circa 10 anni. Tra le otto proteine neoespresse nel PCa la NM 6, 7 e 8 erano quelle che presentavano caratteristiche di potenziale biomarcatore non solo diagnostico ma anche prognostico. La prima fu da noi individuata durante uno studio precedente (Barboro et al., 2005) come l'heterogeneous nuclear ribonuclear protein K (hnRNP K). Durante lo svolgimento di questo progetto, utilizzando tecniche di spettrometria di massa, abbiamo determinato che la NM 7 e la NM 8 sono due frammenti della citocheratina 10. Il risultato è stato confermato con tecniche di immunocistochimica (IIC) su frammenti di tessuto congelato utilizzando un anticorpo specifico.

Parallelamente abbiamo condotto una serie di studi per meglio caratterizzare la hnRNP K ed approfondire le nostre conoscenze sul suo ruolo nel PCa. La hnRNP K è una proteina a localizzazione prevalentemente nucleare coinvolta in numerosi processi: nella trasduzione del segnale, nella regolazione dell'espressione genica e nel metabolismo del RNA; è stata trovata in più alta densità nei geni trascritti rispetto ai silenti ed interagisce con lo scaffold attachment factor B. E', inoltre, coinvolta nella trascrizione di c-myc e più recentemente è stato riportato che la sua espressione è deregolata nel tumore del colon. Utilizzando tecniche di Western blot applicato ad elettroforesi bidimensionale, abbiamo osservato che l'alterata espressione di questa proteina, nel PCa, è ascrivibile ad un'isoforma acida; inoltre l'hnRNP K, presente in tutti i tessuti analizzati, aumenta significativamente nei PCa ben differenziati rispetto al tessuto non tumorale ($p=0.02$) ed il suo aumento è correlato con il Gleason, indicando che la sua espressione può essere messa in relazione con lo stato di differenziamento ($p=0.008$ per PCa Gleason 4-7 vs. PCa Gleason 8-9). Più interessante appare la relazione tra il valore dell'espressione ed il follow up dei pazienti, infatti, i pazienti che esprimevano al momento dell'intervento alti valori di hnRNP K (>0.6) hanno avuto una prognosi peggiore ($p=0.032$).

Consuntivo progetti RC 2006-2008

La valutazione con tecniche di immunistoichimica su tessuto paraffinato ha confermato che i tessuti tumorali sono caratterizzati da un consistente aumento dell'hnRNP K ($p < 0.0001$) e da un'alterata distribuzione cellulare.

Studi condotti in vitro confrontato il profilo di espressione delle proteine della NM estratte da tessuto tumorale con quello di linee cellulari di carcinoma prostatico ormono sensibili (LNCaP, AR+ e ER+) ed ormono insensibili (PC3) hanno dimostrato che più del 70% delle proteine della NM espresse dalle linee cellulari sono comuni al PCa; è interessante notare che delle 8 proteine caratteristiche del tessuto neoplastico molte sono anche espresse nelle linee cellulari. Abbiamo quindi studiato le variazioni nell'espressione dell'hnRNP K dopo trattamento delle cellule con bicalutamide (BIC), un antiandrogeno non steroideo usato routinariamente nel trattamento del PCa. Dopo trattamento con 10 μM BIC solo le cellule LNCaP hanno mostrato un'alterazione nell'espressione dell'hnRNP K. Infatti l'analisi in Western blot associata alla microscopia confocale ha dimostrato una localizzazione prevalentemente nucleare della hnRNP K e una sua significativa riduzione a livello della NM ($p = 0.025$). Questi risultati aprono alla possibilità di utilizzare questa proteina non solo come biomarcatore per la diagnosi e la prognosi del PCa ma anche come indicatore della risposta terapeutica.

E' interessante notare che in studi recenti abbiamo dimostrato che l'hnRNP K è anche un possibile mediatore degli effetti antiangiogenici osservati in cellule PC3 sottoposte ad un regime chemioterapico metronomico.

Elenco pubblicazioni:

Coradeghini R.-Barboro P.-Rubagotti A.-Boccardo F.-Parodi S.-Carmignani G.-D'arrigo C.-Patrone E.-Balbi C.
Differential expression of nuclear lamins in normal and cancerous prostate tissues.
Oncol. Rep. 15:609/613, 2006

Benelli R.-Monteghirfo S.-Balbi C.-Barboro P.-Ferrari N.
Novel Antivascular Efficacy of Metronomic Docetaxel Therapy in Prostate Cancer: hnRNP K as a player.
Int. J. Cancer, in press

Barboro P.-Repaci E.-Rubagotti A.-Salvi S.-Boccardo S.-Spina B.-Truini M.-Carmignai G.-Introini C.-Puppo P.-Ferrari N.-Boccardo F.-Balbi C.
Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K: altered pattern of expression associated with diagnosis and prognosis of prostate cancer
Brit. J. Cancer, submitted

Presentazioni a convegni:

Barboro P.-Carpena D.-Repaci E.-Rubagotti A.-Boccardo F.-Salvi S.-Carnemolla B.-Romagnoli A.-D'Arrigo C.-Balbi C.
Espressione differenziale delle lamine nucleari e dell'hnRNP K nel tumore prostatico.
XVI Congresso Nazionale SIUrO Archivio Italiano di Urologia e Andrologia, 78 n. 3 suppl. 2 p. 79, 2006

Barboro P.-Repaci E.-Carpena D.-Rubagotti A.-Boccardo F.-Spina B.-Salvi S.-Truini M.-Romagnoli A.-Carmignani G.-Introini C.-Balbi C.
Altered patterns of expression of the heterogeneous ribonucleoprotein K in prostate cancer.
49th Annual Meetings of the Italian Cancer Society, Pordenone, November 26-29 Book of Abstracts, 2007

Cardillo I.-Galluzzo P.-Spugnini E.P.-Citro G.-Ferretti G.-Carlini P.-Boccardo F.-Balbi C.-Ferrari N.-Cognetti F.-Ruggeri E.M.-Felici A.-Baldi A.
Low-dose metronomic daily cyclophosphamide is a well-tolerated regim with enhanced efficacy in mouse model of prostate cancer.
AACR Annual Meeting, Apr 12-16, San Diego, CA 2008

Benelli R.-Monteghirfo S.-Balbi C.-Barboro P.-Ferrari N.
Novel Antivascular Efficacy of Metronomic Docetaxel Therapy in Prostate Cancer: hnRNP K as a player.
Third european conference on tumor angiogenesis and antiangiogenic therapy, Abano Terme (PD), November 6-8, 2008

Barboro P.-Repaci E.-Carpena D.-Salvi S.-Boccardo S.-Spina B.-Truini M.-Rubagotti A.-Boccardo F.-Balbi C.
hnRNP K: un nuovo biomarcatore per il tumore prostatico.
XVIII Congresso Nazionale SIUrO - Montesilvano (PE) 26-29 novembre 2008