

S.S. Traslazionale Urologica

Ruolo delle proteine della matrice nucleare nello sviluppo e nella aggressività del carcinoma della prostata

Linea di ricerca: 3 - Ottimizzazione e personalizzazione delle strategie terapeutiche

Programma: a - Definizione del profilo di rischio individuale in pazienti con neoplasia in fase iniziale o avanzata

Responsabile scientifico: Cecilia Balbi

Altro personale della struttura partecipante al progetto: Paola Barboro, Erica Repaci, Debora Carpena

Anno di inizio: 2009

Durata: 36 mesi

Parole chiave: carcinoma prostatico; matrice nucleare; hnRNP K; proteomica; biomarcatori

Altre strutture IST partecipanti: S.C. Oncologia Medica B (F. Boccardo, A. Rubagotti); S.C. Anatomia e Citoistologia Patologica (M. Truini, B. Spina, S. Salvi); S.C. Oncologia Urologica (P. Puppo, C. Introini); S.S. Oncologia Molecolare e Angiogenesi (N. Ferrari)

Altri Enti coinvolti: Istituto per lo Studio delle Macromolecole, CNR, Genova (C. D'Arrigo); Dipartimento di Urologia, Università di Genova (G. Carmignani)

Tipologia progetto: preclinica

Area di interesse: diagnostica

Soggetti cofinanziatori: Regione Liguria; Compagnia di San Paolo; MIUR

Background

La medicina molecolare ha avuto nell'ultimo decennio un particolare impulso grazie allo sviluppo di tecnologie innovative quali la genomica e la proteomica; quest'ultima oggi appare la più promettente permettendo lo studio degli effettivi "biological functional end-units" risultanti dai complessi processi trascrizionali e traslazionali della cellula. La ricerca di nuovi biomarcatori tumorali, che possono avere significativi effetti sulla diagnosi, sulla prognosi, sulle opzioni terapeutiche ma soprattutto chiarire i meccanismi che stanno alla base dello sviluppo e della progressione tumorale, sta utilizzando ampiamente una area specifica di questa nuova tecnologia: la proteomica differenziale. Tale approccio si è dimostrato tanto più proficuo quanto più è ristretto ad un compartimento cellulare. E' da diversi anni che il nostro laboratorio ha focalizzato la propria ricerca sulla matrice nucleare (NM) nell'ipotesi che questa possa avere un ruolo chiave nello sviluppo tumorale. La NM è la struttura di sostegno del nucleo e rappresenta un'unità funzionale che svolge un ruolo fondamentale nell'organizzazione spazio-temporale degli eventi di attivazione genica. Cambiamenti nel pattern dell'espressione genica che avvengono durante il processo neoplastico potrebbero dipendere, almeno in parte, da alterazioni nelle funzioni regolatrici esercitate dalla NM: in numerosi tumori umani sono state dimostrate modificazioni sia nella composizione, sia nell'architettura della NM. Studi di proteomica differenziale hanno dimostrato che sono osservabili cambiamenti nel pattern di espressione della NM specifici per tipo di tumore, e che spesso queste modificazioni sono correlate alla progressione neoplastica. La ricerca condotta nel nostro laboratorio ha dimostrato che un gruppo di proteine appartenenti alla NM sono differenzialmente espresse in diversi tumori urologici (carcinoma prostatico e carcinoma muscolo-invasivo della vescica), che la neo-espressione di alcune proteine è correlata con il grado di differenziamento tumorale, ma soprattutto che alcune di queste, hanno un potenziale valore prognostico. In particolare, abbiamo dimostrato che una isoforma acida dell'heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K (hnRNP K) è esclusivamente presente nei carcinomi prostatici (CaP) e che una sua più elevata espressione all'interno della NM ed un'aberrante localizzazione nel citoplasma sono significativamente associate con una prognosi peggiore. Inoltre abbiamo dimostrato che l'hnRNP K è un possibile mediatore dell'effetto anti-angiogenico svolto dal docetaxel in cellule di CaP dopo trattamento con regime chemioterapico metronomico. L'hnRNP K è una proteina a localizzazione prevalentemente nucleare, coinvolta in numerosi processi della trasmissione del segnale, nella regolazione dell'espressione genica e nel metabolismo dell'RNA. Shi et al. (J Biol Chem 283: 36474, 2008) hanno riportato che questa proteina è coinvolta nella regolazione del recettore dell'androgeno (AR) attraverso la sua interazione con PARP-1 e può servire come una piattaforma stabilizzante per l'attivazione del complesso che governa la stimolazione dell'AR; nel modello utilizzato dagli autori viene dimostrato che il silenziamento dell'hnRNP K determina una diminuzione nell'espressione dell'AR. Inoltre, molto recentemente, è stato riportato che questa proteina agisce come un repressore endogeno nel processo di traslazione dell'AR (Mukhopadhyay NK et al., Cancer Res., 69, 2210, 2009). Entrambi i lavori confermano il ruolo chiave dell'hnRNP K nel processo di cancerogenesi del CaP.

Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari

Obiettivo generale di questo progetto è lo sviluppo di test non invasivi per la diagnosi, la stadiazione, la prognosi ed il monitoraggio del CaP. La possibilità di utilizzare contemporaneamente un pannello di biomarcatori potrebbe aumentare l'accuratezza del test ovviando ai limiti di ciascun marcatore e consentire di arrivare a valori adeguati per il loro impiego nella pratica clinica.

Obiettivi secondari di questo progetto sono:

- fornire al clinico nuovi parametri per distinguere all'interno dei tumori mediamente differenziati quelli più aggressivi con la finalità di diminuire il numero di pazienti sottoposti ad interventi radicali terapeutici non necessari.

Consuntivo 2009 - Programmazione 2010

- fornire all'anatomo-patologo nuovi parametri per migliorare la tipizzazione del CaP e per seguire l'evoluzione della malattia.

Impatto assistenziale certo o potenziale

Il progetto ha una forte componente traslazionale prevedendo una stretta collaborazione tra ricerca di base e ricerca clinica, ciò favorirà un rapido trasferimento dei risultati alla pratica clinica. L'identificazione di specifici biomarcatori che permettano di selezionare pazienti ad alto rischio, soprattutto nelle forme iniziali, consentirebbe di intervenire più efficacemente con il percorso terapeutico più idoneo e di risparmiare ai pazienti a basso rischio inutili e costosi interventi.

Risultati e prodotti 2009

Abbiamo dimostrato che un'isoforma acida dell'heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K (hnRNP K) è esclusivamente presente nei carcinomi prostatici (CaP) e che una sua più elevata espressione all'interno della NM è significativamente associata ad una peggiore prognosi (Barboro et al, Br. J. Cancer, 2009). Inoltre abbiamo evidenziato che questa proteina è un possibile mediatore dell'effetto anti-angiogenico svolto dal docetaxel in cellule di CaP dopo trattamento con regime chemioterapico metronomico (Benelli et al, Int. J. Cancer, 2009). Durante quest'ultimo anno di attività la nostra ricerca si è focalizzata soprattutto sulla messa a punto di un protocollo che permetta di evidenziare la frazione di hnRNP K legata alla matrice nucleare (NM) utilizzando tecniche d'immunoistochimica (IIC), allo scopo di poter analizzare un elevato numero di frammenti operatori ed estendere la nostra analisi anche su tessuti provenienti da biopsie e TURP. Questo lavoro, svolto in collaborazione con la S. C Anatomia e Citoistologia Patologica, ci ha permesso di dimostrare che effettivamente, dopo una digestione selettiva degli acidi nucleici, è possibile evidenziare solo la componente della proteina che rimane legata alla NM e quindi utilizzando anticorpi specifici ottenere direttamente dal tessuto paraffinato un nuovo parametro con il quale eseguire una migliore tipizzazione dei CaP.

Avendo già dimostrato in un modello sperimentale dell'epatocarcinogenesi del ratto che alcune proteine della NM che legano le sequenze MARs (Matrix Attachment Regions) hanno un ruolo nel processo di cancerogenesi (Barboro et al, Exp. Cell. Res. 315, 2009) abbiamo iniziato la loro caratterizzazione anche nei diversi tessuti prostatici. Abbiamo individuato in base al peso molecolare, al punto isoelettrico e, dove possibile, utilizzando anticorpi specifici, diverse classi di proteine leganti la sequenza MARs XmnI. Tra queste abbiamo identificato alcune heterogeneous nuclear ribonucleoproteins, la lamina B, la citocheratina 8 e la Matrin 3. Al diminuire del differenziamento cellulare globalmente diminuisce l'affinità della sequenza per le proteine più basiche mentre compaiono alcune nuove proteine acide o nuove isoforme più acide. L'interazione con il DNA permane anche in presenza di 2 M NaCl dimostrando che siamo in presenza di un legame sequenza specifico e non di una semplice interazione elettrostatica. Risultati preliminari indicano che il legame alla sequenza XmnI di alcune proteine, a parità di Gleason, è più forte in presenza di metastasi e quindi potrebbe dipendere dall'aggressività del tumore. I nostri risultati confermano il ruolo fondamentale delle proteine leganti le sequenze MARs nella progressione tumorale e suggeriscono che queste proteine potrebbero essere nuovi possibili target terapeutici (Barboro et al, XIX Congresso SIURo).

Pubblicazioni

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. 315:226/239, 2009

Barboro P.-D'Arrigo C.-Repaci E.-Patrone E.-Balbi C.
Organization of the lamin scaffold in the internal nuclear matrix of normal and transformed hepatocytes.
Exp. Cell. Res. Epub Dec 21, 2009

Barboro P.-Repaci E.-Rubagotti A.-Salvi S.-Boccardo S.-Spina B.-Truini M.-Introini C.-Puppo P.-Ferrari N.-Carmignani G.-Boccardo F.-Balbi C.
Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K: altered pattern of expression associated with diagnosis and prognosis of prostate cancer.
Br. J. Cancer 100:1608/1616, 2009

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 124:2989/2996, 2009

Barboro P.-Repaci E.-Ferrari N.-Rubagotti A.-Boccardo F.-Balbi C.
Effects of the co-administration of Bicalutamide and 4-OH-Tamoxifene on human prostatic cancer cell line LNCaP.
In preparation

Presentazioni a congressi

Barboro P.-Repaci E.-Spina B.-Truini M.-Rubagotti A.-Boccardo F.-Balbi C.
Caratterizzazione delle proteine leganti le sequenze MARs nel carcinoma prostatico.
XIX Congresso Nazionale SIURo Milano 23-26 Giugno 2009

Balbi C.-Barboro P.-Repaci E.-Ferrari N.-Rubagotti A.-Boccardo F.
Effects of the co-administration of Bicalutamide and 4-OH Tamoxifene on human prostatic cancer cell line LNCaP.
XX Congresso Nazionale SIURo Roma, submitted

Consuntivo 2009 - Programmazione 2010

Attività previste e risultati attesi nel 2010

Durante il prossimo anno di attività intendiamo:

- verificare se la frazione di hnRNP K che rimane legata alla NM e che riusciamo ad individuare con tecniche di IIC è correlabile alla prognosi del paziente;
- verificare se attraverso tecniche di IIC è possibile individuare e dosare l'hnRNP K anche su frammenti ago biotici e TURP focalizzandoci soprattutto sui pazienti con tumore mediamente differenziato (Gleson 7) per definire se questa proteina può essere un biomarcatore adatto a stratificare questi pazienti in differenti sottogruppi;
- continuare la valutazione dei livelli di espressione delle proteine della NM sui campioni di tessuti tumorali e non provenienti da pazienti sottoposti a prostatectomia radicale allo scopo di implementare la casistica.

Utilizzo di modelli cellulari per la sperimentazione di nuove terapie per il carcinoma prostatico

Linea di ricerca: 3 - Ottimizzazione e personalizzazione delle strategie terapeutiche

Programma: c - Innovazioni terapeutiche: sviluppo dalle fasi precoci, incluse le correlazioni biologiche, agli studi di efficacia, inclusa la verifica di applicabilità nella pratica clinica

Responsabile scientifico: Paola Barboro

Altro personale della struttura partecipante al progetto: Cecilia Balbi, Erica Repaci, Debora Carpena

Anno di inizio: 2009

Durata: 36 mesi

Parole chiave: carcinoma prostatico; matrice nucleare; Matrix Attachment Regions (MARs); proteomica; innovazioni terapeutiche; ormono-resistenza

Altre strutture IST partecipanti: S.C. Oncologia Medica B (F. Boccardo, A. Rubagotti); S.C. Anatomia e Citoistologia Patologica (M. Truini, B. Spina, S. Salvi); S.S. Genomica Funzionale (U. Pfeffer); S.S. Oncologia Molecolare e Angiogenesi (N. Ferrari)

Altri Enti coinvolti: Istituto per lo Studio delle Macromolecole, CNR, Genova (C. D'Arrigo); Mass Spectrometry Core Facility, Istituto G. Gaslini, Genova (A. Petretto)

Tipologia progetto: preclinica

Area di interesse: terapeutica/quality of life

Soggetti cofinanziatori: Regione Liguria; Compagnia di San Paolo; MIUR

Background

Il carcinoma della prostata (CaP) è considerato tra i principali tumori killer essendo, nei paesi occidentali, al primo posto tra i tumori più frequenti e la seconda causa di morte per tumore nel sesso maschile. In Italia il rischio di avere una diagnosi di tumore della prostata nel corso della vita (fra 0 e 74 anni) è 62‰ mentre il rischio di morire è 8.2 ‰. La sua incidenza ha avuto una crescita notevole portando i tassi a raddoppiare negli ultimi 10 anni; questo è spiegabile soprattutto con la diffusione dell'impiego del dosaggio del PSA (antigene prostatico specifico) come test di screening e la conseguente sovradiagnosi di un elevato numero di tumori asintomatici e destinati a non manifestarsi clinicamente. Inoltre ad oggi non siamo in grado di identificare le neoplasie più aggressive, destinate a causare sintomi clinici e/o ad influire sulla sopravvivenza, da quelle meno aggressive destinate a rimanere latenti per un lungo periodo tempo. Sarebbe importante quindi poter identificare precocemente il grado di aggressività di questa neoplasia per modulare al meglio l'approccio terapeutico. Ad oggi le opzioni terapeutiche per la malattia localizzata comprendono la chirurgia radicale, la radioterapia e la chemioterapia associata o meno all'ormonoterapia. Tuttavia in molti pazienti si verifica una ineluttabile progressione, e anche i pazienti considerati ormono-responsivi possono, col passare del tempo, diventare refrattari a questo tipo di trattamento con una sopravvivenza mediana di circa 12 mesi. Inoltre una scarsa chemiosensibilità, gli alti profili di tossicità dei farmaci utilizzati e la presenza di comorbidità, soprattutto nei pazienti anziani, rendono problematico l'approccio farmacologico a questa neoplasia. Lo studio del pattern di espressione delle proteine up o down regolate durante i trattamenti ormonali, può portare all'identificazione dei pattern di espressione associati alla risposta terapeutica e di conseguenza all'identificazione delle neoplasie più responsive. Tale approccio avrà tanta più probabilità di successo quanto più sarà ristretto ad un compartimento cellulare fondamentale per lo sviluppo tumorale. E' da diversi anni che il nostro laboratorio ha focalizzato la propria ricerca sulla matrice nucleare (NM). Questa struttura subnucleare è coinvolta nel controllo e nella coordinazione dell'espressione genica inoltre numerose evidenze sperimentali hanno dimostrato che la NM è coinvolta nei processi di differenziamento e trasformazione cellulare tanto che la sua composizione proteica può essere considerata come il "fingerprint" cellulare; ma ancora più interessante è il risultato che sono osservabili cambiamenti del pattern di espressione della NM specifici per tipo di tumore, e che spesso queste modificazioni sono correlate alla progressione neoplastica. Studi precedenti condotti nel nostro laboratorio ci hanno permesso di definire che il pattern proteico delle linee cellulari stabilizzate di carcinoma prostatico umano LNCaP e PC3 è molto simile a quello dei tessuti tumorali ottenuti dopo prostatectomia radicale: più del 70% delle proteine appartenenti alla NM sono sovrapponibili. Queste linee cellulari rappresentano quindi un buon modello per studiare il ruolo delle proteine della NM durante il trattamento con i farmaci. Inoltre è noto

Consuntivo 2009 - Programmazione 2010

che l'interazione tra la NM e la cromatina avviene attraverso specifiche sequenze chiamate MARS (Matrix Attachment Regions). Il legame delle MARS alla NM è un evento dinamico che dipende dal tipo e dallo stadio del ciclo cellulare. Le MARS sono sequenze ricche in AT posizionate vicino alle regioni trascrizionalmente attive del genoma così che la trascrizione inizia nelle regioni della cromatina ancorate alla NM. E' ben conosciuto che il pattern di espressione delle proteine della NM è caratteristico del tipo cellulare e del suo stato differenziativo ed analogamente le proteine leganti le MARS potrebbero essere caratteristiche dello stato patologico di uno specifico tessuto. Sono state identificate diverse proteine leganti le MARS; alcune di queste sono drammaticamente up-regolate nelle cellule tumorali ed in particolare la loro espressione è significativamente più elevata nei fenotipi più aggressivi. Queste osservazioni confermano l'ipotesi che modificazioni nell'espressione di alcune proteine leganti le sequenze MARS riflettono lo stadio dello sviluppo tumorale e sono essenziali per il globale cambiamento dell'espressione genica richiesta durante la progressione neoplastica. Dati preliminari ottenuti nel nostro laboratorio indicano che esiste una grande differenza tra il tessuto non tumorale ed il CaP nel set di proteine che legano le sequenze MARS, ma soprattutto all'interno dei diversi tessuti tumorali le differenze sembrano essere correlate all'aggressività del tumore. Lavori recenti hanno dimostrato che regioni AT ricche, simili alle MARS, sono target critici per i farmaci antitumorali della famiglia del ciclopropilpirroliindolo quali la Bizelesina e l'Adozelesina. Inoltre sono in corso studi per verificare se poliammidi sintetiche, che legano con altissima affinità specifiche sequenze di DNA e che possono essere facilmente veicolate all'interno della cellula avendo un basso peso molecolare, sono in grado di distruggere il legame proteine-MARS nelle cellule trasformate (Nelson S.M. et al. Cell Chrom., 3,2, 2004).

Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari

Obiettivo generale del presente progetto di ricerca è ampliare le conoscenze sui meccanismi del processo di cancerogenesi nel CaP con particolare riferimento al ruolo della NM e delle proteine che legano le sequenze MARS. Il progresso nella conoscenza dei fattori causali e di progressione potrà tradursi nella possibilità di disporre di basi razionali per lo sviluppo sia di nuove strategie terapeutiche (fondate sull'impiego di composti già utilizzati nel trattamento di questa neoplasia quali antiandrogeni ed antiestrogeni) sia di nuovi composti antineoplastici.

Obiettivi secondari sono:

- valutare se le proteine della NM, che sono modulate durante i trattamenti chemioterapici (antiandrogeni ed antiestrogeni) possono essere utilizzate come biomarcatori per ottimizzare le strategie terapeutiche;
- valutare se le proteine della NM che legano le sequenze MARS hanno un ruolo nell'eziopatogenesi del CaP e quindi se la loro modulazione può essere utilizzata per mettere a punto nuove strategie terapeutiche per controllare l'evoluzione della malattia.

Impatto assistenziale certo o potenziale

Il progetto prevede una stretta collaborazione tra ricerca di base e ricerca clinica: ciò favorirà un rapido trasferimento dei risultati alla pratica clinica che ha una forte necessità di strategie terapeutiche alternative ai trattamenti androgeno-soppressivi nonché di nuovi targets terapeutici in grado di impedire o ritardare l'insorgenza della androgeno-resistenza.

Risultati e prodotti 2009

Allo scopo di contribuire allo sviluppo di nuovi biomarcatori della risposta terapeutica e alla comprensione dei meccanismi che sottendono all'androgeno resistenza nel carcinoma prostatico (CaP), durante quest'anno di attività abbiamo focalizzato la nostra ricerca soprattutto sulle proteine della matrice nucleare (NM) (estratte da cellule prostatiche umane androgeno resistenti) che sono modulate dal trattamento con Bicalutamide (BIC), l'antiandrogeno puro più utilizzato in ormonoterapia, e/o con il metabolita attivo del Tamoxifene (4 OH-TAM). Questa scelta è stata dettata dal fatto che i due farmaci associati sono usati spesso nella pratica clinica per la capacità del TAM di eliminare gli effetti collaterali dovuti alla BIC. Attraverso studi di proteomica differenziale siamo stati in grado di dimostrare che le proteine della NM che cambiano dopo i trattamenti sono simili e che la combinazione dei due farmaci non risulta semplicemente in un effetto additivo. Inoltre abbiamo dimostrato che, tra le proteine della NM, l'hnrNP K è quella più significativamente modulata (down regolata). Questo dato è in accordo con risultati recenti che ci hanno permesso di dimostrare come questa proteina abbia un ruolo importante nel processo di cancerogenesi del CaP (Benelli et al, Int. J. Cancer, 2009) ed un elevato valore prognostico essendo correlata con il rischio di progressione biochimica (Barboro et al, Br. J. Cancer, 2009). Attraverso studi di compartimentalizzazione cellulare abbiamo dimostrato che l'hnrNP K ed il recettore dell'androgeno (AR) hanno una localizzazione soprattutto nucleare. Dopo trattamento con BIC l'hnrNP K va incontro ad un significativo decremento della frazione legata alla NM che è concomitante ad un diminuzione dell'AR nucleare. Analoghi ma meno intensi effetti sono osservati dopo il trattamento con la TAM. Quando le cellule sono esposte ad entrambi i farmaci si osserva un aumento sia dell'hnrNP K che dell'AR. Questi dati dimostrano che, almeno in vitro, BIC e TAM interferiscono con la modulazione dell'AR e confermano un ruolo chiave dell'hnrNP K nel processo di cancerogenesi del CaP (Barboro et al, in preparation; Balbi et al, XX Congresso SIUR, submitted).

Pubblicazioni

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. 315:226/239, 2009

Barboro P.-D'Arrigo C.-Repaci E.-Patrone E.-Balbi C.
Organization of the lamin scaffold in the internal nuclear matrix of normal and transformed hepatocytes.
Exp. Cell. Res. Epub Dec 21, 2009

Consuntivo 2009 - Programmazione 2010

Barboro P.-Repaci E.-Rubagotti A.-Salvi S.-Boccardo S.-Spina B.-Truini M.-Introini C.-Puppo P.-Ferrari N.-Carmignani G.-Boccardo F.-Balbi C.

Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K: altered pattern of expression associated with diagnosis and prognosis of prostate cancer.

Br. J. Cancer 100:1608/1616, 2009

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 124:2989/2996, 2009

Barboro P.-Repaci E.-Ferrari N.-Rubagotti A.-Boccardo F.-Balbi C.

Effects of the co-administration of Bicalutamide and 4-OH-Tamoxifene on human prostatic cancer cell line LNCaP.

In preparation

Presentazioni a congressi

Barboro P.-Repaci E.-Spina B.-Truini M.-Rubagotti A.-Boccardo F.-Balbi C.

Caratterizzazione delle proteine leganti le sequenze MARs nel carcinoma prostatico.

XIX Congresso Nazionale SIUrO Milano 23-26 Giugno 2009

Balbi C.- Barboro P. - Repaci E. - Ferrari N. - Rubagotti A. - Boccardo F.

Effects of the co-administration of Bicalutamide and 4-OH Tamoxifene on human prostatic cancer cell line LNCaP.

XX Congresso Nazionale SIUrO Roma, submitted

Attività previste e risultati attesi nel 2010

Durante il prossimo anno di attività intendiamo:

- verificare se la co-somministrazione di BIC e TAM influenza l'espressione del PSA e come questa è legata all'espressione dell'hnRNP K

- studiare se gli effetti osservati sulle proteine della NM sono generalizzabili ad altri farmaci usati nella terapia del PCa
- valutare se le proteine della NM che legano le sequenze MARs (Matrix Attachment Regions) e che abbiamo individuato nel modello sperimentale dell'epitocancerogenesi (Barboro et al, Exp. Cell. Res. 315, 2009; Barboro et al, XIX Congresso SIUrO) hanno un ruolo nell'eziopatogenesi del CaP e quindi se la loro modulazione può essere utilizzata per mettere a punto nuove strategie terapeutiche per controllare l'evoluzione della malattia.