

# SOMMARIO

- CAPITOLO 1 -INTRODUZIONE .....	5
1.1 Virus e tumorigenesi umana .....	5
1.2 I Recettori Tirosina Chinasi (RTKs) .....	7
1.3 La sottofamiglia di p190 <sup>Met</sup> , recettore dell' HGF .....	13
1.4 Il Mesotelioma Maligno Pleurico .....	16
1.5 Asbesto o Amianto .....	21
1.7 SV40 e Mesotelioma .....	24
1.8 Morte cellulare: Apoptosi e Necrosi .....	29
- CAPITOLO 2 -SCOPO DEL LAVORO .....	40
- CAPITOLO 3 -MATERIALI E METODI .....	44
3.1 Colture cellulari .....	
3.2 Fibre d' asbesto e asbestiformi .....	
3.3 PCR e RT-PCR .....	
3.4 Saggi biochimici .....	
3.5 Immunoistochimica .....	
3.6 Trattamento con Suramina e Anticorpi bloccanti .....	
3.7 Inibitori di PI3K, MAPK e Ikb- $\alpha$ .....	
3.8 Analisi statistica .....	
3.9 Analisi della citotossicità .....	
3.10 Analisi dell' apoptosi .....	
3.11 Analisi della neosintesi di DNA .....	
3.12 Analisi del ciclo cellulare .....	
3.13 Analisi in microscopia elettronica .....	
3.14 Analisi dell' attività trascrizionale (Electromobility Shift Assay - EMSA) .....	
3.15 Saggi biologici .....	
3.15.1 - Disaggregazione cellulare (Scatter Assay) .....	55
3.15.2 - Saggio di proliferazione .....	55
3.15.3 - Saggio di crescita delle HUVEC .....	55
3.15.4 - Saggio di trasformazione (Focus Forming Assay) .....	56
3.16 Analisi al MALDI e all' LCQ .....	
- CAPITOLO 4 -RISULTATI - CORRELAZIONE TRA INFEZIONE VIRALE E ATTIVAZIONE DI PROTO-ONCOGENI .....	58
4.1 Il sistema HGF/Met nel MM pleurico .....	
4.2 Correlazione tra attivazione costitutiva di Met ed espressione di Tag nel MM pleurico .....	
4.3 Semi-permissività del mesotelio umano ad SV40 .....	
4.4 L' espressione di Tag induce autocrinia HGF/Met .....	
4.5 L' autocrinia HGF/Met indotta da Tag è Rb-dipendente .....	
4.6 La early region di SV40 induce autocrinia VEGF/Flt1 .....	70
- CAPITOLO 5 - RISULTATI - STRATEGIE ANTI-APOPTOTICHE SV40-DIPENDENTI E SV40-INDIPENDENTI .....	73
5.1 Citotossicità da Asbesto .....	
5.2 La resistenza all' apoptosi HGF-dipendente è mediata dalla via di PI3K/Akt .....	
5.3 PI3K/Akt protegge il mesotelio da apoptosi attraverso la mancata up-regulation di CD95/Fas .....	
5.4 L' attivazione di NF-kB promuove protezione da apoptosi delle cellule di MM .....	
5.5 L' esposizione cronica delle SV40-HMC alle fibre d'asbesto promuove trasformazione cellulare .....	86
- CAPITOLO 6 -RISULTATI - DINAMICHE DELLA COOPERAZIONE TRA SV40 ED ASBESTO/FIBRE ASBESTIFORMI .....	91
6.1 Fluoroedenite Ed Erionite .....	91
6.2 La neosintesi di DNA indotta da erionite non è solo una compensazione del danno cromosomale ma consente proliferazione cellulare .....	96
6.3 L' esposizione cronica a fibre di erionite promuove di per sè trasformazione del mesotelio umano .....	98
- CAPITOLO 7 -RISULTATI - ANALISI IN SPETTROMETRIA DI MASSA DEGLI EFFETTI DI SV40 SUL PROFILO DI FOSFORILAZIONE IN TIROSINA .....	102
7.1 Analisi mediante Spettrometria di Massa di standards proteici fosforilati .....	
7.2 MALDI-MS-TOF .....	
7.3 Ricerca delle modificazioni mediante analisi degli shifts di massa .....	
7.4 LCQ (Liquid Chromatography Quadruple) .....	
7.5 Analisi dei profili di fosforilazione in cellule Tag-positive e Tag-negative .....	113
- CAPITOLO 8 -DISCUSSIONE .....	115
- CAPITOLO 9 - BIBLIOGRAFIA .....	130
- CAPITOLO 10 - ATTIVITA' FORMATIVA .....	142
10.1 - Corsi .....	
10.2 - Frequenza in altri laboratori .....	
10.3 - Stage .....	
10.4 - Seminari interni al Dipartimento di Scienze Mediche .....	
10.5 - Partecipazione a congressi .....	
10.6 - Pubblicazioni scientifiche .....	