

- Capitolo 2 -
SCOPO DEL LAVORO

I virus trasformanti tendono a sviluppare molteplici strategie volte a contrastare le risposte immunitarie dell'ospite e al tempo stesso a favorire la proliferazione delle cellule infettate, vantaggiosa ai fini della propria moltiplicazione. Come è facilmente intuibile, questo scopo può essere raggiunto più efficacemente se all'espressione di fattori anti-apoptotici e immunosoppressivi di origine virale si sommano gli effetti derivanti dall'attivazione costitutiva di vie di trasduzione implicate nella tumorigenesi come i recettori tirosina chinasi (RTKs).

Al momento non è ancora del tutto chiaro se l'infezione virale possa contribuire in qualche modo all'attivazione degli RTKs, creando condizioni ottimali per la progressione della neoplasia. Pertanto, tra gli scopi di questo studio vi è stato l'approfondimento di questo aspetto della tumorigenesi umana virus-correlata, mediante un'indagine bio-molecolare volta a verificare la **correlazione tra infezione virale e attivazione di proto-oncogeni** e i relativi meccanismi biologici.

Questa indagine è stata eseguita sul Mesotelioma Maligno pleurico, considerato un modello ideale a motivo dell'espressione di un ampio pannello di RTKs, spesso costitutivamente attivati e dell'elevata frequenza di infezione da parte del Polyomavirus SV40.

In dettaglio, sono state utilizzate sia colture di cellule neoplastiche allestite a partire da essudati pleurici raccolti da pazienti affetti da MM sia, come sistema di controllo, colture primarie di cellule mesoteliali non tumorali (HMC) ottenute da soggetti affetti da patologie non neoplastiche. Sono stati anche impiegate linee cellulari **trasfettanti** stabili, ottenute a partire da cellule mesoteliali, nelle quali è stata trasfettata la regione precoce codificante gli **antigeni tumorali Tag e tag** del virus SV40, con o senza le sequenze codificanti le proteine capsidiche.

L'impiego dei diversi trasfettanti ha permesso di identificare la regione minima del genoma virale indispensabile per produrre gli effetti biologici osservati nei nostri modelli. I mutanti di Tag

difettivi per il legame a pRb e p53 sono serviti a loro volta a chiarire almeno in parte il significato funzionale di questi oncosoppressori, soprattutto rispetto al fenomeno del *survival* conseguente all' esposizione ad asbesto o ad altri agenti tossici.

Inoltre sono state esaminate alcune **strategie anti-apoptotiche** conseguenti all' attivazione costitutiva dei recettori tirosina chinasi, che consentirebbero alle cellule tumorali di acquisire vantaggi selettivi in termini di resistenza e che pertanto potrebbero rappresentare utili bersagli da colpire attraverso **terapie farmacologiche mirate**, alcune delle quali sono già in corso di sperimentazione *in vitro*.

Sempre allo scopo di individuare utili bersagli farmacologici, abbiamo approfondito le **differenze esistenti nei profili di fosforilazione in tirosina tra cellule SV40 negative e SV40 positive**, con l' obbiettivo di correlare le differenze dei profili all' espressione delle sequenze trasformanti virali.

Infine abbiamo studiato le **dinamiche della cooperazione tra asbesto e SV40**, prendendo in considerazione anche fibre meno studiate, le fibre di **Erionite**, appartenenti al gruppo mineralogico delle Zeoliti e quindi solo morfologicamente simili all' asbesto e le fibre anfiboloche di **Fluoroedenite**, isolate a Biancavilla in provincia di Catania e associate a numerosi casi di MM pleurico.