La neovascolarizzazione è un processo fondamentale per l'accrescimento e la diffusione di tumori solidi, che per svilupparsi, richiedono una fitta rete di vasi.

Recentemente è stato dimostrato che l'acido arachidonico (AA), liberato dalle membrane cellulari a seguito di stimoli pro-angiogenici, induce un aumento della concentrazione di Ca2+ intracellulare che regola la proliferazione e la motilità di cellule endoteliali (ECs) "normali" e ottenute da tessuti tumorali: tali segnali di Ca2+ sono interamente dovuti ad un ingresso dall'ambiente extracellulare, senza il coinvolgimento del rilascio da compartimenti intracellulari. In ECs di aorta bovina, l'AA attiva la produzione di monossido d'azoto (NO) ed è in grado di mediare l'ingresso di Ca2+ sia in modo iretto, agendo sui canali, sia in modo indiretto, attivando l'ossido nitrico sintasi endoteliale (eNOS), a sua volta responsabile dell'ingresso di Ca2+. Saggi di proliferazione e tubulogenesi in vitro in breast-tumor derived ECs (B-TECs) hanno rivelato un ruolo critico dell'AA nel promuovere la proliferazione e la formazione di strutture "capillari-simili" organizzate, suggerendo quindi un potenziale ruolo pro-angiogenico dell'acido grasso nella neo-vascolarizzazione tumorale.

In questo lavoro di tesi si è voluta investigare la complessa regolazione dei segnali di Ca2+, paragonando B-TECs con ECs di microcircolo umano con fenotipo "normale" (HMECs): in particolare abbiamo focalizzato l'attenzione sui molteplici ruoli della via dipendente da cAMP e proteina chinasi A (PKA), implicata in processi di neovascolarizzazione e nella fosforilazione di eNOS e di alcuni canali del Ca2+ di membrana. I risultati ottenuti suggeriscono che la via cAMP/ PKA svolge un ruolo centrale nel processo angiogenico in vitro, e tale via di segnalazione è indispensabile per l'attivazione dei segnali di Ca2+ indotti da AA. L'AA, infatti, è in grado di indurre l'attivazione di eNOS in modo PKA-dipendente, determinando un rilascio di NO. Gli esperimenti di wound-healing e di imaging del Ca2+ mostrano che l'aumento di NO induce un ingresso di Ca2+ e che tale evento svolge un ruolo significativo nel controllo della migrazione di B-TECs. Infatti, l'ingresso di Ca2+ indotto da AA, e la conseguente migrazione cellulare, sono significativamente influenzate dagli inibitori di eNOS (L-NAME) e da "scavenger" di NO (PTIO), suggerendo che il rilascio di NO sia funzionalmente coinvolto nella segnalazione dipendente dall'acido grasso. E' ipotizzabile che PKA possa mediare l'attivazione di segnali di Ca2+ sia attraverso la fosforilazione di eNOS sia attraverso la fosforilazione di alcuni canali ionici.

Elementi di innovazione introdotti dallo studio. La Tesi ha introdotto elementi di innovazione, a mio giudizio, nell'assemblare tecnologie esistenti e consolidate, integrandole per ottendere un risultato, che ancora non era stato realizzato e che si è dimostrato ampiamente solido, funzionante e di facile fruizione.

Tullio Genova

Tesi di Laurea Specialistica

Autore: Tullio Genova

Relatore: Luca Munaron

Università: Università degli Studi di Torino

Facoltà: Facoltà di Scienze Matematiche, Fisiche e Naturali

Corso: Laurea Spec. in Scienze Biomolecolari

Data di Discussione: 13/10/2010

Voto: 110 cum laude

Disciplina: Fisiologia Cellulare

Tipo di Tesi: Sperimentale

Lingua: Italiano

Grande Area: Area Scientifica

Dignità di Stampa: Si

Settori Interessati: settori bio-medicali

Pubblicata in: www.pubblitesi.it