

## SOMMARIO

Il pathway del Mevalonato è un importante pathway metabolico implicato in vari aspetti del processo tumorale. In questo studio, viene dimostrato che l'espressione di enzimi quali 3'-Idrossi-3'-Metil Glutaryl- CoenzimaA Reduttasi, Mevalonato Chinasi, Farnesyl di-Fosfato Sintasi, Farnesyl di-Fosfato Farnesil Transferasi 1 viene direttamente influenzata dalla perturbazione genetica e farmacologica di p53.

Per effettuare questo studio sono state prese in considerazione tre linee cellulari: le linee di glioma U343 MG (U343) e U251 MG (U251) entrambe classificate come glioblastoma multiforme di 4° grado e le Normal Human Astrocytes (NHA), la loro controparte normale.

In particolare, le cellule NHA e le cellule U343 presentano p53 wild type (wtp53), mentre le U251 presentano una mutazione nella sequenza di p53 (R273H). Questa mutazione colpisce il DNA Binding Domain della proteina e impedisce l'attivazione trascrizionale di p53.

Sono stati riscontrati diversi livelli di espressione basale dei geni relativi al pathway del mevalonato nelle cellule considerate, pertanto ho ipotizzato che queste differenze possano essere ascrivibili allo stato mutazionale di p53 e alla sua attivazione funzionale. Infatti, p53 è in grado di riconoscere specifiche regioni nei geni target denominate "p53 Responsive Elements" (p53RE), presenti anche nei geni del pathway del mevalonato. Il legame di p53 alle regioni p53REs correla con l'aumento dell'espressione dei suddetti geni, espressione che viene abolita nelle cellule che presentano p53 mutato o in seguito alla site-directed mutagenesi delle p53Res.

Questi risultati evidenziano un'altra funzione di p53, non collegata all'attività oncosoppressiva della molecola e mostrano che p53 può essere considerato un nuovo regolatore del pathway del mevalonato, fornendo nuove evidenze a supporto del coinvolgimento di questo pathway nella progressione tumorale.