

## ABSTRACT

L'N6-isopenteniladenosina (IPA) ed il suo analogo strutturale N6-benziladenosina (N6-BA) sono nucleosidi modificati dotati di una spiccata efficacia anti-tumorale in diversi tipi di tumore umano, inclusi carcinoma coloretale (CRC) e glioblastoma multiforme (GBM). Sebbene le molecole esplicano i loro effetti anti-proliferativi in parte attraverso la modulazione negativa della Farnesil Difenilfosfato Sintasi (FDPS), ulteriori indagini sono necessarie per elucidare il loro preciso meccanismo d'azione. Lo scopo principale di questo progetto di dottorato è stato indagare gli effetti del derivato N6-BA, comparandoli a quelli del lead compound IPA, sulla modulazione di diversi aspetti della progressione tumorale. Entrambi i composti inibiscono la proliferazione di linee cellulari di CRC e GBM modulando l'espressione di FBXW7 (F-box WD repeat domain-containing 7), componente del sistema ubiquitina-proteasoma, considerato oncosoppressore dato il suo ruolo cruciale nel turnover di numerose proteine e fattori trascrizionali oncogenici (c-Myc, SREBPs, Mcl1 ed altri) fortemente coinvolti nella progressione neoplastica.

I risultati ottenuti hanno evidenziato che le molecole agiscono pressoché in modo simile. Nel CRC, l'aumento dell'espressione proteica di FBXW7 mediato da IPA è accompagnato da ubiquitinazione e significativa riduzione dell'attività trascrizionale di c-Myc, come plausibile conseguenza dell'induzione del legame FBXW7-c-Myc osservata nelle linee di CRC FBXW7 wild type in seguito al trattamento con il composto. I dati ottenuti hanno inoltre evidenziato il coinvolgimento di un asse FBXW7/SREBP/FDPS nel meccanismo d'azione delle molecole. L'analisi del possibile ruolo di IPA nella chemoresistenza, ha mostrato che la combinazione IPA-5-Fluoruracile produce un effetto sinergico nelle linee di CRC FBXW7- e TP53- wild type, e che il pre-trattamento con IPA sensibilizza le cellule di GBM alla Temozolomide, incrementandone l'effetto citotossico.

Complessivamente, i risultati di questo lavoro forniscono nuovi dettagli circa il meccanismo molecolare delle adenosine modificate e suggeriscono, peraltro, l'esistenza di meccanismi addizionali di regolazione epigenetica. L'abilità di influenzare le dinamiche che regolano l'espressione genica e di up-regolare l'oncosoppressore FBXW7 rende i composti interessanti per il possibile impiego in terapie personalizzate.