

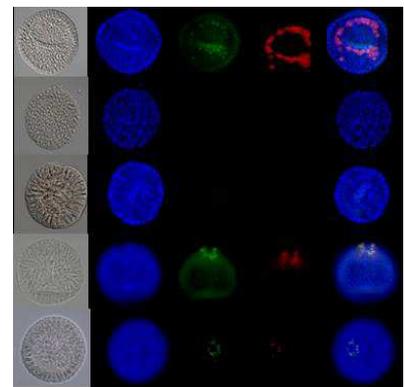
Sviluppo di saggi *in vivo* per l'identificazione di potenziali inibitori della transizione epitelio-mesenchimale (EMT).

D.P. Romancino, L. Anello, R. La Tona, A. Lavanco, A. Bongiovanni e M. Di Bernardo

CNR Istituto di Biomedicina e Immunologia Molecolare Via Ugo La Malfa 153, 90146 Palermo

romancino@ibim.cnr.it, anello@ibim.cnr.it, lavanco@ibim.cnr.it, latona@ibim.cnr.it,
bongiovanni@ibim.cnr.it, dibernardo@ibim.cnr.it

Allo scopo di identificare bio-molecole potenzialmente capaci di inibire il processo di transizione epitelio-mesenchimale (EMT), abbiamo utilizzato il modello embrione di riccio di mare per mettere a punto test funzionali e sviluppare saggi di screening a medio throughput che permettessero di monitorare gli effetti della somministrazione di alcuni composti sulla EMT. La EMT, processo ben conservato nell'evoluzione, è coinvolta nel rimodellamento tissutale e nell'organogenesi durante lo sviluppo embrionale, oltre a contribuire a molti dei processi fisio-patologici nella vita adulta. Nel corso della EMT le cellule epiteliali acquistano caratteristiche mesenchimali ed esprimono specifici marcatori molecolari, acquisendo la capacità di migrare e contribuendo, nel caso di molti tumori, alla formazione di metastasi. I processi di EMT sono ben noti nell'embrione di riccio di mare. Un classico esempio è dato dalle cellule del mesenchima primario (PMC), che allo stadio di blastula ed in seguito all'attivazione di specifici "pathway" molecolari, perdono connessione con l'epitelio del polo vegetativo, entrano nel blastocele e migrano verso siti specifici, dove daranno origine all'endoscheletro embrionale. Ad oggi, potenziali inibitori di EMT sono stati identificati utilizzando modelli cellulari in cui la EMT è sperimentalmente indotta da fattori di crescita, limitando dunque l'indagine a specifici segnali cellulari. Abbiamo selezionato, dalla collezione LOPAC (Library of Pharmacologically Active Compounds Sigma Aldrich) e sulla base dei meccanismi di azione sui rispettivi sistemi di segnali cellulari, un certo numero di molecole di cui abbiamo valutato la capacità di interferire con la formazione/migrazione delle PMC. I risultati degli esperimenti *in vivo* indicano che gli inibitori JX401 (MAPK p38), Tyrphostin A9 (PDGFR), AG1478 (EGFR), SU6656 (Src tirosina-chinasi) e l'antagonista della chinasi GSK-3B, Kenpaullone interferiscono con i processi di formazione e/o la migrazione delle PMC, dunque sulla EMT embrionale. Riteniamo inoltre che importanti indicazioni sul meccanismo d'azione delle molecole esaminate possano derivare dall'individuazione dei bersagli molecolari nel nostro sistema e da risultati paralleli su modelli cellulari. Le informazioni integrate saranno utilizzate per determinare efficacia, bio-disponibilità e dosaggio delle biomolecole. (Finanziato da: MEF, progetto CNR FaReBio di Qualità).



10 μ M TyrA9 su EMT di embrioni di riccio di mare (BF, DAPI, WGA-FITC o α msp130).