

PRIN 2022 Scorr.: Improving drug discovery strategies targeting APE1



Ministero
dell'Università
e della Ricerca



Titolo progetto: Progetto " Improving drug discovery strategies targeting Apurinic Apyrimidinic Endoribonuclease-1 in miR processing through integrated molecular approaches on cancer cell lines and tumor organoids"

Codice Progetto: 20224F7P9Y

CUP Master: G53C24000840006

CUP ISPAAM: B53C24007170006

PRIN 2022 – Finanziato da MUR con riferimento all'intervento del PNRR a titolarità del Ministero dell'Università e della Ricerca – Missione 4 "Istruzione e Ricerca" – Componente C2 – Investimento 1.1 "Fondo per il Programma Nazionale di Ricerca e Progetti di Rilevante Interesse Nazionale (PRIN)" finanziato dall'Unione Europea – Next Generation EU

Abstract:

L'endodesossiribonucleasi apurinica/apirimidinica 1 (APE1) è un enzima essenziale del pathway di riparazione dell'escissione di base (BER) che mantiene la stabilità del genoma. È stata identificata come un fattore fondamentale che favorisce la progressione del tumore, la chemioresistenza e la senescenza delle cellule tumorali, attraverso il controllo dell'espressione genica. APE1 è sovraespressa e secreta nel siero nel carcinoma epatocellulare (HCC), nel carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) e nel carcinoma del colon (CRC), rappresentando un fattore prognostico e predittivo e un promettente biomarcatore non invasivo. Le strategie che mirano direttamente all'attività dell'endonucleasi APE1 nella riparazione del DNA, in parte sviluppate nei nostri laboratori, hanno portato all'identificazione di inibitori che mostrano un potenziale valore terapeutico, che sono in fase di sperimentazione clinica. È interessante notare che le prove indicano nuovi ruoli di APE1 nel metabolismo dell'RNA ancora non completamente compresi, inclusa la sua attività nell'elaborazione dell'RNA danneggiato, tra cui l'RNA abasico (AP) e ossidato (ox), nei fenotipi chemioresistente. In particolare, noi e altri abbiamo dimostrato che APE1 regola la maturazione degli oncomiR e il decadimento di AP- e ox-RNA. Inoltre, i nostri dati preliminari indicano un ruolo di controllo di APE1 nell'espressione e nella selezione degli oncomiR, all'interno delle vescicole extracellulari (EV) secrete, attraverso l'interazione con proteine coinvolte in: i) elaborazione e selezione di microRNA (miR) (ad es. Drosha, hnRNPA2/B1, NPM1); ii) riconoscimento di oxRNA (ad es. AUF1); iii) decadimento di RNA nucleare (ad es. MTR4), in seguito a trattamenti con cisplatino (CDDP) e 5-fluorouracile (5FU).

Finalità:

Anche se il ruolo dei miR nella chemioresistenza e la loro funzione paracrina attraverso gli EV sono stabiliti, i meccanismi alla base del loro ordinamento e del controllo della loro qualità sono totalmente inesplorati. Inoltre, mancano ancora informazioni sui processi di decadimento dell'RNA danneggiato, che potrebbero svolgere un ruolo cruciale nei processi di chemioresistenza.

Risultati attesi:

1. Identificare e caratterizzare gli oncomiR regolati da APE1 durante lo stress genotossico e definire il loro motivo di legame consensuale utilizzando saggi cellulari, molecolari e biochimici;
2. Identificare nuovi partner proteici di APE1 in grado di riconoscere i miR abasici e ossidati coinvolti nel processo di decadimento dei miR danneggiati tramite proteomica e saggi cellulari e molecolari;
3. Identificare piccole molecole come potenziali farmaci in grado di interferire con i complessi APE1-miR, -AP-RNA-oxRNA per sensibilizzare le cellule tumorali agli agenti chemioterapici.

Risultati raggiunti: In progress

Partenariato:

- Università degli Studi di UDINE (coordinatore)
- Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR) Istituto per il Sistema Produzione Animale in Ambiente Mediterraneo (ISPAAM) Napoli
- Università degli Studi di TRENTO

Durata del progetto: 24 mesi

Data di avvio: 04/02/2025

Finanziamento totale: € 199.424,00

Quota CNR-ISPAAM: € 6.914 a cofinanziamento e € 35.783 a finanziamento

Responsabile di Progetto per CNR-ISPAAM: Dott. Andrea Scaloni