

Titolo Progetto italiano del in	Il ciclo ER-Golgi di chaperoni redox controlla le reazioni adattative del cancro all'ipossia tramite KDEL
Titolo Progetto inglese in	ER-Golgi Cycling of Redox Chaperones Control Cancer Adaptive Reactions to Hypoxia Via KDEL
Descrizione dell'assegno in Italiano	<p>Diverse linee di ricerca suggeriscono l'esistenza di un nuovo meccanismo di adattamento/risposta all'ipossia nei tumori. I bassi livelli di ossigeno sono comuni nei tumori maligni e determinano una maggiore resistenza ai trattamenti e una prognosi sfavorevole. Le ricerche condotte nel nostro e in altri laboratori indicano l'esistenza di un meccanismo specifico che integra il folding ossidativo, il trasporto ciclico tra ER e Golgi e i processi di segnalazione intracellulare per generare un sistema di controllo adattivo che agisce come sensore dell'ipossia e come iniziatore di risposte di sopravvivenza e fuga nelle cellule tumorali e normali.</p> <p>L'attività di ricerca mira a sviscerare questo meccanismo adattativo partendo dal seguente modello di lavoro: Gli chaperoni del ER e gli enzimi del macchinario di ripiegamento redox (ad esempio ERP44, ERP46 e gli enzimi PRDX4 ed ERO1 - in breve, collettivamente, chaperoni redox) formano complessi transitori che si legano attraverso il loro motivo C-terminale KDEL, o sue varianti, al KDEL, una proteina che circola tra l'ER e il Golgi. Il KDEL, quando si lega a questi chaperoni, guida sia il loro traffico retrogrado verso l'ER sia diverse vie di segnalazione basate su proteine G. Questa segnalazione suscita molteplici risposte cellulari, tra cui la riorganizzazione del citoscheletro, la degradazione della matrice, la motilità/invasione e la proliferazione cellulare e il consumo di energia. Nei tumori, l'ipossia aumenta i livelli di KDELs e dei chaperoni redox, con conseguente aumento della degradazione della matrice e della proliferazione, favorendo la sopravvivenza/fuga delle cellule tumorali.</p>
Descrizione dell'assegno in Inglese	<p>Several research lines converge towards the unravelling of a new mechanism of adaptation/ response to hypoxia in tumours. Low oxygen levels are common in malignant tumours and drive enhanced resistance to treatments and poor prognosis. Research in our and other laboratories indicates that a specific mechanism exists that integrates oxidative folding, cyclic transport between ER and Golgi, and intracellular signalling processes to generate an adaptive control system acting as a sensor of hypoxia and as initiator of survival and escape responses in tumour and normal cells.</p> <p>The research activity aim to dissect this adaptive mechanism starting from the following working model: ER chaperones and enzymes of the redox folding machinery (e.g. ERP44, ERP46, and the enzymes PRDX4 and ERO1- in brief, collectively, redox chaperones) form transient complexes that bind through their C-terminal KDEL motif, or variants thereof, to the KDEL, a protein that cycles between the ER and the Golgi. The KDEL, upon binding these chaperones, drives both their retrograde trafficking to the ER and several G protein-based signalling pathways. This signalling elicits multiple cellular responses including cytoskeleton reorganization, matrix degradation, cell motility/ invasion and proliferation, energy consumption. In tumours, hypoxia enhances the levels of KDELs and of the redox chaperones, resulting in enhanced matrix degradation and proliferation, helping the survival/ escape of tumour cells.</p>
Struttura di svolgimento dell'attività di ricerca	Dipartimento di Tecnologie Innovative in Medicina e Odontoiatria Dott. Michele Sallese

Importo annuo rinnovabile	€ 25.000,00 annuale
CUP Progetto	D53D23007940006
Requisiti di partecipazione	Laurea in Biologia, Biotecnologie mediche o affini
Requisiti curriculari aggiuntivi rispetto alla laurea di II livello art. 2 del bando	Dottorato di ricerca, Costituiscono titolo preferenziale esperienza pregressa nello studio dello stress del reticolo endoplasmatico, organizzazione del citoscheletro o del recettore KDEL
Risultati attesi	Ci aspettiamo di identificare le vie di segnalazione attivate da ciascun KDELR e i loro effettori a valle. Più specificamente di scoprire i segnali che attraverso la via chaperone-KDELR, controllano la proliferazione, la sopravvivenza allo stress ER, la riorganizzazione citoscheletro, la motilità e l'invasione.