INDICE

Premessa alla tesi 4

Riassunto 4

Abstract 7

CAPITOLO 1: INTRODUZIONE 8

1.1 La neoangiogenesi 8

1.2 Il sistema del VEGF 10

1.3 I recettori del VEGF 11

1.4 Ruolo dell'ipossia, del fattore inducibile da ipossia (HIF-1) e del trasduttore del segnale e attivatore della trascrizione (STAT3) nell'angiogenesi 13

1.4.1 L'ipossia tissutale 13

1.4.2 Fattori di trascrizione coinvolti nell'angiogenesi 14

1.5 La somatostatina 18

1.6 I recettori della SRIF 19

1.7 Il sistema somatostatinergico nell'angiogenesi 21

1.8 Il ruolo del fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF) nell'angiogenesi 21

CAPITOLO 2: SCOPO DELLA TESI 22

CAPITOLO 3: MATERIALI E METODI 23

3.1 Materiali 23

3.2 Colture cellulari 24

3.3 Protocollo d'ipossia 25

3.4 Analisi dei livelli di mRNA mediante il metodo quantitativo di PCR real-time (qPCR) 26

3.4.1 Quantificazione relativa di VEGF, VEGFR-1,VEGFR-2, ed sst_{1-5} 27

3.4.2 Quantificazione assoluta di sst_{1-5} 28

3.5 Analisi dei livelli di proteina di VEGF, VEGFR-1, VEGFR-2, pVEGFR-2, PDGFRβ, pPDGFRβ, STAT3, pSTAT3 ed HIF1-α mediante Western Blot 28

3.6 Misura del rilascio di VEGF mediante ELISA 30

3.7 Analisi statistiche 30

CAPITOLO 4: RISULTATI 31

4.1 Effetti dell'ipossia su VEGF ed i suoi recettori 31

4.2 Effetti del blocco di VEGFR-2 su pSTAT3 e HIF-1α 37

4.3 Effetti dell'inibizione della fosforilazione di STAT3 su HIF-1α e VEGF 38

4.4 Recettori della SRIF e loro risposta all'ipossia 41

4.5 Effetto della SRIF e degli agonisti dei recettori della SRIF su VEGF, VEGFR-1, VEGFR2, pSTAT3 ed HIF-1α 45

CAPITOLO 5: DISCUSSIONE 48

5.1 L'ipossia modula il VEGF ed i suoi recettori 48

5.2 L'aumento del VEGF in risposta all'ipossia dipende da pSTAT3 e HIF-1α 49

5.3 L'ipossia influisce sull'espressione dei diversi recettori della SRIF 51

5.4 La SRIF e il suo analogo CH-275 prevengono gli effetti indotti dall' ipossia su VEGF ed i suoi recettori 53

5.5 Conclusioni 55

Bibliografia 56

Ringraziamenti 78