



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

Modulo richiesta assegno

TUTOR	BOLOGNESI ANDREA		
PRODUZIONE SCIENTIFICA TUTOR <u>NELL'ULTIMO QUADRIENNIO</u>			
	ARTICOLO (autori, titolo, rivista, anno)	INDICE UNICO	Punti
3 lavori in estenso su riviste indicizzate con valutazione indice unico da VRA2022	Xanthine oxidoreductase: A leading actor in cardiovascular disease drama [11585/841576] 1.01 Articolo in rivista 2021 Polito L.; Bortolotti M.; Battelli M.G.; Bolognesi A. REDOX BIOLOGY [2213-2317]	0.98	
	The role of xanthine oxidoreductase and uric acid in metabolic syndrome [11585/636259] 1.01 Articolo in rivista 2018 Battelli, Maria Giulia; Bortolotti, Massimo; Polito, Letizia*, Bolognesi, Andrea BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA. MOLECULAR BASIS OF DISEASE [0925-4439]	0.95	
	Hexadecenoic Fatty Acid Positional Isomers and De Novo PUFA Synthesis in Colon Cancer Cells [11585/666114] 1.01 Articolo in rivista 2019 Scanferlato, Roberta; Bortolotti, Massimo; Sansone, Anna; Chatgililoglu, Chrysostomos; Polito, Letizia; De Spirito, Marco; Maulucci, Giuseppe; Bolognesi, Andrea; Ferreri, Carla INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES [1422-0067]	0.88	
Totale			
DISSEMINAZIONE SCIENTIFICA E ATTIVITÀ DI TERZA MISSIONE TUTOR <u>NELL'ULTIMO QUADRIENNIO</u>			



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

Tipologia (seminario, congresso nazionale, congresso internazionale, attività di terza missione inserita su catalogo IRIS)	Titolo	Punti
Congresso internazionale	Franca Davanzo, Andrea Bolognesi , Laura Settimi. Assessing potential health threats by monitoring poison control centre data: a new alert in Italy concerning toxic concentrations of ricin in fertilizers. 39th Congress of the European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists (EAPCCT), 21-24 May 2019, Naples (Italy); Epidemiology and Toxicosurveillance section, 105	
<i>aggiungere linee se necessario</i>		
Totale		

Commissione proposta 3 commissari + 1 supplente	Andrea Bolognesi
	Miriam Capri
	Nadia Malagolini
	Letizia Polito (suppl.)



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

TITOLO DEL PROGETTO		
Tossine vegetali e loro coniugati per la terapia sperimentale di neoplasie maligne: valutazione dell'efficacia antitumorale e studio dei meccanismi patogenetici dell'intossicazione della cellula cancerosa		
ASSEGNO FINANZIATO DA PROGETTO COMPETITIVO <i>(barrare la casella corrispondente)</i>	<input type="checkbox"/> SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO <i>Punti</i>
SE IL FINANZIAMENTO È COMPETITIVO L'ENTE FINANZIATORE		
PROGETTO/ATTIVITÀ A SCOPO COMMERCIALE <i>(es. sperimentazione profit)</i>	<input type="checkbox"/> SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO
CARATTERISTICHE DEL PROGETTO <i>(biomedico/osservazionale/clinico-interventistico/multidisciplinare)</i>	Biomedico	
STATO DI APPROVAZIONE DEL PROGETTO DA PARTE DEL COMITATO ETICO <i>(se necessario per il tipo di studio barrare o evidenziare la casella corrispondente)</i> NON PREVISTO	<input type="checkbox"/> Ottenuto	<input type="checkbox"/> Da ottenere
DESCRIZIONE DEL PROGETTO <i>(max 800 parole)</i>	<i>Punti</i>	
Stato dell'arte <p>Le tossine vegetali note come ribosome-inactivating proteins (RIP) sono proteine dotate di attività enzimatica di tipo polinucleotide:adenosina glicosidasi, mediante la quale sono in grado di deadenilare differenti substrati nucleotidici, quali rRNA, tRNA, DNA ed altri. Queste proteine appartengono strutturalmente a due classi: RIP di tipo 1, a singola catena dotata di attività enzimatica, e RIP di tipo 2, costituite da una catena A ad attività enzimatica legata mediante un ponte disolfuro ad una catena B con attività lectinica. Alcune RIP di tipo 2 sono estremamente tossiche, come la ricina e l'abrina, mentre le RIP di tipo 1, mancando della catena B, non sono tossiche, ma possono divenirlo se coniugate con una molecola carrier che ne faciliti il legame alla membrana cellulare e la successiva endocitosi.</p> <p>Le RIP possono essere coniugate chimicamente o mediante ricombinazione genica con vari tipi di molecole carrier, quali anticorpi, fattori di crescita, ormoni, citochine, peptidi, che, se scelti con accuratezza, possono veicolare le tossine in maniera estremamente precisa e selettiva su cellule patologiche, come le cellule tumorali.</p> <p>La veicolazione selettiva di farmaci, tossine o radioisotopi mediante molecole carrier specifiche è alla base del cosiddetto drug-targeting.</p> <p>Il carrier prevalentemente utilizzato nel drug-targeting è stato finora l'anticorpo monoclonale. Gli immunoconiugati sono stati impiegati in numerosi trial preclinici e clinici, anche in associazione con chemioterapici convenzionali, e il settore in cui hanno avuto maggior successo è quello dei tumori ematologici. I tumori solidi, sia per la presenza di giunzioni intracellulari serrate sia per la scarsa e disomogenea vascolarizzazione, si sono dimostrati più difficilmente trattabili con</p>		



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

immunotossine. Nonostante siano state messe a punto numerose strategie, per alcuni tumori solidi l'unica possibilità di trattamento ad oggi rimane la resezione chirurgica.

I vantaggi dell'impiego di queste tossine vegetali rispetto a quelle batteriche o ai farmaci antitumorali convenzionali per fare targeting farmacologico antitumorale sono molti. Le tossine vegetali, essendo enzimi, non richiedono il raggiungimento di una dose soglia all'interno della cellula; possono agire su più substrati, innescando più vie di morte cellulare; non selezionano cloni mutanti resistenti e possono agire anche su cellule quiescenti, non essendo la loro azione ciclo-dipendente.

1. Obiettivi

Essendo stata ampiamente dimostrata l'esistenza di una correlazione diretta tra citotossicità in vitro e attività anti-tumorale in vivo, lo studio dell'interazione delle RIP con la cellula rappresenta un prerequisito essenziale per l'impiego clinico delle immunotossine. In particolare, la patogenesi del danno cellulare indotto da questi enzimi vegetali non è stata ancora completamente chiarita. Diverse tossine vegetali possono indurre morte cellulare mediante meccanismi citotossici diversificati, inoltre la coniugazione con un carrier specifico condiziona il routing intracellulare della tossina andando ad incidere in maniera rilevante sulla sua citotossicità.

Obiettivo di questo studio sarà: 1) l'identificazione di carrier specifici (anticorpali e non) per tumori orfani di terapie efficaci; 2) la realizzazione di uno o più coniugati ottenuti mediante legame chimico; 3) la valutazione in vitro della citotossicità per cellule target e non target; 4) lo studio in vitro della patogenesi del danno cellulare.

2. Metodologie

- Purificazione cromatografica della tossina vegetale di interesse.
- Purificazione della molecola carrier o analisi della purezza in caso di prodotto commerciale.
- Valutazione del legame del carrier alle cellule tumorali target rispetto a cellule non target.
- Valutazione dell'attività citotossica della tossina e dei pathway di morte cellulare attivati.
- Coniugazione mediante agenti leganti eterobifunzionali.
- Valutazione della conservazione delle proprietà di legame della molecola carrier e dell'attività enzimatica della tossina, dopo coniugazione.
- Valutazione in vitro dell'attività antitumorale specifica del coniugato.

3. Risultati/impatto attesi

I risultati che si prevede di ottenere saranno:

- Sulla base della letteratura e della disponibilità si selezioneranno una o più molecole carrier, cercando di concentrarsi su uno o due modelli tumorali (allo stato attuale sono in esame i tumori endocrini, il carcinoma del colon e i linfomi non-Hodgkin).
- Sulla base di risultati preliminari ottenuti dal nostro gruppo di ricerca, si selezionerà la tossina più idonea in termini di stabilità, resistenza alle modificazioni chimiche e potere citotossico.
- Si realizzeranno uno o più coniugati in cui i parametri di selettività di legame del carrier e di attività enzimatica della tossina siano conservati.
- Sarà valutata in vitro l'attività citotossica specifica per i tumori di riferimento dei coniugati ottenuti.



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

- Saranno analizzati i meccanismi di danno cellulare (stress ossidativo, stress ribotossico, unfolded-protein response-UPR, ecc.) e i pathway di morte cellulare innescati (necrosi, necroptosi, apoptosi, autofagia, ecc.).

DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ DELL'ASSEGNISTA

(per i **nuovi** assegni: max 400 parole; competenze richieste, scansione temporale della formazione, scansione temporale dell'attività, obiettivi primari e secondari)

(per i **rinnovi**: max 600 parole – da integrare con la relazione dell'assegnista; formazione raggiunta, attività effettuata, obiettivi raggiunti/competenze acquisite, formazione ancora da acquisire (se pertinente), scansione temporale dell'attività durante il rinnovo)

Punti

4. Attività formativa dell'assegnista

L'assegnista dovrà già possedere competenze nelle principali tecniche di biochimica e di biologia cellulare.

Durante il percorso dell'assegno di ricerca l'assegnista acquisirà o perfezionerà competenze in:

- tecniche di purificazione e analisi delle proteine (cromatografie in fase liquido/solido, FPLC, HPLC, SDS-PAGE, native-PAGE, Western blot, ELISA);
- tecniche di coniugazione chimica di proteine mediante agenti eterobifunzionali (legami ammidici, ammidinici, disolfuro, tioetere);
- tecniche di valutazione della vitalità cellulare (misurazione di ATP o LDH, riduzione dei sali di tetrazolio, esclusione vitale del colorante), dei meccanismi di danno cellulare (inibizione della sintesi proteica e/o stress ribotossico, UPR, comet assay, misurazione dello stress ossidativo) e dei pathway di morte cellulare (positività a annessina V/PI, misurazione dell'attività delle caspasi 1, 3, 8, 9, valutazione di LC3II, receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 1 e 3, ecc.);
- tecniche immunoistochimiche e immunofluorimetriche;
- analisi statistica (T di student, Mann-Whitney test; ANOVA, ANCOVA, Bonferroni, Dunnett).

5. Attività di ricerca dell'assegnista

L'assegnista dovrà occuparsi di:

- valutazione dei migliori carrier in funzione del o dei modelli tumorali scelti;
- valutazione del grado di purezza dei carrier e delle tossine scelti;



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

- valutazione della coniugabilità delle molecole carrier e delle RIP selezionate;
- realizzazione dei coniugati e analisi delle loro proprietà chimico fisiche;
- analisi delle proprietà biologiche dei coniugati (riconoscimento del target e capacità di deadenilazione enzimatica);
- valutazione della citotossicità specifica per le cellule tumorali target e aspecifica per cellule non target;
- analisi del danno cellulare e dei pathway di morte cellulare attivati nelle cellule tumorali bersaglio.

L'assegnista sarà costantemente coinvolto nei lab meeting e nelle attività di brainstorming del gruppo di ricerca dove, settimanalmente, saranno rendicontate le attività svolte e programmati gli esperimenti successivi. L'assegnista, inoltre, parteciperà alla stesura dei lavori scientifici e verrà garantita la partecipazione ad almeno un congresso internazionale.

SE RINNOVO, SI RICORDA DI ALLEGARE ANCHE LA RELAZIONE DELL'ASSEGNISTA CON LA SUA PRODUZIONE SCIENTIFICA.

NUOVO ASSEGNO

Scheda attività assistenziale (se prevista)

ATTIVITÀ ASSISTENZIALI DELL'ASSEGNISTA/ N. ORE SETTIMANA

NON PREVISTA



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

VRA2022

HOME

ISTRUZIONI E FAQ

SOGLIE ASN E CONGEDI

SELEZIONE

CHIUSURA

STATISTICHE

VRA PRECEDENTI

BOLOGNESI ANDREA

LOGOUT

MOSTRA TUTTI I PRODOTTI

STATO DELLA SELEZIONE: **CHIUSA**

CHIUSURA EFFETTUATA IL 24/04/2023 ORE 12:09 CON ID CHIUSURA S103E2118.

PRODOTTI EQUIVALENTI SELEZIONATI: **4** SU **4** PREVISTI

ALLEGATI

Xanthine oxidoreductase: A leading actor in cardiovascular disease drama
[11585/841576] 1.01 Articolo in rivista 2021

Polito L.; Bortolotti M.; Battelli M.G. [TUTTI GLI AUTORI](#)

REDOX BIOLOGY [2213-2317] [A-link](#)

PAGINE: 10

INDICE UNICO: 0,98 (SCOPUS, CITESCORE,
Organic Chemistry)

[VIEW RECORD IN WEB OF SCIENCE®](#)

DOCUMENT TYPE WOS: Article

ANNO WOS: 2021

SYIF: 11,27 // AIS: 1,91

[VIEW RECORD IN SCOPUS](#)

DOCUMENT TYPE SCOPUS: Review

ANNO SCOPUS: 2021

SJR: 2,19 // CITESCORE: 16,40

AUTORI: 4

AUTORI UNIBO: 2

[SELEZIONI UNIBO](#)

PESO PRODOTTO ATTUALE: **1**

CLASSE DI VALUTAZIONE: **BIBLIOMETRICA A**

The role of xanthine oxidoreductase and uric acid in metabolic syndrome

[11585/636259] 1.01 Articolo in rivista 2018

Battelli, Maria Giulia; Bortolotti, Massimo; Polito, Letizia* [TUTTI GLI AUTORI](#)

BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA. MOLECULAR BASIS OF DISEASE [0925-4439] [A-link](#)

PAGINE: 9

INDICE UNICO: 0,95 (WOS, SYIF, Biophysics)

[VIEW RECORD IN WEB OF SCIENCE®](#)

WEB OF SCIENCE® TIMES CITED: 77

DOCUMENT TYPE WOS: Article

ANNO WOS: 2018

SYIF: 5,54 // AIS: 1,46

[VIEW RECORD IN SCOPUS](#)

SCOPUS CITED BY: 83 (5 SELF CITATIONS)

DOCUMENT TYPE SCOPUS: Review

ANNO SCOPUS: 2018

SJR: 1,84 // CITESCORE: 8,30

AUTORI: 4

AUTORI UNIBO: 2

[SELEZIONI UNIBO](#)

PESO PRODOTTO ATTUALE: **1**

CLASSE DI VALUTAZIONE: **BIBLIOMETRICA A**

ALLEGATI

Hexadecenoic Fatty Acid Positional Isomers and De Novo PUFA Synthesis in Colon Cancer Cells

[11585/666114] 1.01 Articolo in rivista 2019

Scanferlato, Roberta; Bortolotti, Massimo; Sansone, Anna [TUTTI GLI AUTORI](#)

INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES [1422-0067] [A-link](#)

PAGINE: 20

INDICE UNICO: 0,88 (SCOPUS, SJR,
Spectroscopy)

[VIEW RECORD IN WEB OF SCIENCE®](#)

WEB OF SCIENCE® TIMES CITED: 24

DOCUMENT TYPE WOS: Article

ANNO WOS: 2019

SYIF: 4,65 // AIS: 0,94

[VIEW RECORD IN SCOPUS](#)

SCOPUS CITED BY: 23 (12 SELF CITATIONS)

DOCUMENT TYPE SCOPUS: Article

ANNO SCOPUS: 2019

SJR: 1,32 // CITESCORE: 5,30

AUTORI: 9

AUTORI UNIBO: 2

[SELEZIONI UNIBO](#)

PESO PRODOTTO ATTUALE: **1**

CLASSE DI VALUTAZIONE: **BIBLIOMETRICA B**