



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

DIPARTIMENTO
DI SCIENZE MEDICHE
E CHIRURGICHE

Modulo richiesta borsa di studio per la formazione dei giovani laureati

TUTOR

Professoressa Letizia Polito; Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna

TITOLO DEL PROGETTO

Studio di enzimi ribotossici vegetali e fungini come potenziali farmaci antineoplastici: valutazione di citotossicità e meccanismi di danno cellulare in cellule tumorali di derivazione intestinale

DESCRIZIONE DEL PROGETTO FORMATIVO

Le RIP (Ribosome-Inactivating Proteins) e le RL-P (Ribotoxin-Like Proteins) sono enzimi ribotossici, che hanno come bersaglio il ribosoma, quindi capaci di inibire la traduzione dell'mRNA e, di conseguenza, la sintesi proteica. L'interesse scientifico verso RIP e RL-P da piante e funghi deriva dal loro potenziale terapeutico in campo oncologico. RIP e RL-P possono essere utilizzate per la costruzione di immunotossine, molecole ibride composte da una tossina legata a un anticorpo che riconosce specificamente cellule tumorali. Tuttavia, l'impiego terapeutico di immunotossine basate su tossine vegetali estranee al sistema immunitario può indurre la produzione di anticorpi neutralizzanti riducendone l'efficacia. Poiché piante e funghi eduli fanno parte della dieta umana, le proteine in essi contenute sono spesso già note al sistema immunitario, perciò un'immunotossina basata su RIP o RL-P da specie eduli potrebbe comportare un minore rischio di risposta avversa e una maggiore tollerabilità in somministrazioni ripetute. Recentemente, due nuove tossine da specie eduli: la sodina 5 da *Salsola soda* e l'edulitina 2 da *Boletus edulis* hanno mostrato interessanti potenzialità farmacologiche.

Lo scopo della ricerca sarà investigare gli effetti della sodina 5 e dell'edulitina 2 su linee cellulari di derivazione intestinale, attraverso la valutazione della vitalità cellulare, del meccanismo di morte cellulare indotto e dell'alterazione della normale integrità della barriera intestinale. Per lo studio sono state scelte le linee cellulari Caco-2 e HT29, entrambe derivate da adenocarcinoma del colon, poiché già ampiamente utilizzate come modelli in vitro dell'epitelio intestinale umano. In

SETTORE PERSONALE

UFFICIO PERSONALE NON STRUTTURATO

c/o Policlinico di Sant'Orsola, via Massarenti 9 – Pad. 11 | 40138 Bologna | Italia

Responsabile del procedimento: Luisa Romagnoli | sam.nonstrutturati@unibo.it



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

DIPARTIMENTO
DI SCIENZE MEDICHE
E CHIRURGICHE

esperimenti preliminari, gli enzimi ribotossici sodina 5 e edulitina 2 hanno già dimostrato la loro efficacia antitumorale in questi modelli.

In questo progetto, saranno approfonditi i meccanismi di morte cellulare coinvolti, discriminando tra apoptosi, che non causa infiammazione, e necrosi e/o necroptosi, altamente flogogeni. Per chiarire i meccanismi molecolari coinvolti nella morte cellulare indotta dalle tossine in questione, sarà analizzato il ruolo dell'apoptosi e della produzione di ROS, mediante l'impiego di inibitori e scavenger specifici. L'effetto delle ribotossine sull'integrità della barriera epiteliale sarà valutato sia in monoculture differenziate di Caco-2 sia in co-culture Caco-2/HT29, attraverso la misurazione della TEER (TransEpithelial Electrical Resistance).

Gli effetti della sodina 5 e dell'edulitina 2 saranno confrontati con quelli di altre RIP già ampiamente utilizzate per la costruzione di immunotossine per la terapia sperimentale antitumorale. Il confronto sarà effettuato in parallelo e nelle medesime condizioni sperimentali, al fine di valutare eventuali somiglianze e/o differenze nell'attività citotossica e nell'impatto sull'integrità della barriera epiteliale.

Sarà inoltre valutato l'effetto degli enzimi ribotossici in combinazione con altri composti fitochimici ad attività antitumorale.

DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ DEL BORSISTA

Questo progetto si propone come obiettivo principale approfondire le conoscenze sull'effetto degli enzimi ribotossici da piante eduli su modelli in vitro di tumori del colon.

Il borsista verrà coinvolto in tutti gli step del progetto.

Il progetto si basa sull'uso delle seguenti metodologie:

- Valutazione dell'attività biologica degli enzimi ribotossici in sistemi cellulari derivati da tumori intestinali, mediante saggi di vitalità cellulari.
- Valutazione dell'alterazione della permeabilità di membrana in modelli in vitro di intestino umano a diversa complessità.
- Valutazione dei meccanismi di morte cellulare coinvolti nel danno da enzimi ribotossici.
- Valutazione del coinvolgimento dello stress ossidativo e dei processi infiammatori.
- Valutazione dell'effetto degli enzimi ribotossici in combinazione con altre molecole ad attività antitumorale.

SETTORE PERSONALE

UFFICIO PERSONALE NON STRUTTURATO

c/o Policlinico di Sant'Orsola, via Massarenti 9 – Pad. 11 | 40138 Bologna | Italia

Responsabile del procedimento: Luisa Romagnoli | sam.nonstrutturati@unibo.it



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

DIPARTIMENTO
DI SCIENZE MEDICHE
E CHIRURGICHE

Commissione proposta 3 commissari + 1 supplente	<i>Prof.ssa Letizia Polito</i>
	<i>Prof. Andrea Bolognesi</i>
	<i>Dott. Massimo Bortolotti</i>
	<i>Prof.ssa Giuseppina Di Stefano (supplente)</i>
SEDE PREVALENTE ATTIVITÀ FORMATIVA	
Sede di Patologia generale, Via San Giacomo, 14	
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche	
Università di Bologna	

SETTORE PERSONALE

UFFICIO PERSONALE NON STRUTTURATO

c/o Policlinico di Sant'Orsola, via Massarenti 9 – Pad. 11 | 40138 Bologna | Italia

Responsabile del procedimento: Luisa Romagnoli | sam.nonstrutturati@unibo.it