



**UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE**  
**DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE**

Corso di Laurea Triennale in Scienze Biologiche

*Puntare sull'Autofagia con Composti Naturali nel Cancro:  
Una Nuova Prospettiva dai Meccanismi Molecolari alla  
Terapia Mirata*

*Targeting Autophagy with Natural Compounds in Cancer:  
A Renewed Perspective from Molecular Mechanisms to  
Targeted Therapy*

Relatore: Prof.ssa Roberta Galeazzi

Tesi di laurea di: Giacomo Milanese

Anno accademico: 2022/2023

# Introduzione

L'obiettivo di questa ricerca è quello di analizzare la complessa relazione biologica tra:

1

## Composti naturali

- Curcumina
- Resveratrolo
- Paclitaxel
- Bufalin
- Acido Ursolico

2

## Autofagia

- PI3K-Akt-mTOR
- AMPK
- Beclin-1
- ATG5 e ATG7
- p53

3

## Effetto sulle cellule tumorali

- Citoprotettivo
- Citotossico

# Processo Autofagico

1 Meccanismo cellulare di risposta a condizioni di stress

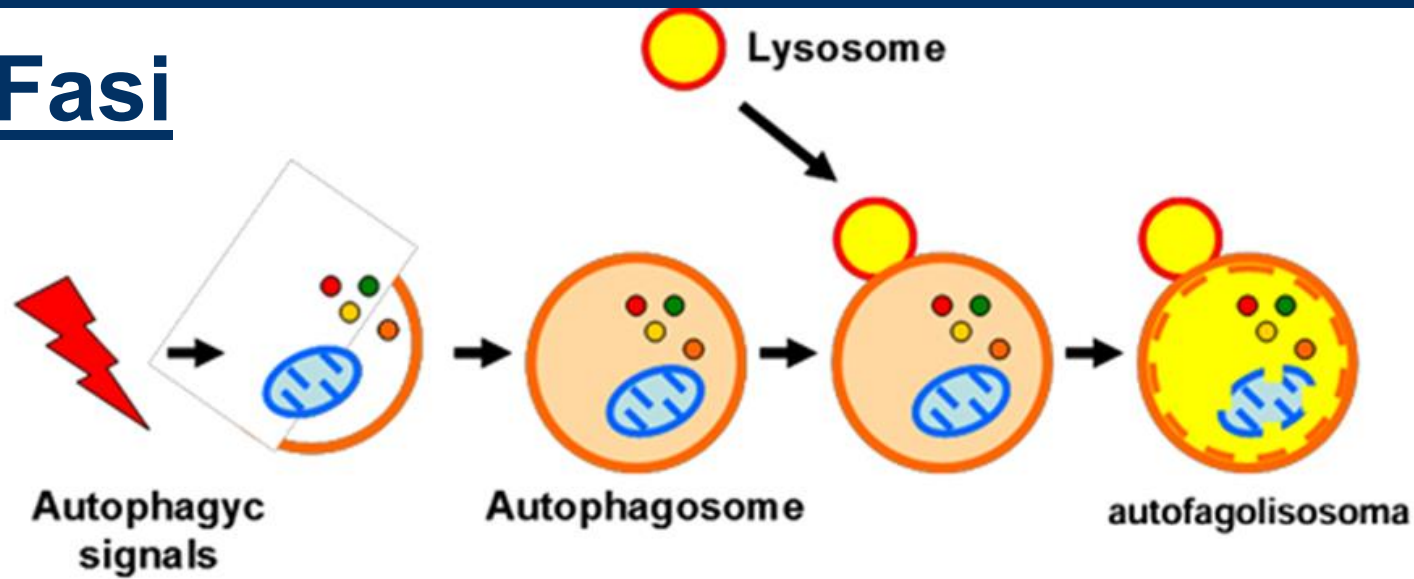
2 Rimozione selettiva di componenti citoplasmatici danneggiati

3 Regolazione del metabolismo e della crescita cellulare

4 Mantenimento dell'omeostasi cellulare

Il processo autofagico è regolato da molti fattori. Infatti, sono stati individuati più di 40 geni associati all'autofagia (ATG) e proteine corrispondenti che partecipano alla regolazione dell'autofagia.

# Fasi



Cellule sottoposte  
a stress  
(inedia e ipossia)

Autofagia  
difettosa

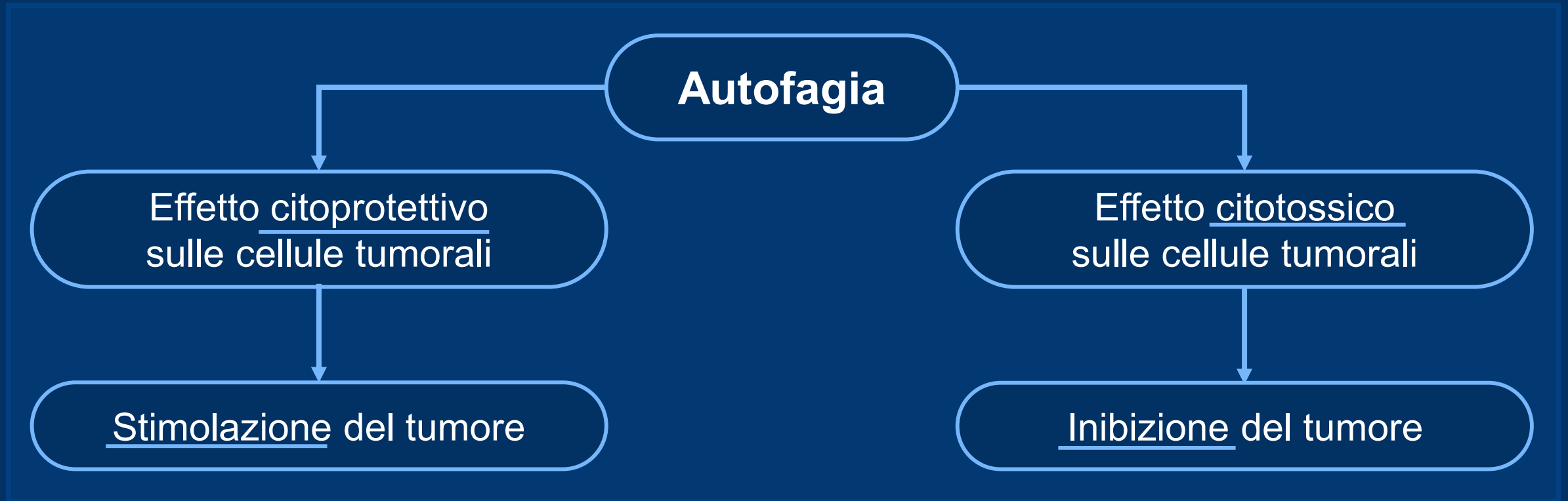
Alterazione  
dell'omeostasi cellulare

In condizioni  
fisiologiche

Autofagia

Soppressione  
della carcinogenesi

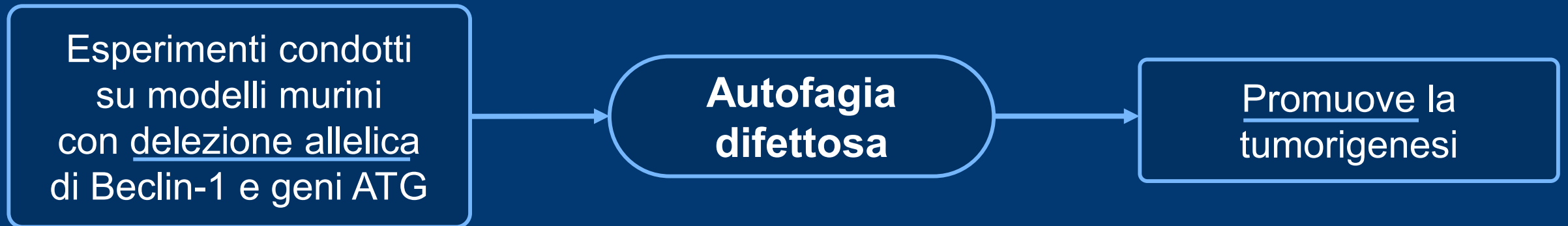
# Il duplice effetto dell'autofagia nel cancro



Il destino delle cellule tumorali, quindi, dipenderà da vari fattori come il tipo di tumore, lo stadio e il tipo di stress. In base a ciò, l'autofagia andrà a favorire la soppressione tumorale regolando la via di segnalazione pro-morte dei tumori oppure consentirà la progressione del tumore andando a regolare la via di segnalazione pro-sopravvivenza dei tumori.

# Ruolo di soppressione tumorale dell'autofagia

Si ritiene che l'autofagia nella fase iniziale della tumorigenesi abbia un effetto inibitorio. La conferma di ciò si è avuta attraverso:



Beclin-1 è un soppressore tumorale aploinsufficiente (gene oncosoppressore) mancante nei tumori dell'ovaio, della mammella e della prostata, che stabilisce il primo collegamento funzionale diretto tra cancro e autofagia.

Delezione allelica dei geni ATG (AuTophagy Genes) come ATG5 e ATG7 specifici del fegato nei topi porta ad un aumento del tasso di formazione di tumori epatici.

# Ruolo oncogeno dell'autofagia

Quando le cellule tumorali sono esposte a condizioni di stress, quali ipossia e carenza di nutrienti, l'autofagia può promuovere la crescita e la progressione del tumore attraverso:

**Attivazione di vie oncogene  
(es. Akt, mTOR e RAS)**

Determina la sopravvivenza delle  
cellule tumorali

Esempio: nei tumori del colon-retto  
con mutazione del gene RAS, si  
osserva un livello di autofagia elevato,  
contribuendo a mantenere la  
proliferazione delle cellule tumorali

**Delezione di geni oncosoppressori  
(es. Beclin-1 e p53)**

Delezione di p53 (fattore di trascrizione  
che regola il ciclo cellulare e ricopre la  
funzione di soppressore tumorale)  
causa la formazione di tumori  
spontanei in modelli murini (GEMMs)

# Composti naturali come modulatori autofagici nel cancro

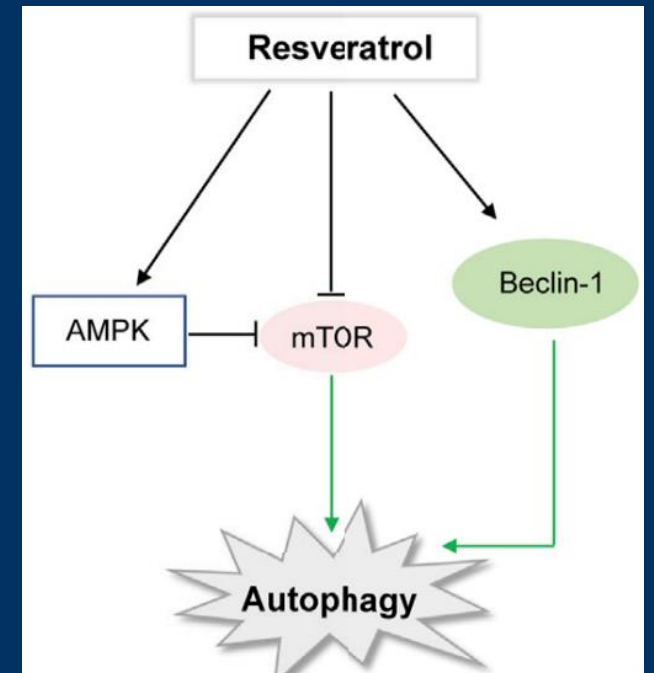
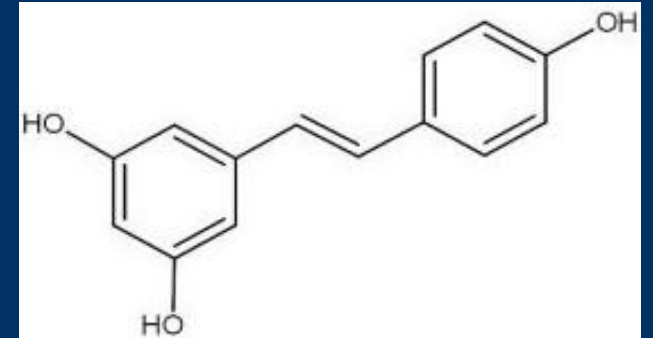
## Resveratrolo (componente del vino rosso)

Il Resveratrolo induce l'autofagia andando a regolare le vie autofagiche AMPK, Akt/mTOR e Beclin-1.

In particolare, fosforilando AMPK $\alpha$  su Thr172 e defosforilando Akt su Ser473 e mTOR su Ser2448 si ha l'inibizione delle cellule di carcinoma orale umano resistenti al cisplatino.

Inoltre, il Resveratrolo è stato recentemente utilizzato come integratore di farmaci antitumorali chemioterapici per potenziare l'effetto terapeutico di quest'ultimi.

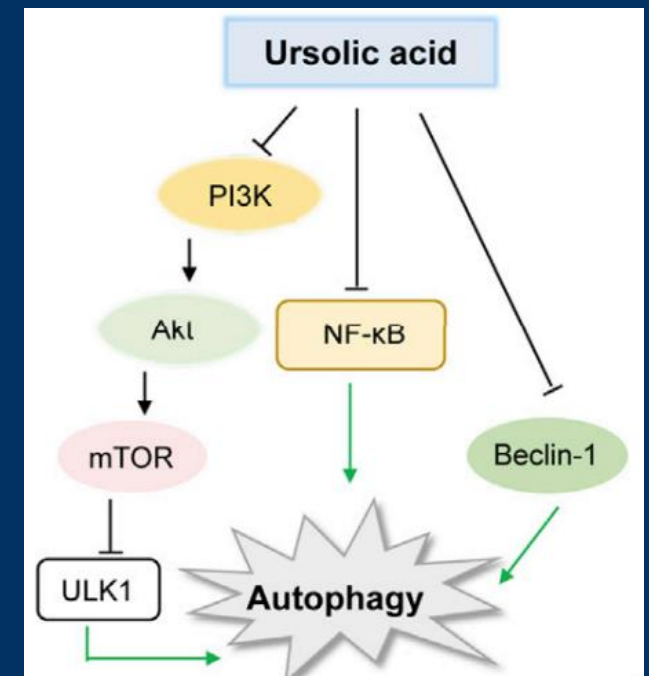
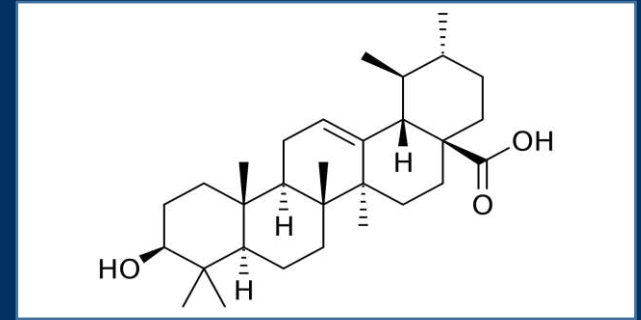
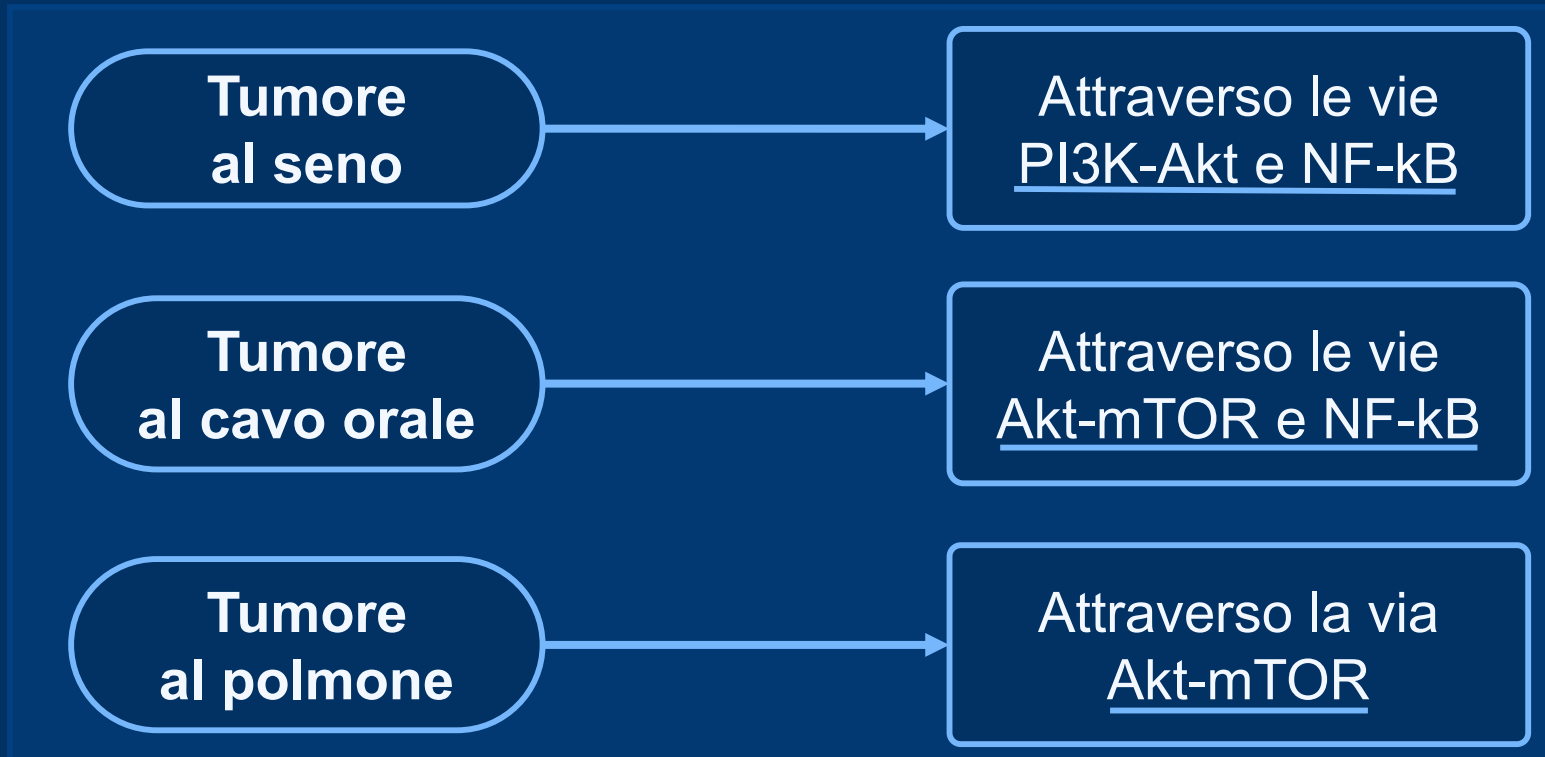
Ad esempio: nei gliomi l'effetto sinergico di Resveratrolo e Temozolomide riduce significativamente il volume del tumore attraverso la soppressione della via ROS/ERK.





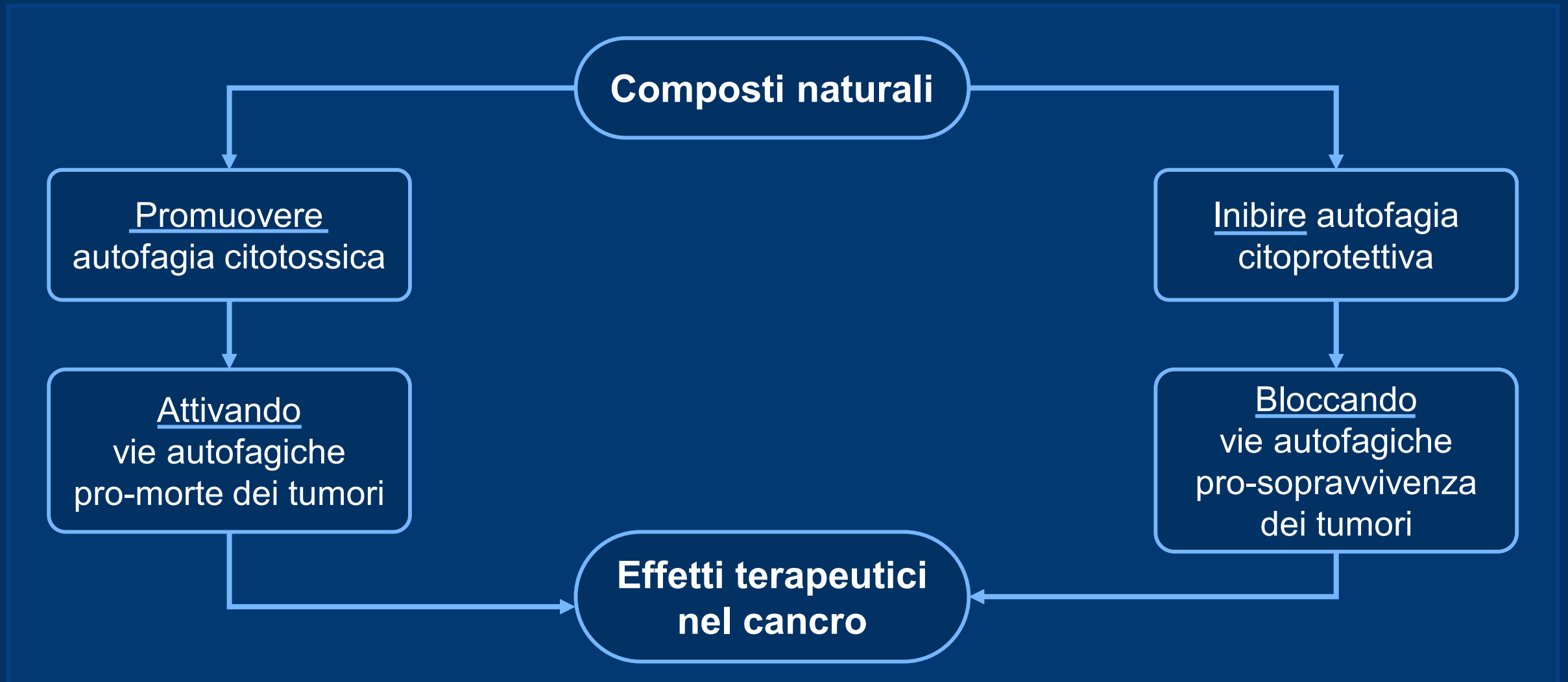
# Acido Ursolico (composto triterpenoide presente in diverse piante)

Ampiamente segnalato per la sua attività antitumorale attraverso la modulazione dell'autofagia in diversi tipi di tumore:



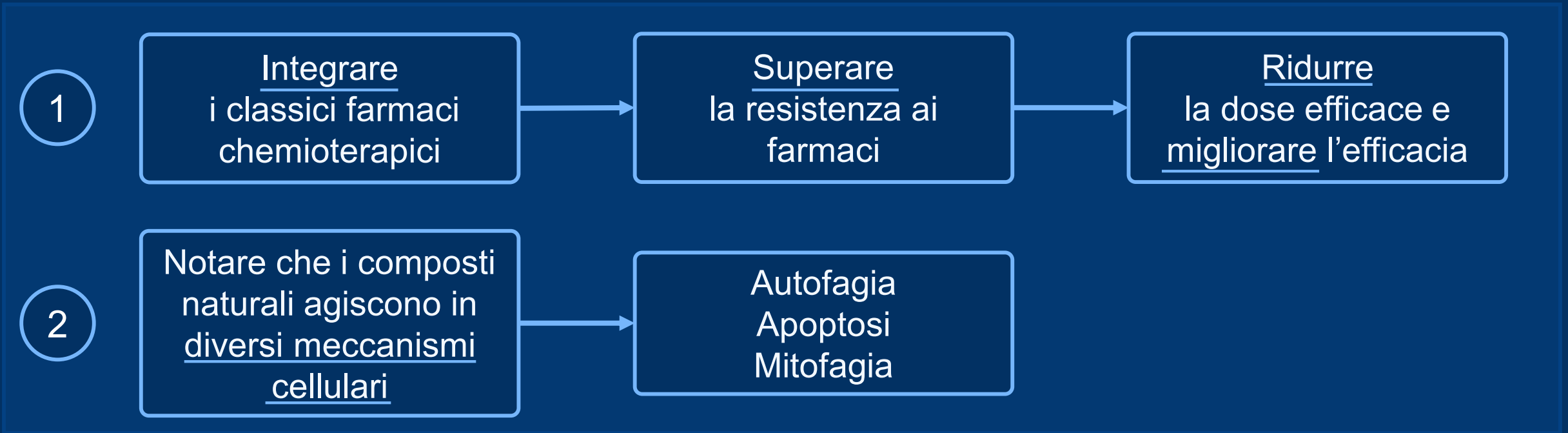
In tutti e tre i tumori sopracitati si ha l'inibizione della proliferazione delle cellule tumorali mediante autofagia ma anche apoptosi e mitofagia (nel tumore al polmone). Inoltre, recentemente si è scoperto che l'uso combinato di Acido Ursolico e Acido Zoledronico può aumentare l'apoptosi nelle cellule di osteosarcoma.

# Potenziale terapeutico dei composti naturali nel cancro



# Osservazioni conclusive

Gli studi effettuati hanno consentito di dimostrare come i composti naturali siano in grado di modulare molteplici vie di segnalazione associate all'autofagia, esercitando così un effetto terapeutico in diversi tipi di cancro. Questo ha permesso di:



Tuttavia, molti studi su questi composti naturali indagano i loro effetti antitumorali solo in vitro, mancando dati sperimentali di studi in vivo. Per cui, l'ulteriore ricerca e la validazione del modello animale andranno a promuovere lo studio del meccanismo farmacologico dei composti naturali, mettendo in luce il ruolo di ulteriori composti e lo sviluppo di nuovi farmaci antitumorali.

# Bibliografia

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2021.748149/full>

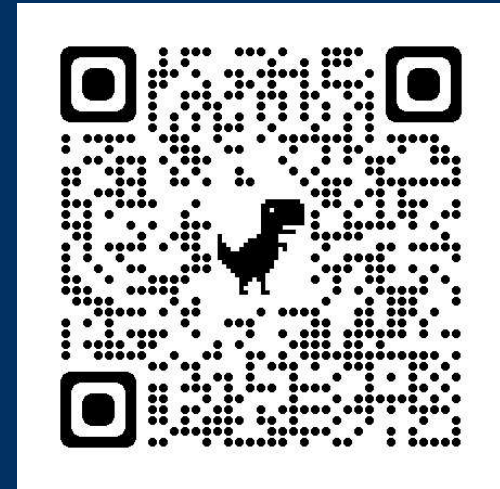
Qiang Xie<sup>1+</sup>, Yi Chen<sup>2+</sup>, Huidan Tan<sup>3</sup>, Bo Liu<sup>3</sup>, Ling-Li Zheng<sup>4</sup> e Yandong Mu<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Stomatologia, Ospedale popolare provinciale del Sichuan, Università di Scienza e Tecnologia Elettronica della Cina, Chengdu, Cina

<sup>2</sup> Dipartimento di Stomatologia, Ospedale del Primo Popolo di Zigong, Zigong, Cina

<sup>3</sup> Dipartimento di Chirurgia Gastrointestinale, Laboratorio Statale di Bioterapia e Centro Oncologico, Ospedale della Cina Occidentale, Università di Sichuan, Chengdu, Cina

<sup>4</sup> Dipartimento di Farmacia, il primo ospedale affiliato del Chengdu Medical College, Chengdu, Cina



**GRAZIE PER L'ATTENZIONE**

# Riassunto esteso

Negli ultimi tre decenni, l'accumulo di prove ha dimostrato che i composti naturali provenienti da varie fonti, quali piante, animali e persino microbi, possono modulare una serie di vie di segnalazione autofagiche e mostrare effetti terapeutici in diversi tipi di tumori umani.

L'autofagia, meccanismo cellulare di rimozione selettiva di componenti citoplasmatici danneggiati, ha un duplice effetto sui tumori: può proteggere le cellule tumorali da condizioni di stress (effetto citoprotettivo), ma può anche uccidere le cellule tumorali (effetto citotossico).

Sulla base della dualità dell'autofagia nelle cellule tumorali, i composti naturali possono agire come induttori o inibitori dell'autofagia. In particolare, il resveratrolo (componente del vino rosso), esercita un potenziale terapeutico nelle cellule di carcinoma orale resistenti al cisplatino, fosforilando (AMPK $\alpha$ ) e defosforilando (Akt e mTOR) le vie oncogene. Mentre l'acido ursolico (composto triterpenoide presente in diverse piante), inibisce la proliferazione delle cellule tumorali (del seno, del cavo orale e del polmone) mediante autofagia ma anche apoptosi e mitofagia. Sia resveratrolo che acido ursolico possono essere utilizzati come integratori di farmaci chemioterapici in modo da potenziarne l'effetto terapeutico.

Per cui, la continua ricerca di composti naturali che hanno come bersaglio le vie autofagiche nella terapia del cancro permetterà di scoprire altri prodotti naturali e sviluppare nuovi farmaci antitumorali.