

# Università politecnica delle Marche

Dipartimento di Scienze

Corso di laurea triennale in scienze biologiche

**L'integrazione alimentare di glutammina sopprime le vie oncogene ,attivate epigeneticamente, per inibire la crescita del melanoma.**

Relatore: Luca Tiano

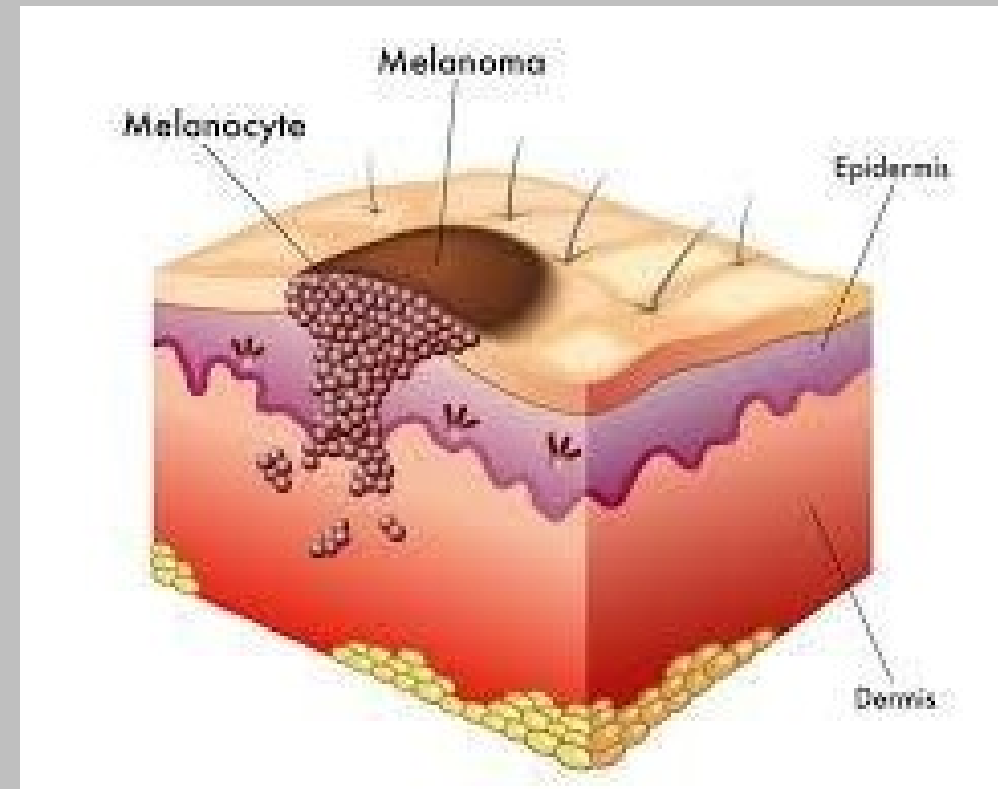
anno accademico 2019/2020

Laureando: Matteo Ricci s1083016

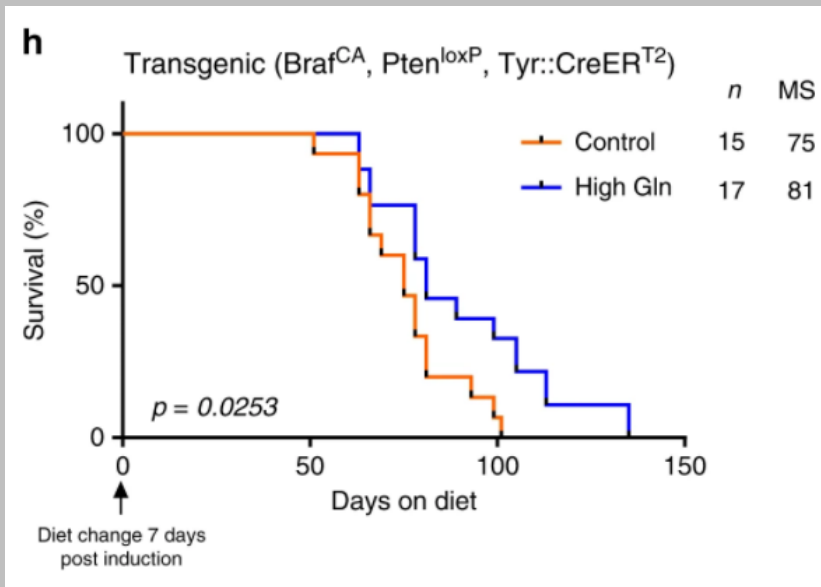
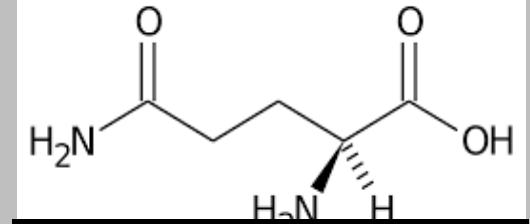
Il melanoma è un forma molto pericolosa di cancro che colpisce molto spesso la pelle.

Il melanoma è di solito causato da una sovraesposizione ai raggi UV, e le cellule coinvolte sono i melanociti.

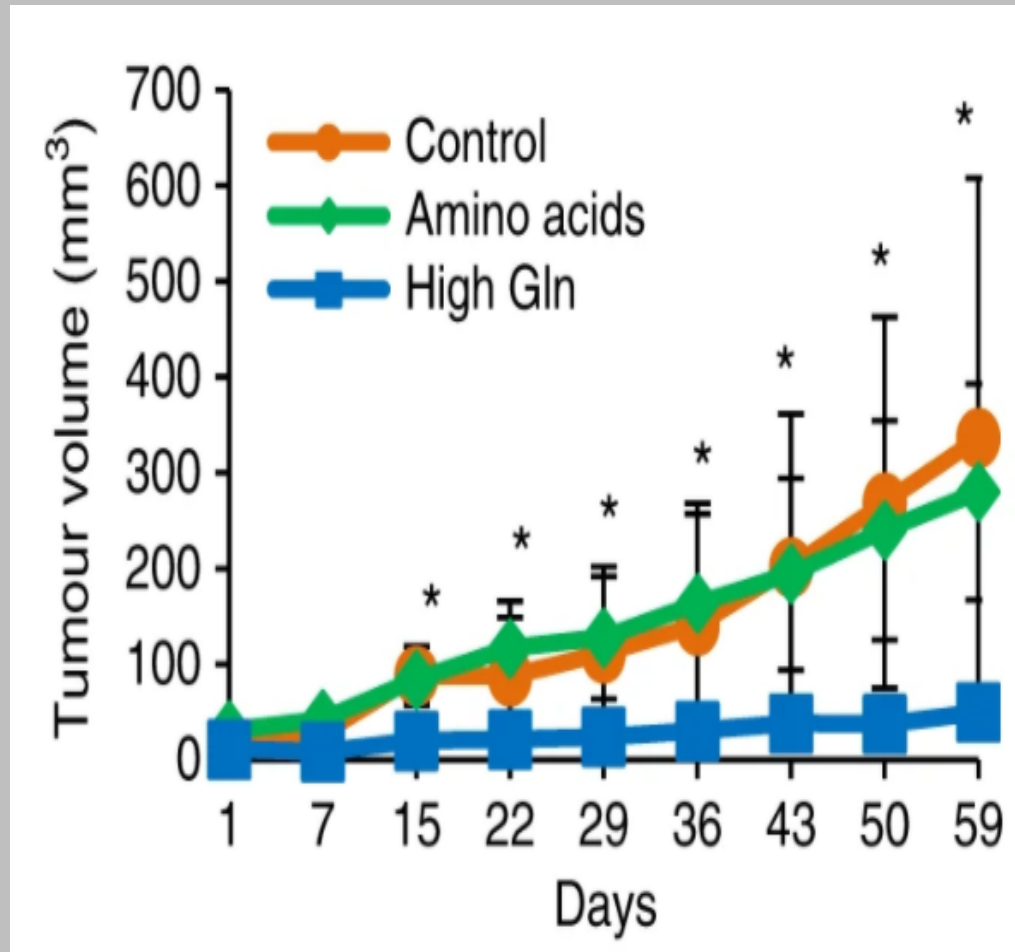
Se non fermato in tempo può metastatizzare.



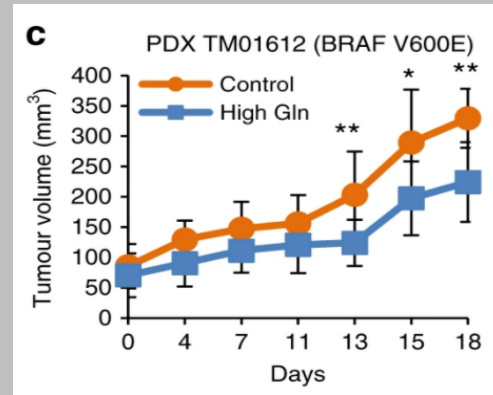
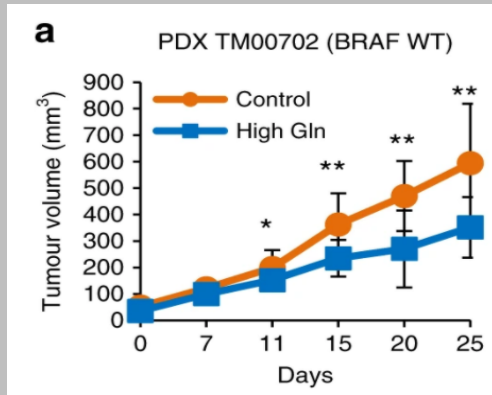
- Analisi in vivo mostrano che le cellule del melanoma si dividono velocemente per evidente carenza di glutammina.
- L'aggiunta di glutammina nella dieta :
  - inibisce la crescita del melanoma aumentando la longevità dei topi.
  - Aumenta la **sensibilità dei Braf inibitori** : Permette una sensibilizzazione ad una terapia mirata di riprogrammazione epigenetica.
  - **Aumenta aKG**, responsabile dell'ipometilazione di h3k4me3: inibisce epigeneticamente le vie oncogenetiche responsabili della crescita del melanoma.
  - Aumenta la **risposta immunitaria** senza controindicazioni.



3 differenti alleli transgenici associati al 4-idrossitamoxifene provoca la metastasi del melanoma.  
L'aumento di glutammina allunga la vita ai topi.

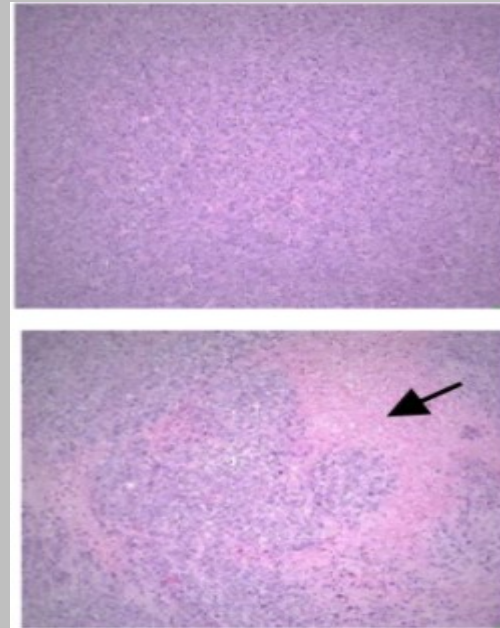
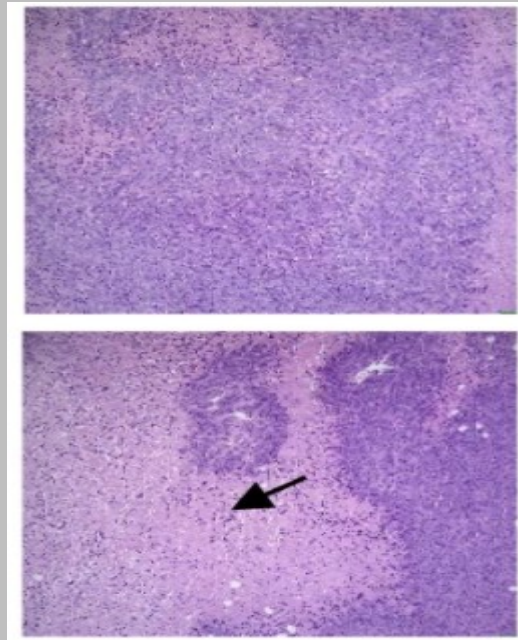


- Il grafico mostra delle misurazioni a distanza di una settimana di topi che hanno ricevuto il melanoma (m229).
- Sono state create due diete, entrambi con una riduzione dei carboidrati del 20%.
- una dieta è basata su un aumento di glutammina pari al 20% associato con una riduzione di serina e glicina.
- Un'altra era basata su un surplus di tutti gli amminoacidi sempre del 20%.
- **Gli studi hanno dimostrato che nella prima dieta l'assunzione di glutammina tramite cibo o acqua riduce il melanoma. (ma aumenta il cancro alla prostata)**



**Alti livelli di glutamina impediscono la crescita indipendentemente dallo stato dei BRAF.**

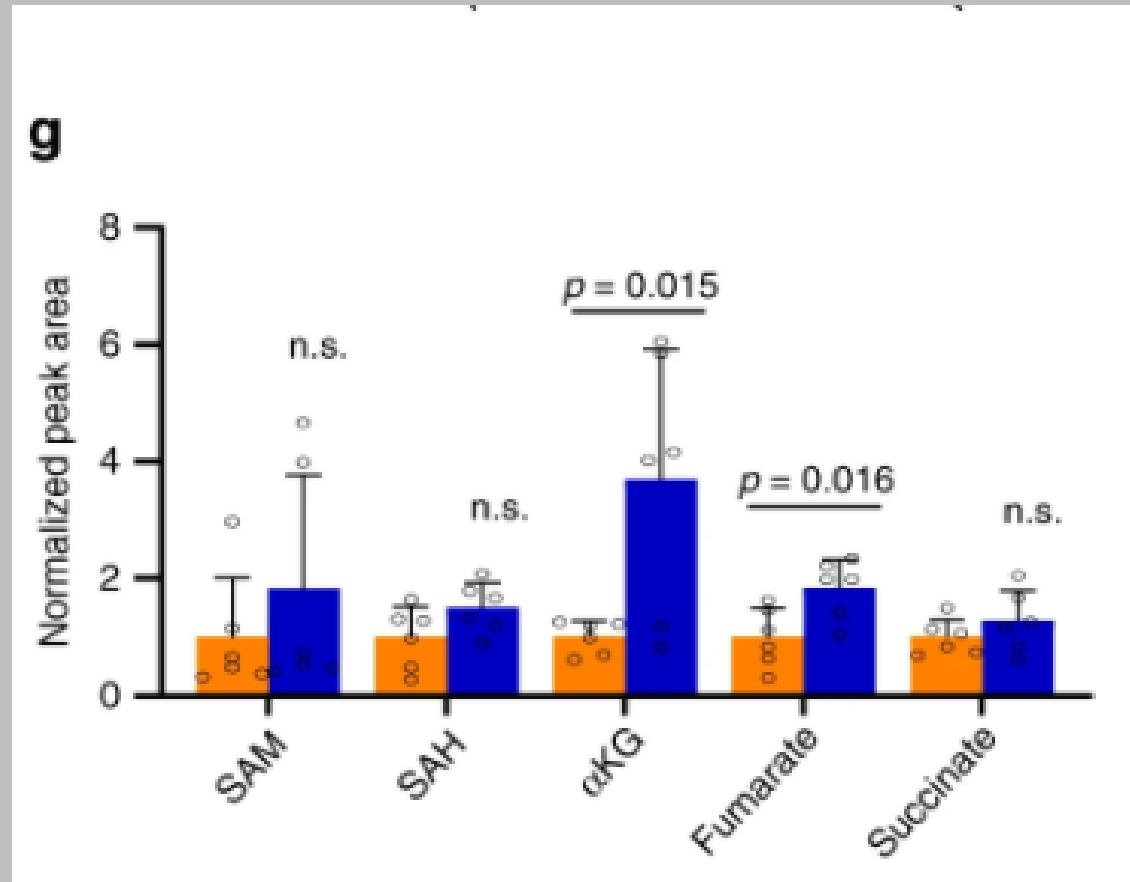
Sono stati considerati due tipi di melanoma (tm00702 e tm01612) con differenti mutazioni.



Le sezioni trasversali dei tumori PDX di topi alimentati con surplus di glutamina nella dieta sembravano avere più regioni necrotiche o apoptotiche dalla colorazione con ematossilina ed eosina (H&E).

# La glutammina aumenta l'αKG in vivo

- L'aumento di glutammina non rivela modifiche metaboliche rilevanti negli altri casi.
- La supplementazione di glutammina non contribuisce ai percorsi biosintetici necessari per la proliferazione cellulare in vivo (in contrasto con gli studi in vitro).

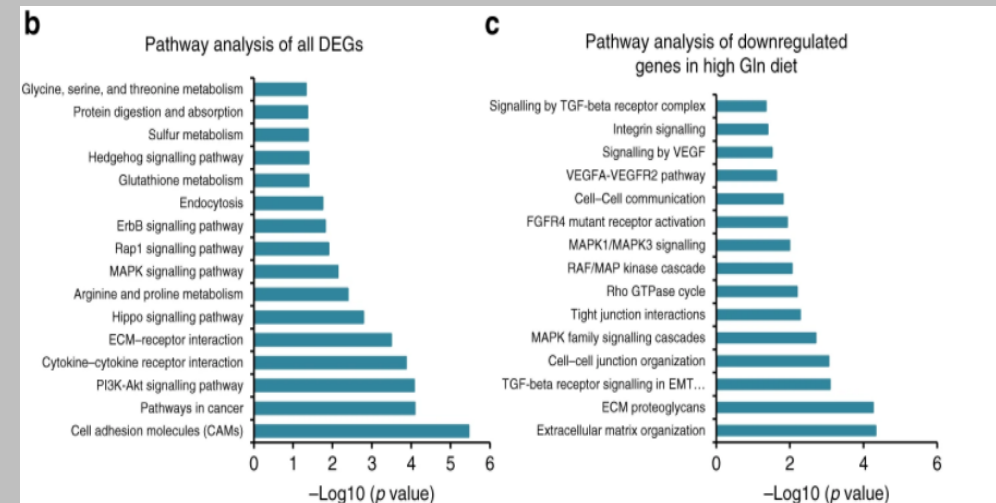
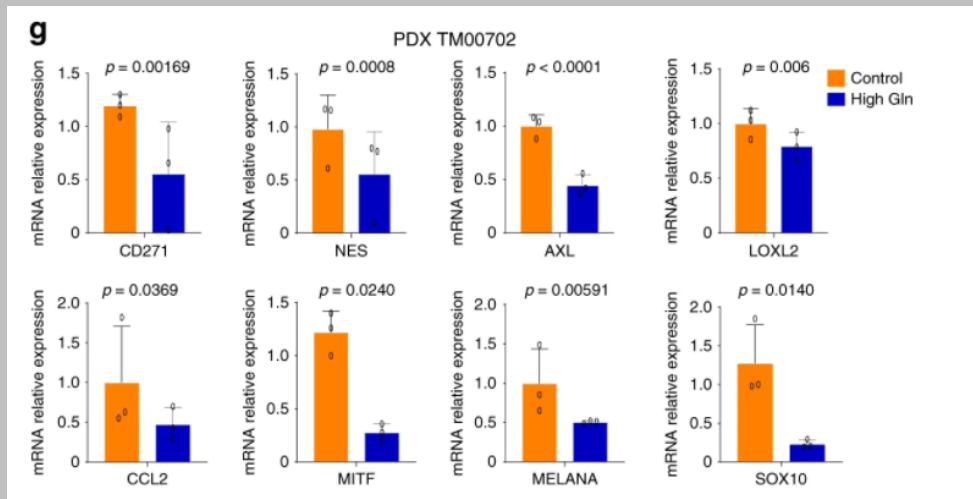


# La supplementazione di glutammina sopprime la crescita del tumore attraverso la repressione globale dei geni oncogeni del melanoma.

L'elevata concentrazione di glutammina diminuisce l'espressione degli oncogeni associati al melanoma.

Verificato tramite real-time PCR.

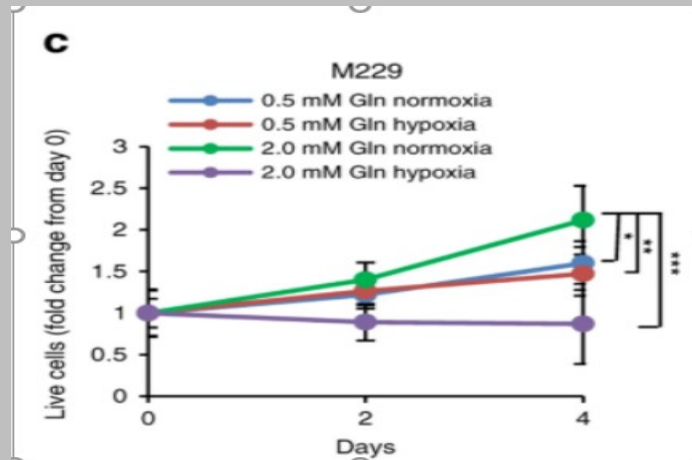
set di geni DeGs (geni differentemente espressi) indicavano una sottoregolazione nei principali percorsi oncogenetici nei topi che hanno ricevuto un aumento di glutammina.



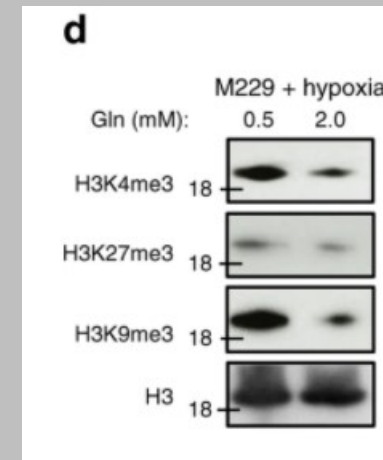
Bassi livelli di glutammina inibiscono le **jhdms** **akg-dipendenti** (demetilasi istoniche) aumentando la sovraregolazione dei geni.

# L'aumento di glutammina(gln) diminuisce la metilazione di h3k4me3 sensibilizzando il tumore a trattamenti mirati.

- In condizioni di **ipossia** la glutammina diminuisce la proliferazione cellulare



- In condizioni di ipossia si vedeva una **ipometilazione** di h3k4me3, questo è stato visto in altri tipi di tumori

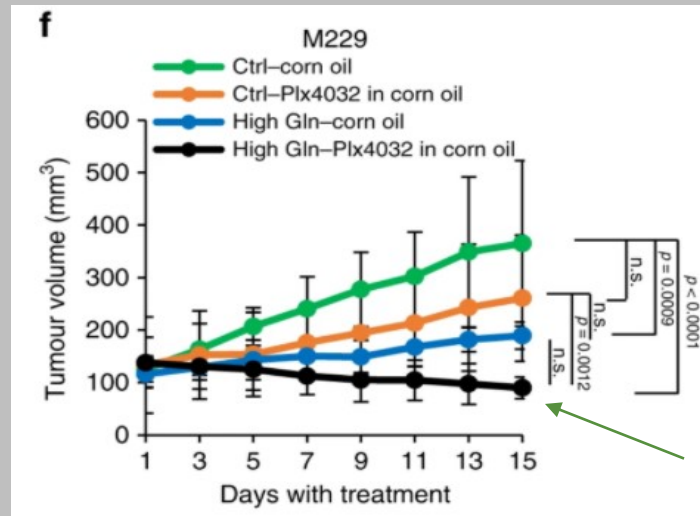


- Un trattamento con PBIT(H3K4me3 inibitore) inibisce le **metilasi** di h3k4me3 e aumenta la proliferazione cellulare anche con gln elevata.

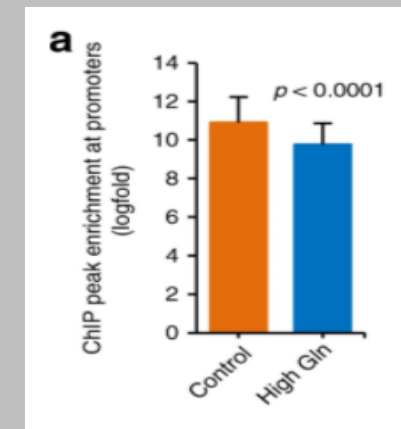


# L'integrazione alimentare di glutammina coopera con le terapie mirate.

- Analisi mostrano che la terapia mediante plx4032 (Vemurafenib) unita ad una integrazione di glutammina è più efficace.

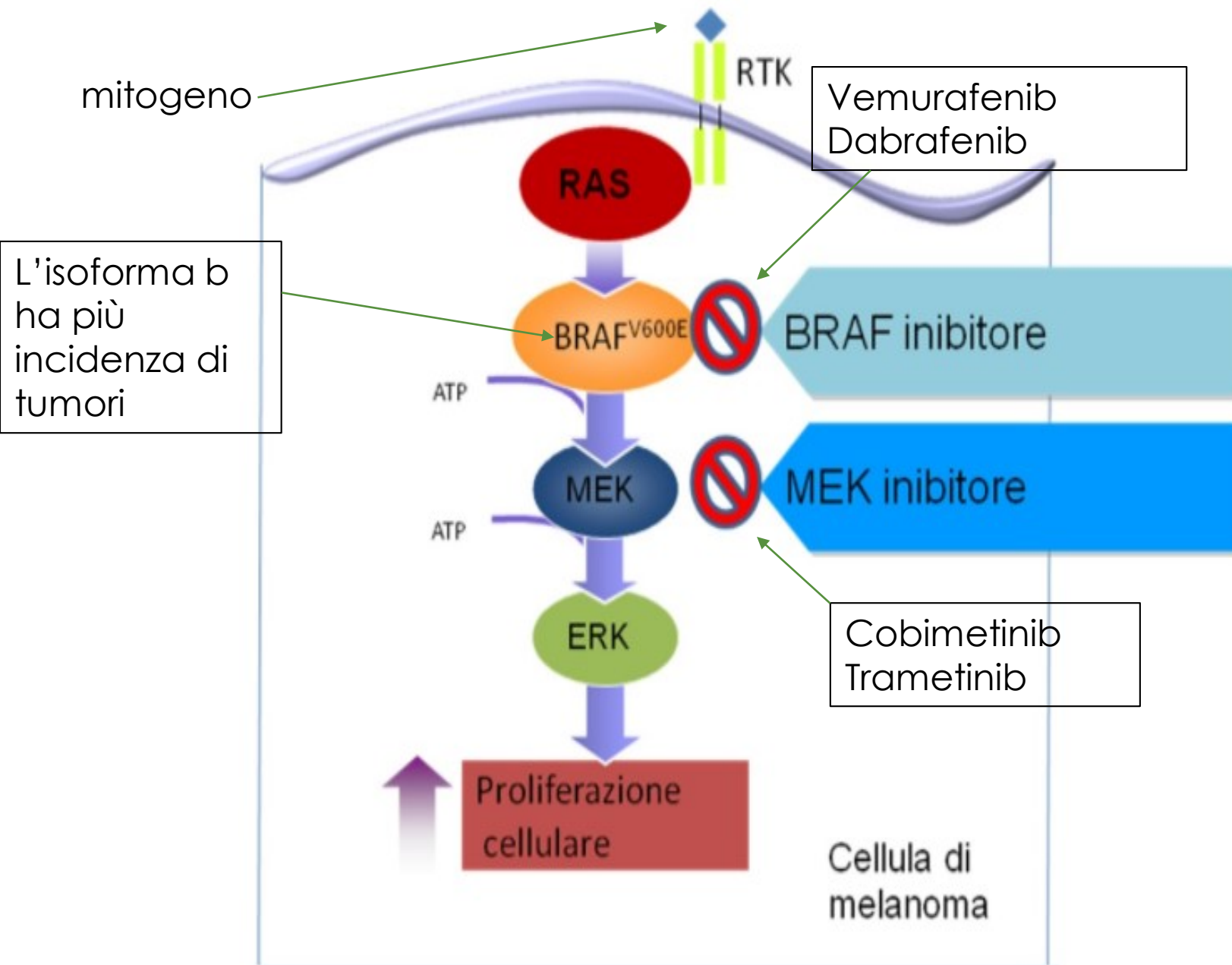


- Alti livelli di glutammina nel microambiente tumorale riducono la trascrizione dipendente da H3K4me3 e influenzano l'espressione degli oncogeni critici associati al melanoma.



- Le terapie sono sensibilizzate dall'uso di una dieta chetogenica associata con istidina.

# Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK)



L'assenza del feedback negativo induce una **attivazione permanente della via.**

**Codone 600 di braf: shift**  
Glu  val

**Solo in questo caso la mutazione permette di usare farmaci mirati, che se usati in sinergia (braf e mek inibitori) aumentano la loro efficacia.**

**In 13 mesi si ha una riduzione del melanoma del 70%.**

# FINE

- tecniche utilizzate : western blotting
  - Xenotrapianto
  - Immunoprecipitazione della cromatina (**ChIP**)
  - Cromatografia liquida – spettrometria di massa
  - Sequencing with Illumina Hiseq2500
  - Real-time pcr
  - immunoistochimica

Immagini e informazioni prese dall'articolo su Nature communication reperibile al seguente link: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17181-w>

Intergruppo melanoma italia:

<https://www.melanomaimi.it/71-informazione-nel-melanoma/564-il-paziente-con-melanoma-mutato-oppure-negativo-per-mutazioni-nel-gene-braf-quali-differenze.html>

Melanoma Italia Onlus:

[https://www.melanomaitalia.org/trova-le-risposte/il-melanoma-ed-altre-lesioni/come-si-sviluppa-il-melanoma/?gclid=EAlalQobChMIh\\_jQIY-M7AIVIPhRCh2ebAM1EAAYASACEgJWiPD\\_BwE](https://www.melanomaitalia.org/trova-le-risposte/il-melanoma-ed-altre-lesioni/come-si-sviluppa-il-melanoma/?gclid=EAlalQobChMIh_jQIY-M7AIVIPhRCh2ebAM1EAAYASACEgJWiPD_BwE)