

## **"Meccanismi molecolari alla base della regolazione della proliferazione cellulare tumorale da stress ossidativo: l'esempio di resveratrolo e polidatina."**

P.Stiuso<sup>1</sup>, S. De Maria<sup>2</sup>, I. Scognamiglio<sup>1</sup>, A. Lombardi<sup>1</sup>, M. Caraglia<sup>1</sup> and G. Ravagnan<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Dipartimento di Biochimica e Biofisica "F. Cedrangolo", Seconda Università di Napoli; <sup>2</sup> Glures Srl – Società spin-off dell'Università "Cà Foscari" di Venezia; <sup>3</sup> Dipartimento di Science Molecolari e Nanosistemi - Università "Cà Foscari" di Venezia.

Evidenze sempre più numerose stabiliscono che lo sviluppo del cancro al colon sia di frequente una conseguenza patologica di uno stress ossidativo persistente, pertanto danni ossidativi al DNA e mutazioni nei geni collegati al cancro sono cause che portano ad un ciclo di morte e rigenerazione cellulare; inoltre sono implicate una maggiore produzione di specie ossigeno reattive (ROS) e specie azoto reattive (RNS) responsabili per esempio dell'amentata frequenza di transizioni G:C vs A:T osservata nel gene oncosoppressore p53. In aggiunta, la perossidazione degli acidi grassi polinsaturi (PUFA) da ROS e da RNS risulta in prodotti DNA-reattivi come il 4-idrossinonenale, la malonildialdeide, che sono sempre più implicati nel processo di carcinogenesi.

Scopo della nostra ricerca è stato quello di valutare la capacità di molecole come il resveratrolo e la polidatina, a indurre differenziamento e apoptosi mediante la modulazione delle vie di traduzione del segnale attivate dallo stress ossidativo per nuove strategie terapeutiche e chemioterapiche.

Nel nostro studio abbiamo usato come modello sperimentale cellule di adenocarcinoma umano (Caco2). Le cellule di adenocarcinoma sono notoriamente resistenti ai trattamenti dei chemioterapici. Il meccanismo attraverso il quale queste sopravvivono può essere in parte dovuto all'alta espressione endogena di una famiglia di proteine denominata "heat shock proteins" (hsp) e in parte alla presenza di mutazioni di p53.

Il nostro progetto si è articolato in due fasi: in una prima fase è stato valutato l'effetto citotossico, il grado di stress ossidativo e il grado di espressione di enzimi coinvolti nella risposta allo stress ossidativo. Nella seconda fase è stato valutato il differenziamento e il meccanismo di morte programmata che abbiamo osservato nelle cellule in crescita esponenziale e a confluenza.

I nostri risultati mostrano che resveratrolo e polidatina agiscono mediante due indipendenti meccanismi molecolari che sono alla base della regolazione della proliferazione cellulare tumorale da stress ossidativo.