



Gli iminozuccheri alimentari e i relativi derivati sintetici modificano il metabolismo energetico e inducono cambiamenti strutturali nelle linee cellulari del cancro al colon

Thomas Montebugnoli

Dipartimento di Scienze e Tecnologie Agro-alimentare (DISTAL);

Salute, sicurezza e sistemi del verde; 38th ciclo;

supervisore: Alessandra Bordoni



Background

Gli iminozuccheri sono una classe di composti chimici simili agli zuccheri, in cui un atomo di azoto sostituisce l'ossigeno normalmente presente nell'anello strutturale. Questa modifica conferisce loro proprietà biologiche uniche, come la capacità di inibire le glicosidasi cellulari, esercitando quindi proprietà anti-iperlipidemiche e anti-iperglicemiche. Questi composti possono essere isolati da piante e microrganismi che li utilizzano come meccanismi di difesa per interferire con il metabolismo degli zuccheri nei predatori o negli agenti patogeni. Sono presenti in natura in alimenti come gelso, grano saraceno, riso e verdure fermentate. Sono stati sviluppati anche dei derivati sintetici per migliorare la stabilità, la potenza o la specificità per determinati bersagli biologici. Tuttavia, il loro potenziale nella terapia del cancro rimane poco esplorato, nonostante il crescente riconoscimento dei percorsi di glicosilazione come promettenti bersagli farmacologici in oncologia. Tale lacuna di conoscenza potrebbe essere attribuita sia alla difficoltà di estrazione degli iminozuccheri da fonti naturali, sia alla complessità della loro sintesi chimica.

Project Goals

Lo scopo di questo studio era valutare il potenziale antitumorale di due iminozuccheri naturali, la fagomina (FGM) e la 1-deossinojirimicina (DNJ), e dei loro derivati sintetici isofagomina (IFGM), Miglitol (MGTL), N-(n-Nonil)deossinojirimicina (NN-DNJ) e 2,3,4,6-Tetra-O-benzil-(+)-1-deossinojirimicina (TBN-DNJ) in modelli di cellule tumorali intestinali.

Experimental Approach

Le linee cellulari 2D Caco-2 e HCT-116 sono state trattate con iminozuccheri e coltivate in DMEM, sia in presenza che in assenza di glucosio. La crescita e il comportamento cellulare sono stati monitorati in tempo reale mediante il sistema Incucyte, e successivamente è stato eseguito un test di citotossicità per valutare gli effetti del trattamento.

Le colture cellulari 3D (sferoidi HCT-116) sono state coltivate in DMEM con glucosio e monitorate mediante Incucyte. In seguito, la bioenergetica cellulare è stata analizzata utilizzando il sistema Seahorse XF Analyzer.

Per determinare se gli iminozuccheri inducano modificazioni nei substrati metabolici utilizzati dalle cellule, nelle colture 2D è stato impiegato il test AdipoRed per la quantificazione dei lipidi intracellulari, mentre la colorazione PAS è stata utilizzata per la rilevazione del glicogeno. Nelle colture 3D, la valutazione della bioenergetica cellulare è stata eseguita con il Seahorse XF Analyzer.

Expected Outcomes

Sia gli iminozuccheri naturali che quelli sintetici: (i) riducono la crescita cellulare in modo dipendente dal tipo di iminozucchero, dalla presenza di glucosio nel mezzo e dal tipo e dall'architettura cellulare, (ii) riducono la respirazione massima al giorno 13 e aumentano la glicolisi, indicando un meccanismo di produzione energetica meno efficiente; (iii) alterano le preferenze dei substrati per sostenere la respirazione mitocondriale; e (iv) nelle colture 2D influenzano in modo sostanziale i depositi di lipidi e glicogeno, dipendentemente dalla linea cellulare e dal tipo di iminozucchero. I nostri risultati dimostrano che gli iminozuccheri influiscono sulla bioenergetica cellulare, aprendo nuove prospettive per il loro utilizzo, in particolare negli approcci antitumorali.