



Richiesta per borsa di studio da attivare ai sensi di quanto disposto dal D.M. n. 1061 del 10/08/2021

Il sottoscritto CAMPIONE ELENA qualifica (ricercatore/associato/ordinario) ASSOCIATO afferente al Dipartimento di MEDICINA DEI SISTEMI

Interno DERMATOLOGIA E VENEREOLOGIA email elena.campione@uniroma2.it

CHIEDE

l'attivazione di una borsa di studio di dottorato ai sensi di quanto disposto dal D.M. n. 1061 del 10/08/2021. A tal fine comunica quanto segue:

La borsa sarà attivata sul seguente corso di dottorato accreditato per il XXXVII ciclo: BIOCHIMICA E BIOLOGIA MOLECOLARE

Area per la quale si presenta la richiesta (selezionare solo una delle due):

Innovazione

Green

Tipologia di cofinanziamento (pari ad euro 8000 una tantum):

Nome dell'Ente finanziatore pubblico o privato:

Persona di Riferimento: _____ Telefono _____

Email _____

Fondi di ricerca dipartimentali

Progetto di Ricerca (massimo 10.000 battute complessive spazi inclusi) che comprenda

Descrizione del Progetto:

La nuova fotoprotezione ecosostenibile: un aiuto nella prevenzione del tumore cutaneo limitando il danno ambientale

Il tumore cutaneo non-melanoma (NMSC) è il tumore più comune nell'uomo. Sebbene la mortalità da NMSC sia bassa, la sua alta incidenza lo rende protagonista di numerosi studi di chemioprevenzione. Gli NMSCs includono il carcinoma squamocellulare (SCC) e il carcinoma basocellulare (BCC)(1). La cheratosi attinica (AK) rappresenta il precursore dell'SCC, e si può manifestare come lesione singola o multipla all'interno del campo di cancerizzazione (FC), un'area cutanea fotolesionata cronicamente in cui coesistono lesioni cliniche e subcliniche. Poiché non è possibile determinare quale AK si trasformi in cSCC invasivo, è preferibile trattare l'intero FC. La cancerogenesi, infatti, avviene in due fasi: iniziazione e promozione.(2) La fase di promozione, importante target per la progettazione di potenziali studi di chemioprevenzione, è temporalmente prolungata e potenzialmente reversibile.(2) Numerosi modelli sperimentali hanno dimostrato un aumento dei livelli di poliammina tissutale durante la promozione del tumore.(3) La biosintesi delle poliammine dei mammiferi è almeno parzialmente controllata tramite l'induzione di ODC, il che rende l'inibizione di questo enzima un potenziale bersaglio per la chemioprevenzione. L' α -difluorometilornitina è un inibitore irreversibile dell'ODC attivato da enzimi che ha dimostrato di prevenire i tumori nei sistemi animali sperimentali.(4) Inoltre, l'accumulo di mutazioni genetiche all'interno delle cellule porta gradualmente a displasia, crescita cellulare



deregolata e, infine, carcinoma. Una sovraregolazione della COX-2 gioca un ruolo significativo nella produzione di PG e del fattore di crescita epidermico vascolare (VEGF) per la proliferazione tumorale.(5) Il SCC della testa e del collo ha mostrato una scarsa risposta all'inibizione della COX-2. Tuttavia, la co-inibizione di COX-1 e -2 ha determinato una significativa inibizione del VEGF, come osservato da Park et al.(5) L'aumento dei livelli di prostaglandine E2 e F2 (PGE2 e PGF2) nei tumori cutanei premaligni e/o maligni è favorito dalla sovraregolazione di COX-2 e dalla downregolazione del gene soppressore del tumore 15-idrossi-prostaglandina deidrogenasi (15-PGDH).(6) La chemioprevenzione dell'SCC mediante l'utilizzo di farmaci topici in grado di inibire le COX è già riconosciuta. Tuttavia le fotoprotezioni e gli attivi oggi utilizzati rappresentano un grave problema per l'ecosistema marino, in quanto la maggior parte non è ecosostenibile né biodegradabile. La Topsentina è un bis(indolil) imidazolo isolato da Spongosorites genitrix(7), già conosciuto per le sue proprietà antivirali, antitumorali e antimicotiche(8). La Topsentina ha già dimostrato la capacità di inibire l'espressione di COX-2 e le sue vie di segnalazione a monte, AP-1 e MAPK su cellule HaCaT di cheratinociti epidermici umani irradiati da UVB(9). Inoltre, la topsentina sembra inibire il miR-4485, un nuovo biomarcatore selezionato da un microarray e la sua proteina bersaglio(TNF-alfa IP2)(9).L'effetto fotoprotettore della topsentina è stato anche confermato in un modello di cute umana ricostruita(9). Inoltre, la topsentina è una sostanza di origine marina, per cui pensando a un suo utilizzo come fotoprotettore e nella chemioprevenzione dei tumori cutanei, garantirebbe un minore impatto dal punto di vista ambientale, riducendo l'inquinamento marino e garantendo il mantenimento della biodiversità delle specie animali e vegetali che lo abitano(10). Questo studio si propone di valutare nell'uomo l'utilizzo della topsentina come cosmetico fotoprotettore in grado di ridurre l'incidenza di nuove AK e nella prevenzione dell'insorgenza di NMSC, mediante uno studio interventistico monocentrico Il composto contenente topsentina sarà formulato sotto forma di spray/emulsione e sarà contenuto all'interno di flaconi biodegradabili in modo da ridurre l'impatto ambientale dato dalla sua produzione ed eliminazione.

Bibliografia

1. Gloster HM, Brodland DG. The epidemiology of skin cancer. *Dermatol Surg.* 1996 Mar;22(3):217–26.
2. Becker K, Dosch J, Gregel CM, Martin BA, Kaina B. Targeted expression of human O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) in transgenic mice protects against tumor initiation in two-stage skin carcinogenesis. *Cancer Res.* 1996 Jul 15;56(14):3244–9.
3. Verma AK, Duvick L, Ali M. Modulation of mouse skin tumor promotion by dietary 13-cis-retinoic acid and alpha-difluoromethylornithine. *Carcinogenesis.* 1986 Jun;7(6):1019–23.
4. Carbone PP, Douglas JA, Larson PO, Verma AK, Blair IA, Pomplun M, et al. Phase I chemoprevention study of piroxicam and alpha-difluoromethylornithine. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1998 Oct;7(10):907–12.
5. Park WS, Lee HK, Lee JY, Yoo NJ, Kim CS, Kim SH. p53 mutations in solar keratoses. *Hum Pathol.* 1996 Nov;27(11):1180–4.
6. Müller-Decker K. Cyclooxygenase-dependent signaling is causally linked to non-melanoma skin carcinogenesis: pharmacological, genetic, and clinical evidence. *Cancer Metastasis Rev.* 2011 Dec;30(3–4):343–61.
7. Shin null, Seo null, Cho null, Rho null, Sim null. New Bis(Indole) alkaloids of the topsentin class from the sponge spongosorites genitrix. *J Nat Prod.* 1999 Apr;62(4):647–9.
8. Oh K-B, Mar W, Kim S, Kim J-Y, Lee T-H, Kim J-G, et al. Antimicrobial activity and cytotoxicity of bis(indole) alkaloids from the sponge Spongosorites sp. *Biol Pharm Bull.* 2006 Mar;29(3):570–3.



9. Hwang J, Kim D, Park JS, Park HJ, Shin J, Lee SK. Photoprotective Activity of Topsentin, A Bis(Indole) Alkaloid from the Marine Sponge Spongosorites genitrix, by Regulation of COX-2 and Mir-4485 Expression in UVB-Irradiated Human Keratinocyte Cells. Mar Drugs. 2020 Jan 29;18(2):E87.
10. Milito A, Castellano I, Damiani E. From Sea to Skin: Is There a Future for Natural Photoprotectants? Mar Drugs. 2021 Jun 30;19(7):379.

Obiettivi formativi: Preparazione di uno spray/emulsione contenente topsentina, vitamina c e resveratrolo all'interno di flaconi biodegradabili. Valutazione dell'efficacia e sicurezza del cosmetico tramite uno studio interventistico monocentrico

Attività previste: Verranno arruolati 30 pazienti che risponderanno ai criteri di inclusione ed esclusione. I pazienti applicheranno il composto contenente topsentina 2 volte al giorno (mattina e sera) per una durata di 3 mesi. Al baseline i pazienti saranno visitati dal punto di vista clinico e dermoscopico per evidenziare la presenza e il grado delle AK, nonché l'estensione del FC. Inoltre, saranno effettuate indagini al microscopio confocale e sarà valutata l'idratazione cutanea tramite soft plus. Verrà utilizzato come score clinimetrico il punteggio AKASI. I pazienti saranno visitati ogni mese, in modo da valutare l'aderenza alla terapia, l'incidenza di nuove lesioni, e il monitoraggio delle preesistenti, nonché l'eventuale comparsa di effetti avversi. Verranno effettuate delle biopsie del campo di cancerizzazione al baseline e al termine dello studio (dopo 3 mesi) in modo da identificare l'eventuale modifica negli mRNA correlati alla tumorigenesi cutanea.

Attinenza del progetto all'area indicata: Le fotoprotezioni attualmente in commercio rappresentano un grave problema per l'ecosistema marino, in quanto non biodegradabili, né ecosostenibili. Circa l'80% della barriera corallina caraibica è stata danneggiata dall'inquinamento dovuto alle creme solari e agli attivi ed eccipienti in esse contenuti. Questo progetto si propone di individuare una fotoprotezione ecosostenibile in grado di garantire il minor impatto ambientale possibile.

Risultati attesi:

- Obiettivo primario: Valutazione della riduzione del numero e grado di cheratosi attiniche
- Obiettivo secondario:
 - Identificazione dei mRNA soppressi durante l'applicazione della topsentina
 - Valutazione della tollerabilità e sicurezza della topsentina

Azienda pubblica o privata coinvolta nazionale o straniera in cui si prevede di far svolgere il periodo obbligatorio da 6 a 12 mesi previsto dal Decreto Ministeriale: FONDAZIONE POLICLINICO TOR VERGATA

Firma