

Actividad antineoplásica de la ríproximina, una proteína citotóxica inactivadora de ribosomas tipo II – Una revisión

Antônio Rony da Silva Pereira Rodrigues*

Centro de Ciencia y Tecnología, Universidad Estatal de Ceará, Fortaleza, Brasil

(*) ronny346silva@gmail.com

Recibido: 04/05/2023

Revisado: 25/07/2023

Aceptado: 31/07/2023

Resumen

El estudio presenta una síntesis del conocimiento a través de los hallazgos en la literatura sobre la ríproximina y su actividad antineoplásica, basada en una revisión en las bases de datos Embase, Scopus, PubMed-Medline y Web of Science. Mediante la aplicación de criterios de selección, se seleccionaron 9 estudios, que después de ser analizados, forman parte de la revisión. Los estudios sobre la ríproximina son escasos pero en algunos se ha informado sobre la actividad antineoplásica contra las líneas celulares de cáncer de hígado y en la cepa Suit2-007 de adenocarcinoma pancreático, lo que demuestra el potencial antineoplásico, por lo cual se necesita información sobre la aplicación de la proteína en terapias contra el cáncer para proponer una nueva clase de terapias antineoplásicas.

Palabras claves: bioquímica; inhibidores de la síntesis de proteínas; neoplasias

Abstract

Antineoplastic activity of ríproximin, a type II ribosome-inactivating cytotoxic protein – A review. The study presents a synthesis of knowledge through the findings in the literature about Ríproximin and its antineoplastic activity. This is based on a review in the Embase, Scopus, PubMed-Medline and Web of Science databases. Through the application of selection criteria, 9 studies were selected, which after being analyzed, are part of the review. The studies about the ríproximin are scarce, but some have reported the antineoplastic activity against liver cancer cell lines and in the Suit2-007 strain of pancreatic adenocarcinoma, demonstrating the antineoplastic potential. Information on the application of the protein in anticancer therapies is needed to propose a new class of antineoplastic therapies.

Keywords: Biochemistry; Inhibitors of protein synthesis; Neoplasms

Introducción

El cáncer es una de las enfermedades que causa más muertes en el mundo, requiriendo grandes inversiones para el tratamiento e investigación de nuevas formas de tratar esta enfermedad. Según datos del Observatorio Global del Cáncer (GCO) (<https://gco.iarc.fr>), organismo vinculado a la Organización Mundial de la Salud (OMS), entre los años 2020 a 2040, estimó que se producen 10,9 millones de nuevos casos de cáncer en todo el mundo, alcanzando el récord de 30,2 millones de casos en 2024, lo que supone un incremento del 54,6% respecto a los casos para 2020¹.

Con el fin de desarrollar nuevos fármacos y terapias para el tratamiento de tumores cancerosos, los investigadores han volcado su investigación con compuestos naturales y bioquímicos en la búsqueda de tecnologías para el tratamiento del cáncer. Se destacaron las aplicaciones de compuestos como la punicalagina, compuestos presentes en *Punica granatum* (granada) y la proteína ríproximina².

Las proteínas inactivadoras de ribosomas (Rips) se están abordando ampliamente para estudios sobre la lucha contra patologías animales y vegetales. Las proteínas inactivadoras

de ribosomas pertenecen a una categoría de proteínas que actúan con actividades celulares para inhibir la síntesis de proteínas de los ribosomas. Las N-glicosilasas actúan dañando los ribosomas, eliminando los residuos de adenina del ARN ribosómico³⁻⁶.

Las proteínas inactivadoras de ribosomas tipo II consisten en dos cadenas polipeptídicas unidas entre sí por un enlace disulfuro⁷. La proteína 58-63-kDa identificada en la especie *Ximenia americana* fue nombrada Ríproximina (Rpx), recibiendo este nombre porque tiene actividad inactivadora de los ribosomas y porque su origen es de la planta *X. americana*^{8,9}.

El modelado molecular de la proteína Rpx se realizó mediante análisis de péptidos y secuencias de ADN, que mostraron similitud con otros miembros del grupo de proteínas inactivadoras de ribosomas tipo II, especialmente con el subgrupo tóxico, teniendo como parientes cercanos ricina, ebulina, lectina de viscumina I y negrina b^{9,10}.

La expansión del conocimiento sobre la proteína Rpx como agente antineoplásico es esencial para difundir las acciones de la proteína y ayudar en la investigación que puede ayudar

en la formulación de nuevos medicamentos y terapias contra el cáncer. Este trabajo busca proporcionar datos a través de una revisión exhaustiva de la literatura, con el fin de promover el conocimiento sobre las acciones inactivadoras de los ribosomas y la actividad antineoplásica de la ríproximina.

Procedimiento metodológico

Tipo de estudio

El presente estudio es una revisión integradora de la literatura (RI). Las revisiones integradoras permiten sintetizar la investigación y obtener información sobre el tema. Para realizar una RI, son necesarios estándares de rigor, claridad y replicación de los estudios obtenidos en las bases de datos primarias para asegurar la calidad del estudio¹¹.

A fin de lograr el objetivo propuesto, se siguieron medidas esenciales para la elaboración de un examen integrador, a saber: la identificación del tema; definición de los criterios de admisibilidad; identificación de los estudios en las bases científicas; calificación de los estudios seleccionados y análisis crítico; evaluación e interpretación de los resultados y presentación de los datos¹².

Estrategia de búsqueda

Para la revisión, se seleccionaron artículos indexados en las fuentes primarias de investigación Scopus (<https://www.scopus.com>), Embase (<https://www.embase.com>), MedLine/PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) y Web of Science (<https://webofscience.com>), que evaluaron métodos de extracción, purificación y la actividad antineoplásica de la ríproximina. La búsqueda de artículos se realizó a través del conjunto de términos: “ríproximina” AND (“extração” OR “remoção”) AND (“purificação”) AND (“atividade antineoplásica” OR “ação anticancerígena”) e “ríproximin” AND (“extraction” OR “removal”) AND (“purification”) AND (“antineoplastic activity” OR “anticancer action”).

Criterios de inclusión y exclusión de los estudios

En la selección de artículos, se aplicaron los siguientes criterios de inclusión: (I) Artículos que evalúan la capacidad antineoplásica de ríproximina; (II) Artículos disponibles en su totalidad; (III) Artículos en cualquier idioma; (IV) Estudios publicados en las últimas dos décadas (2003-2023). Los criterios de exclusión fueron: (I) Artículos duplicados; (II) Artículos cuyo contenido no esté relacionado con el tema de investigación; (III) Estudios fuera del diseño temporal propuesto; (IV) Artículos no disponibles en su totalidad; (V) Editoriales, tesis, disertaciones y monografías, libros y capítulos de libros, resúmenes y trabajos publicados en anales de eventos

Selección y comparación de datos

Los estudios recuperados en las bases de datos se sometieron inicialmente a una selección de marco de tiempo, después de lo cual los datos obtenidos tuvieron su RIS (*Reference Manager*) exportado y agregado al *software* libre Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>), según lo propuesto por Ouzzani *et al.*¹³ (2016), para la eliminación de duplicados, en caso de estudios duplicados, se dio preferencia a la inclusión del estudio encontrado primero, independientemente de la base de datos indexada.

En la siguiente etapa, se analizaron el título y el resumen, y se rechazaron los estudios que no cumplieron con los criterios de inclusión, y luego se accedió a los estudios en su totalidad para su evaluación. Los artículos seleccionados están organizados en una hoja de cálculo de Microsoft Excel, que contiene autor, año, revista, línea celular de cáncer evaluada y observaciones sobre el estudio.

Resultados

Un total de 1.281 estudios fueron recuperados de las bases de datos. Después de aplicar el marco de tiempo, aplicar los criterios de inclusión, eliminar duplicados, leer los títulos y resúmenes y leer en su totalidad, se seleccionaron nueve estudios que forman parte de la revisión. La estrategia de búsqueda se muestra en la figura 1. El elevado número de artículos duplicados se justifica debido a que Scopus y Embase son del grupo Elsevier, teniendo en ambas bases de datos las mismas revistas indexadas, en lo que se refiere a la exclusión de otros artículos se explica debido al elevado número de estudios que sólo describen ríproximina, y no reporta actividades biológicas ni trata otras sustancias con actividad antineoplásica. La caracterización de los estudios que componen la revisión se muestra en la tabla 1.

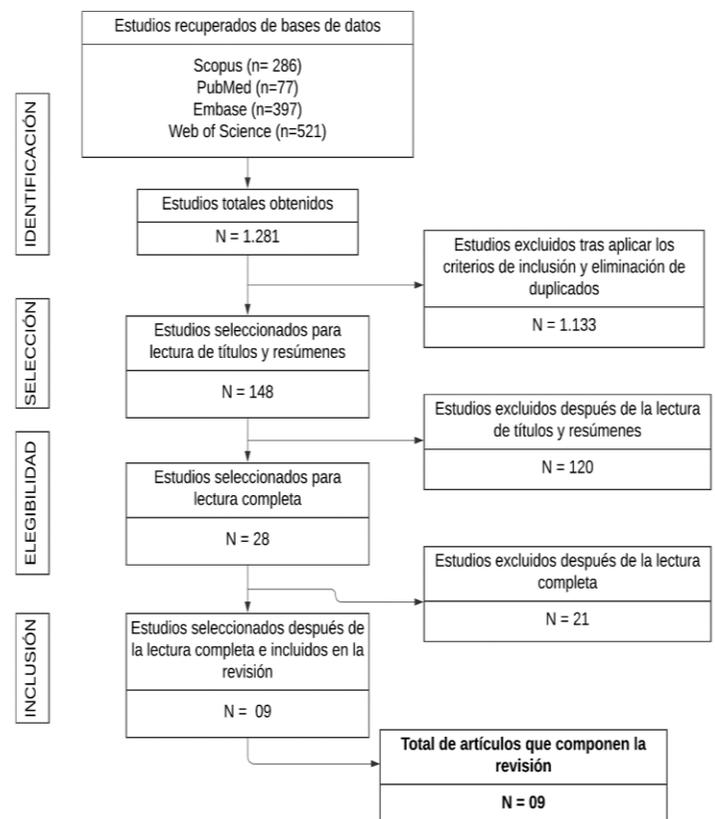
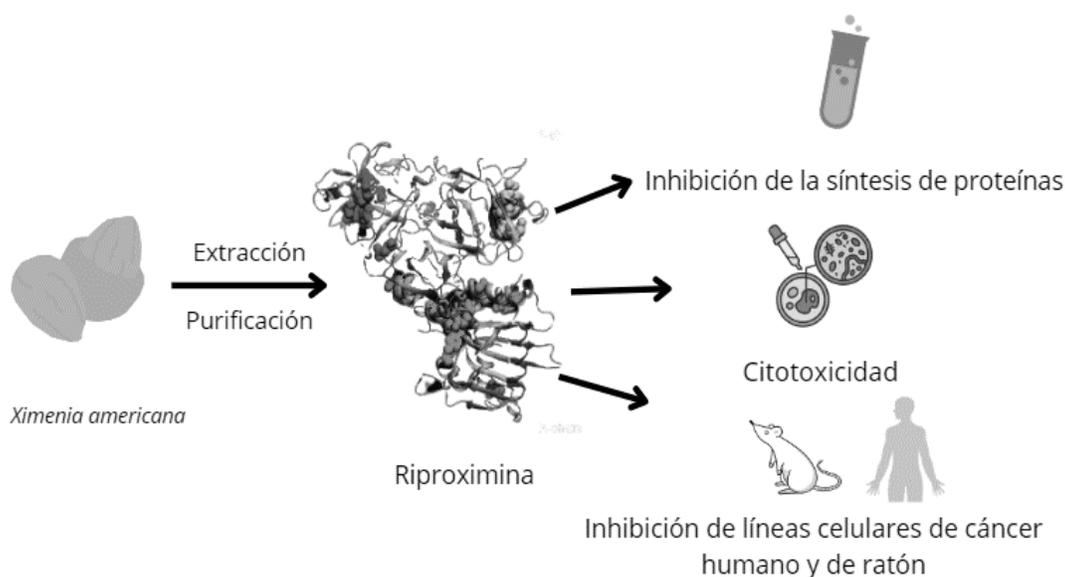


Fig. 1: Diagrama de flujo de la estrategia de búsqueda y resultados en las bases de datos. Fuente: Elaboración propia

Tabla 1. Caracterización de los estudios que componen la revisión.

| Nº | Autor y año | Periódico | Línea celular | Observaciones |
|----|--|-----------------------------|------------------------------------|--|
| 1 | Pervaiz <i>et al.</i> ¹⁴ (2022) | J. Cancer Res. Clin. Oncol. | CC531 (colorrectal) | La riproximina indujo efectos antiproliferativos significativos en un formato dependiente de la concentración y el tiempo |
| 2 | Sagini <i>et al.</i> ¹⁵ (2020) | Front. Pharmacol. | PDAC Suit2-007 (páncreas) | La rpx tiene el potencial de disminuir la expresión de genes, que han mostrado una regulación positiva significativa en un modelo de ratón de progresión de PDAC |
| 3 | Murtaja <i>et al.</i> ¹⁶ (2018) | Oncol. Lett. | ASML (páncreas) | La rpx causó una inhibición del crecimiento del 50% (IC ₅₀) a una concentración de 65 pM después de 24 h. |
| 4 | Pervaiz <i>et al.</i> ¹⁷ (2016) | J. Cancer Res. Clin. Oncol. | MDA-MB-231 e MCF-7 (seno) | La riproximina actúa sobre la modulación de las cascadas de señalización, causando efectos citostáticos y apoptóticos sobre las células de cáncer de mama |
| 5 | Pervaiz <i>et al.</i> ¹⁸ (2015) | Int. J. Oncol. | SW480 e SW620 (colon) | La rpx induce efectos antiproliferativos e inhibe la formación de colonias por exposición |
| 6 | Adwan <i>et al.</i> ¹⁹ (2014) | Cancer Biol. Ther. | MIA PaCa (páncreas) | El mecanismo de acción de la rpx implica la modulación de cadenas de señalización apoptóticas |
| 7 | Horrix <i>et al.</i> ¹⁰ (2011) | Cell. Mol. Life Sci. | MDA-MB-231 (seno) e HCT116 (colon) | La riproximina depurina el ARNr 28S e induce la expresión del gen UPR |
| 8 | Voss <i>et al.</i> ⁹ (2006) | The FASEB Journal | CC531-lacZ (Colon) | La riproximina inhibió la síntesis de luciferasa en un ensayo de transcripción <i>in vitro</i> |
| 9 | Saenger <i>et al.</i> ²⁰ (2004) | J. Cancer Res. Clin. Oncol. | CC531 (hígado) | Depuración de un residuo específico de adenina a partir del ARNr 28S |

Fuente: elaboración propia

**Fig. 2:** Aspectos generales sobre la riproximina y sus actividades biológicas

Discusión

El estudio de la riproximina describe diferentes aspectos sobre esta proteína, que proviene del proceso de extracción y purificación, a las actividades biológicas contra las líneas celulares cancerosas. El resumen gráfico de la figura 2 aclara los aspectos que se presentarán a continuación.

Proteína riproximina

La riproximina a es una proteína dividida en dos unidades (heterodímero), que tiene dos cadenas polipeptídicas llamadas cadenas A (dominio activo) y B (interacción celular), unidas por un puente disulfuro intermolecular, para la internalización y los efectos posteriores. La cadena A de Rpx así como

otras proteínas inactivadoras de ribosomas es responsable de la actividad catalítica, mientras que la cadena B tiene propiedades de lectina especificadas, siendo responsable de la unión a glicanos en la superficie celular^{21,22}.

La secuencia proteica de la rioximina contiene variaciones de aminoácidos, que resultan del polimorfismo del nucleótido único en 28 posiciones. En comparación con otras proteínas inactivadoras de ribosomas tipo II, como la ricina y la lectina de visco I, como el modelado de estructuras 3D, solo 10 aminoácidos están involucrados en la función de las proteínas. la variación ASN/THR en la posición 159 podría servir como un sitio de glicosilación en la cadena de rioximina A¹⁶.

Extracción y purificación de rioximina de Ximenia americana

Pocos estudios describen el proceso de extracción y purificación de la rioximina de la *Ximenia americana*. El principal estudio que evidencia y sirve como base de estudio para otros investigadores, son los estudios de Bayer *et al.*²⁴ (2012), los autores obtuvieron la proteína a través de huesos de fruta de *X. americana*. En la extracción se rompieron las almendras de *X. americana* y 10 g de almendras se homogeneizaron en 50 ml de Tris-HCl tampón 20 mM, pH 7.0, y se centrifugaron (4000 g, 4 °C, 10 min), para la separación de la capa grasa, la eliminación de lípidos se produjo con el uso de disolventes orgánicos, como cloroformo, éster acético y n-heptano.

Para la purificación de la rioximina se llevan a cabo dos fases: pre-purificación y purificación. En la pre-purificación, el extracto acuoso se insertó en resina pre equilibrada y se lavó la solución tampón Tris-HCl 20 mM, pH 7.0. Se eluyeron fracciones con rioximina para aumentar la concentración de sal hasta 500 mM de NaCl. La purificación sigue el procedimiento descrito para la rioximina de material vegetal¹⁴, utilizando lactosil-sefarosa equilibrada con tampón Tris-HCl 20 mM, pH 7.0 que contiene hasta 500 mM de NaCl. La rioximina se eluyó con 20 tampón Tris-HCl mM, pH 7.0 que contenía hasta 500 mM de NaCl y 100 mM de galactosa. Las muestras fueron agrupadas y concentradas en filtros de membrana de 10.000 MWCO en tampón de almacenamiento que contenían Tampón Tris-HCl 20 mM, pH 7,0 y galactosa 50 mM, y posteriormente analizadas por SDS-PAGE²⁴.

Preparación típica con elución en un solo paso de DEAE-celulosa, demostrar cantidades de proteínas purificadas de 90 µg por afinidad con actividad citotóxica, a partir de 20 g de materia prima²³.

Inactivación de los ribosomas

La inactivación de los ribosomas demostrada por la proteína rioximina a puede estar ligada a la cadena A (dominio activo). La cadena A es una rRNAN-glucosidasa, que causa la depura-

ción del rRNA 28S de manera catalítica, lo que provoca la detención de la transcripción de la síntesis de proteínas^{16,25}. Los RIP tipo 2 como la rioximina a tienen un dominio léctico que es capaz de unirse a los receptores glicosilados de la superficie celular, que pueden ser internalizados por las células²⁶.

Hasta la fecha, no hay registro de que los aminoácidos que constituyen la región C terminal de los RIP estén directamente involucrados en la inactivación de los ribosomas. La mutación de esta región en principio no debe interferir con la actividad catalítica de las proteínas, ni alterar la conformación tridimensional que afecta al sitio activo. A pesar de múltiples estudios, todavía no existe un consenso que aclare el papel de estas interacciones entre las cadenas tóxicas de los RIP y la membrana celular, ni el mecanismo por el cual ocurren²⁷.

Actividad de la rioximina en líneas celulares

La actividad antineoplásica de la rioximina ha sido estudiada contra varias líneas celulares cancerosas, como el cáncer colorrectal¹⁸, el cáncer de mama^{24,28} el cáncer de páncreas²⁹ y el cáncer de hígado³⁰.

La rioximina mostró actividad antineoplásica contra varias líneas celulares cancerosas. Los estudios de Pervaiz *et al.*¹⁷ demostraron que la rioximina modula las cascadas de señalización causando efectos citostáticos y apoptóticos en líneas celulares de cáncer de mama. La rioximina indujo efectos citotóxicos en las cepas de cáncer de mama humano MDA-MB-231 y MCF-7, la proteína promueve una detención significativa en la fase S y la fragmentación nuclear. La rioximina también induce la citoquina IL24/MDA-7 y los genes GADD relacionados con el estrés RE, además de la inhibición de genes para la migración (RHO GTPases), actividades antiapoptóticas (familia BCL) y ciclo celular (ciclinas).

La exposición de la línea celular Suit2-007, cepa asociada a adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC) a rioximina asociada a TRAIL (ligando inductor de apoptosis relacionado con factor de necrosis tumoral), se evaluó mediante el ensayo MTT, se evidenció que la asociación de Rpx y TRAIL induce una supervivencia 6 veces menor en células tumorales PDAC. El estudio también muestra que Rpx tiene afinidad por CEA (antígeno carcinoembrionario), se relacionó significativamente con la expresión génica de moléculas de adhesión celular relacionadas con CEA (CEACAMs)¹⁹.

Otros estudios realizados por Sagini *et al.*¹⁵ evaluaron la actividad antineoplásica de la rioximina contra la cepa de cáncer de páncreas Suit2-007 y el ASML de rata. La evaluación de Rpx y proteínas de unión a lactosil-sefarosa (LSBPs) para la absorción celular se probó mediante microscopía de fluorescencia. Rpx y LSBPs reducen la proliferación celular *in vitro*, disminuyendo la proliferación en un 15-20% en presencia de galactosa. Además, se identificaron 2.415 genes de expresión modulados por ARNm después de la exposición de células Suit2-007 a Rpx *in vitro*.

Muchos estudios se centran en líneas celulares de cáncer de páncreas, debido a la dificultad del tratamiento del cáncer y la afinidad de Rpx con estas cepas. Las líneas celulares de cáncer de páncreas ASML y sus clones 2, 5 y 10 fueron estudiadas por Murtaja *et al.*¹⁶ (2018), contra la rioximina. Para determinar las tasas de proliferación y el efecto de la rioximina en las células ASML, se realizó el ensayo MTT, sembrándose a densidades de 1×10^3 - 10×10^3 células/ml (100 μ l de medio por pocillo). En el origen celular original, Rpx causó una inhibición del crecimiento del 50% (IC 50) a una concentración de 65 pM después de 24 h. CI 50 disminuyó 18 veces en los siguientes 3 días, de 22h (48h) a 20h (72h) y 4h (96h). El clon ASML 2 es el más sensible después de 24 h (IC50 33 pM).

En comparación con otras proteínas inactivadoras de ribosomas con actividad antineoplásica, la rioximina presenta resultados similares. La ricina en la incubación de 4 pM es suficiente para disminuir la cantidad de proteína ID1 en las células MDA-MB-231 (línea celular de cáncer de mama) y HCT116 (línea celular de cáncer de colon), mientras que la rioximina demuestra actividad entre 20 y 100 pM para las mismas cepas. La utilidad de la ricina como agente anticancerígeno es limitada debido a la no selectividad de la cadena de lectina B, que no ocurre con la rioximina^{10,31}.

Los estudios con otras proteínas inactivadoras de ribosomas tipo II ya han demostrado actividad antineoplásica. El análisis del mecanismo de actividad apoptótica de la ricina cruda (CR) en la vía de cascada de caspasas en el índice A que CR induce apoptosis intrínsecamente en líneas celulares de cáncer de pulmón (A549), a través de la vía de señalización mitocondrial de caspasa-9 y activación de caspasa-3³².

Las formas libres ebulina I y nigrina B presentaron valores IC50 muy elevados, cercanos a 4.000 y 1.800 ng/mL, respectivamente. Pueden bloquear el receptor de transferrina humana y reducir la actividad conjugada de Tf³³.

Conclusión

Después de analizar la literatura, fue posible observar que incluso con múltiples avances en los estudios sobre el uso de la rioximina como futuro agente antineoplásico, los estudios sobre extracción, purificación y aplicación de rioximina en terapias contra el cáncer son escasos. Sólo dos artículos fueron recuperados por los autores en la literatura que retratan la extracción y purificación de la rioximina de *Ximenia americana*.

La rioximina representa una alternativa futura a favor del desarrollo de nuevos fármacos y terapias antineoplásicas, al demostrar en pruebas *in vitro* resultados prometedores, pero para ello es necesario realizar nuevos estudios para verificar nuevos métodos de extracción, purificación, asegurar el uso y las dosis de rioximina, además del desarrollo de nuevas pruebas contra otras líneas celulares de cáncer, preferiblemente cepas de alta complejidad.

Además de la necesidad de nuevos estudios para obtener la proteína rioximina, es necesario centrarse en cómo aplicar esta biotecnología al tratamiento de enfermedades, especialmente el cáncer. Analizar los métodos farmacoterapéuticos viables para su uso en una escala aplicable al uso.

Los presentes estudios aportan nuevas reflexiones sobre la actividad antineoplásica de la rioximina obtenida de *Ximenia americana*, a través de una síntesis de los conocimientos recuperados de estudios en la literatura en las últimas dos décadas, buscando ayudar con la formación de una fuente de investigación para otros investigadores que buscan estudiar sobre las actividades biológicas de la rioximina.

Referencias

1. World Health Organization. Global Cancer Observatory. Cancer Tomorrow. Lyon, France: WHO, 2020. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/isotype>
2. MMAN Ranjha, B Shafique, L Wang, S Irfan, MN Safdar, MA Murtaza, HR Nadeem. A comprehensive review on phytochemistry, bioactivity and medicinal value of bioactive compounds of pomegranate (*Punica granatum*). *Adv. Trad. Med.*, **23**(1), 37-57 (2023).
3. V Mishra, R Mishra, RS Shamra. Ribosome inactivating proteins—An unfathomed biomolecule for developing multi-stress tolerant transgenic plants. *Int. J. Biol. Macromol*, **210**, 107-122 (2022).
4. F Stirpe, MG Battelli. Ribosome-inactivating proteins: progress and problems. *Cell. Mol. Life Sci.*, **63**, 1850-1866 (2006).
5. R Kumar, A Bhattacharjee, S Tiwari. Plant-derived ribosome-inactivating proteins involved in defense against plant viruses. *Eur. J. Plant Pathol.*, **162**, 1-23 (2022):
6. M Puri, I Kaur, MA Perugini, RC Gupta. Ribosome-inactivating proteins: current status and biomedical applications. *Drug Discov. Today*, **17**(14), 774-783 (2012).
7. MR Hartley, JM Lord. Cytotoxic ribosome-inactivating lectins from plants. *Biochim. Biophys. Acta - Proteins and Proteomics*, **1701**(1-2), 1-14 (2004).
8. FWMB Preijers. Rationale for the clinical use of immunotoxins: monoclonal antibodies conjugated to ribosome-inactivating proteins. *Leuk. Lymphoma*, **9**(4-5), 293-304 (1993).
9. C Voss, MR Eyol, E Berger. Identification of potent anticancer activity in *Ximenia americana* aqueous extracts used by African traditional medicine. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **211**(3), 177-187 (2006).
10. C Horrix, Z Raviv, E Flescher, C Voss, MR Berger. Plant ribosome-inactivating proteins type II induce the unfolded protein response in human cancer cells. *Cell. Mol. Life Sci.*, **68**, 1269-1281 (2011).
11. RF Celedonio, ACF Queiroga, WF Celedonio, JF Felício, XBL de Queiroz, YS de Oliveira, JF do Amaral. Propriedades antidiabéticas das plantas medicinais do gênero *Bauhinia*: revisão integrativa. *Rev. Fitos.*, **1**(1) (2023). <https://doi.org/10.32712/2446-4775.2023.1399>

12. R Whittemore. Combining in nursing research: methods and implications. **Nurs. Res.**, **54**(1), 56-62 (2005).
13. M Ouzzani, H Hammady, Z Fedorowicz, A Elmagarmid. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. **Syst. Rev.**, **5**(210) (2016). <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
14. A Pervaiz, T Saleem, K Kanwal, SM Raza, S Iqbal, M Zepp, MR Berger. Expression profiling of anticancer genes in colorectal cancer patients and their in vitro induction by riproximin, a ribosomal inactivating plant protein. **J. Cancer Res. Clin. Oncol.**, 1-13, (2022). <https://doi.org/10.1007/s00432-022-04410-6>
15. MN Sagini, KD Klika, A Orry, M Zepp, J Mutiso, MR Berger. Riproximin exhibits diversity in sugar binding and modulates some metastasis-related proteins with lectin like properties in pancreatic ductal adenocarcinoma. **Front. Pharmacol.**, **11**, e549804 (2020). <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.549804>
16. A Murtaja, E Eyol, J Xiaoqi, MR Berger, H Adwan. The ribosome inhibiting protein riproximin shows antineoplastic activity in experimental pancreatic cancer liver metastasis. **Oncol. Lett.**, **15**(2), 1441-1448 (2018). <https://doi.org/10.3892/ol.2017.7526>
17. A Pervaiz, M Zepp, H Adwan, MR Berger. Riproximin modulates multiple signaling cascades leading to cytostatic and apoptotic effects in human breast cancer cells. **J. Cancer Res. Clin. Oncol.**, **142**, 135-147 (2016). <https://doi.org/10.1007/s00432-015-2013-3>
18. Pervaiz A, Adwan H, Berger MR. Riproximin: A type II ribosome inactivating protein with anti-neoplastic potential induces IL24/MDA-7 and GADD genes in colorectal cancer cell lines. **Int. J. Oncol.**, **47**(3), 981-990 (2015). <https://doi.org/10.3892/ijo.2015.3073>
19. H Adwan, A Murtaja, K Kadhim Al-Tae, A Pervaiz, T Hielscher, MR Berger. Riproximin's activity depends on gene expression and sensitizes PDAC cells to TRAIL. **Cancer Biol. Ther.**, **5**(9), 1185-1197 (2014). <https://doi.org/10.4161/cbt.29503>
20. J Saenger, M Leible, MH Seelig, MR Berger. Chemoembolization of rat liver metastasis with irinotecan and quantification of tumor cell reduction. **J. Cancer Res. Clin. Oncol.**, **130**, 203-210 (2004). <https://doi.org/10.1007/s00432-003-0523-x>
21. H Bayer, K Essig, S Stanzel, M Frank, JC Gildersleeve, MR Berger, C Voss. Evaluation of riproximin binding properties reveals a novel mechanism for cellular targeting. **J. Biol. Chem.**, **287**(43), 35873–35886 (2012). <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.368548>
22. F Stirpe. Ribosome-inactivating proteins: from toxins to useful proteins. **Toxicon**, **67**, 12–16 (2013). <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2013.02.005>
23. C Voss, E Eyol, M Frank, CW Lieth, C Voss, MR Berger. Identification and characterization of riproximin, a new type II ribosome-inactivating protein with antineoplastic activity from *Ximenia americana*. **The FASEB Journal**, **20**(8), 1194-1196 (2006). <http://www.fasebj.org/cgi/doi/10.1096/fj.05-5231fje>
24. H Bayer, N Ey, A Wattenberg, C Voss, MR Berger. Purification and characterization of riproximin from *Ximenia americana* fruit kernels. **Protein Expr. Purif.**, **82**(1), 97-105 (2012). <https://doi.org/10.1016/j.pep.2011.11.018>
25. MR Hartley, JM Lord. Cytotoxic ribosome-inactivating lectins from plants. **Biochim. Biophys. Acta**, **1701**(1-2), 1–14 (2004). <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2004.06.004>
26. LM Roberts, JM Lord. Ribosome-inactivating proteins: entry into mammalian cells and intracellular routing. **Mini Rev. Med. Chem.**, **4**(5), 505-512 (2004). <https://doi.org/10.2174/1389557043403846>
27. LF Reyes. Proteínas inativadoras de ribossomos: identificação de novas proteínas e estudos de interação da cadeia-A da pulchellina (PAC) com monocamada de Langmuir. (Tese de doutorado). São Carlos, Instituto de Física de São Carlos. Universidade de São Paulo, 34 p. (2011). <https://doi.org/10.11606/T.76.2011.1de-27052011-114447>
28. M Zeng, M Zheng, D Lu, J Wang, W Jiang, O Sha. Anti-tumor activities and apoptotic mechanism of ribosome-inactivating proteins. **Chin. J. Cancer**, **34**(3), 1-10 (2015). <https://doi.org/10.1186/s40880-015-0030-x>
29. H Adwan. Riproximin Is A New Plat Lectin With Antineoplastic Activity Against In Rat Pancreatic Cancer. **Qatar Found. Annual Res. Forum**, **1**, 126 (2013). <https://doi.org/10.5339/qfarf.2013.BIOP-0126>
30. H Nie, X Liu, Y Zhang, T Li, C Zhan, W Huo, Y Li. Specific N-glycans of hepatocellular carcinoma cell surface and the abnormal increase of core- α -1, 6-fucosylated triantennary glycan via N-acetylglucosaminyltransferases-IVa regulation. **Sci. Rep.**, **5**(1), 16007 (2015). <https://doi.org/10.1038/srep16007>
31. S Bharadwaj, SS Rathore, PC Ghosh. Enhancement of the cytotoxicity of liposomal ricin by the carboxylic ionophore monensin and the lysosomotropic amine NH₄Cl in Chinese hamster ovary cells. **Int. J. Toxicol.**, **25**(5), 49-59 (2006). <https://doi.org/10.1080/10915810600846195>
32. IE Herawati, R Lesmana, J Levita, A Subarnas. Cytotoxicity, apoptosis, migration inhibition, and autophagy-induced by crude ricin from *Ricinus communis* seeds in A549 lung cancer cell lines. **Med. Sci. Monit. Basic Res.**, **28**, e936683 (2022). <https://doi.org/10.12659/MSMBR.936683>
33. L Citores, R Munoz, MA Rojo, P Jimenez, JM Ferreras, T Girbes. Evidence for distinct cellular internalization pathways of ricin and nigrin b. **Cell. Mol. Biol.**, **49**, OL461–465 (2003).