

Immunologia e malattie immunitarie

La nostra attività di ricerca è volta ad identificare le vie di segnale modificabili con farmaci che regolano gli effetti dannosi indotti dalla risposta infiammatoria acuta e cronica. Questi studi hanno portato all'identificazione dei membri della famiglia delle chinasi calcio/calmodulina-dipendenti (CaMKs) come importanti regolatori delle funzioni delle cellule immunitarie, che controllano la funzione rilevante delle cellule dendritiche (Illario M et al. 2008) e regolano la risposta anticorpale alle infezioni virali nell'uomo (Nakaya et al. 2011). Abbiamo identificato CaMKK2 come un importante regolatore delle funzioni dei macrofagi, descrivendo il ruolo di questa chinasi in modelli di shock settico, resistenza insulinica e rimodellamento osseo (Racioppi et al. 2012, Cary et al. 2013). Abbiamo trovato CaMKK2 espressa nelle cellule staminali ematopoietiche e abbiamo identificato questa chinasi come un importante bersaglio modificabile con farmaci per stimolare la rigenerazione ematopoietica dopo un danno mieloablativo (Teng et al. 2011; Racioppi et al. 2017). Più recentemente, abbiamo trovato CaMKK2 espresso nelle cellule mieloidi infiltranti il cancro al seno murino ed umano. Questi studi hanno portato all'identificazione di CaMKK2 come un importante bersaglio di farmaci per stimolare il reclutamento delle cellule T nel microambiente tumorale e favorire la risposta immunitaria antitumorale (Racioppi et al. 2019). Le nostre attuali indagini mirano a sfruttare questi risultati per identificare nuovi bersagli di farmaci per sovvertire l'immunosoppressione indotta dal tumore e prevenire o invertire gli effetti dannosi indotti dall'infiammazione associata ai danni cronici e all'invecchiamento.

1. [CaMKK2 in myeloid cells is a key regulator of the immune-suppressive microenvironment in breast cancer.](#)

Racioppi L, Nelson ER, Huang W, Mukherjee D, Lawrence SA, Lento W, Masci AM, Jiao Y, Park S, York B, Liu Y, Baek AE, Drewry DH, Zuercher WJ, Bertani FR, Businaro L, Geradts J, Hall A, Means AR, Chao N, Chang CY, McDonnell DP. *Nat Commun.* 2019 Jun 4;10(1):2450. doi: 10.1038/s41467-019-10424-5. PMID: 31164648

2. [Calcium/calmodulin-dependent kinase kinase 2 regulates hematopoietic stem and progenitor cell regeneration.](#)

Racioppi L, Lento W, Huang W, Arvai S, Doan PL, Harris JR, Marcon F, Nakaya HI, Liu Y, Chao N. *Cell Death Dis.* 2017 Oct 5;8(10):e3076. doi: 10.1038/cddis.2017.474. PMID: 28981105

3. [Calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase 2 regulates macrophage-mediated inflammatory responses.](#)

Racioppi L, Noeldner PK, Lin F, Arvai S, Means AR. *J Biol Chem.* 2012 Mar 30;287(14):11579-91. doi: 10.1074/jbc.M111.336032. Epub 2012 Feb 14. PMID: 22334678

4. [Systems biology of vaccination for seasonal influenza in humans.](#)

Nakaya HI, Wrammert J, Lee EK, Racioppi L, Marie-Kunze S, Haining WN, Means AR, Kasturi SP, Khan N, Li GM, McCausland M, Kanchan V, Kokko KE, Li S, Elbein R,

Mehta AK, Aderem A, Subbarao K, Ahmed R, Pulendran B. Nat Immunol. 2011 Jul 10;12(8):786-95. doi: 10.1038/ni.2067. PMID: 21743478

5. [Calmodulin-dependent kinase IV links Toll-like receptor 4 signaling with survival pathway of activated dendritic cells.](#)

Illario M, Giardino-Torchia ML, Sankar U, Ribar TJ, Galgani M, Vitiello L, Masci AM, Bertani FR, Ciaglia E, Astone D, Maulucci G, Cavallo A, Vitale M, Cimini V, Pastore L, Means AR, Rossi G, Racioppi L. Blood. 2008 Jan 15;111(2):723-31. doi: 10.1182/blood-2007-05-091173. Epub 2007 Oct 1. PMID: 17909078