

Ricerca traslazionale: diagnostica e terapia molecolare

Gruppo di ricerca:

Chiara Laezza (Ricercatore CNR)
Cristina pagano (Post-doc)
Giovanna Navarra (Dottoranda)
Laura Coppola (Tirocinante post-laurea)
Giorgio Avilia (Studente)

Il gruppo di ricerca del Prof. Maurizio Bifulco è focalizzato sugli effetti antitumorali e immunomodulatori della N6-isopenteniladenosina (iPA) e dei suoi derivati nel Glioblastoma (GBM), sulla via del mevalonato, sul microambiente tumorale, sulla risposta immunitaria antitumorale. L'iPA inibisce l'attività dell'enzima farnesil difosfato sintasi (FDPS) della via del mevalonato, che catalizza la sintesi dei substrati geranyl pirofosfato e farnesil pirofosfato necessari per la modifica post-traslazionale delle proteine coinvolte nella trasduzione del segnale e nella proliferazione cellulare. Inoltre, l'iPA arresta la proliferazione delle linee cellulari primarie di glioblastoma in vitro e in vivo attraverso la downregolazione del pathway del recettore del fattore di crescita dell'epidermide (EGFR) regolate da oncogeni.

I risultati del gruppo di ricerca hanno evidenziato un potente effetto iPA-antiglioma bloccando il pathway dell'EGFR e quindi, da solo o in associazione con EGFR-TKIs, potrebbe essere un promettente strumento terapeutico in GBM. Inoltre, le osservazioni della natura dinamica dei sottoinsiemi NK che fanno la spola tra i margini periferici dei tumori, che sono principalmente EGFRwt, ed il nucleo del GBM, che esprime EGFRmut, arricchito da NK a riposo con un programma funzionale anormale, suggerisce una nuova pericolosa interazione EGFR-NK che perturba il microambiente del GBM per guidare la fuga immunitaria e la progressione tumorale (Ciaglia E, et al., 2018. Ciaglia E, et al., 2017).

Attualmente, il nostro gruppo di ricerca sta valutando gli effetti di iPA e dei suoi analoghi in GBM per esplorare la correlazione tra segnalazione EGFR, metabolismo mitocondriale e tumorigenesi, sulla biologia di GBM e per comprendere meglio il ruolo della via del mevalonato sulla generazione e la funzione delle cellule Treg nel cancro e per capire meglio come questa via metabolica influenza la capacità delle cellule tumorali di indurre meccanismi di evasione dalla risposta immunitaria. L'iPA e i suoi analoghi possono influenzare le risposte immunitarie adattative, in particolare le cellule Treg, permettendo così l'identificazione di nuove combinazioni terapeutiche per colpire in parallelo le cellule tumorali e immunitarie.

Inoltre, per saperne di più sugli effetti antitumorali e immunomodulatori dell'iPA, stiamo raccogliendo campioni, ottenuti da una coorte di pazienti con glioma in stadio III-IV sottoposti a resezione chirurgica presso le Unità di Neurochirurgia dell'Ospedale "A. Cardarelli" di Napoli, per ottenere linee cellulari primarie e linfociti infiltranti il tumore (TIL).

[1. The benefit of statins in SARS-CoV-2 patients: further metabolic and prospective clinical studies are needed.](#)

Bifulco M, Ciccarelli M, Bruzzese D, Dipasquale A, Lania AG, Mazziotti G, Gazzero P. *Endocrine*. 2021 Feb;71(2):270-272. doi: 10.1007/s12020-020-02550-8. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33219496

[2. CD4\(+\) T Cell Defects in a Mulibrey Patient With Specific TRIM37 Mutations.](#)

Bruzzaniti S, Cirillo E, Prencipe R, Giardino G, Lepore MT, Garziano F, Perna F, Procaccini C, Mascolo L, Pagano C, Fattorusso V, Mozzillo E, Bifulco M, Matarese G,

Franzese A, Pignata C, Galgani M .Front Immunol. 2020 Sep 18;11:1742. doi: 10.3389/fimmu.2020.01742. eCollection 2020. PMID: 33042106

3. [N⁶-Isopentenyladenosine Enhances the Radiosensitivity of Glioblastoma Cells by Inhibiting the Homologous Recombination Repair Protein RAD51 Expression.](#)

Navarra G, Pagano C, Pacelli R, Crescenzi E, Longobardi E, Gazzero P, Fiore D, Pastorino O, Pentimalli F, Laezza C, Bifulco M. Front Oncol. 2020 Jan 14;9:1498. doi: 10.3389/fonc.2019.01498. eCollection 2019. PMID: 31993371

4. [The Endocannabinoid System: A Target for Cancer Treatment.](#)

Laezza C, Pagano C, Navarra G, Pastorino O, Proto MC, Fiore D, Piscopo C, Gazzero P, Bifulco M. Int J Mol Sci. 2020 Jan 23;21(3):747. doi: 10.3390/ijms21030747. PMID: 31979368

5. [N⁶-Isopentenyladenosine Inhibits Colorectal Cancer and Improves Sensitivity to 5-Fluorouracil-Targeting FBXW7 Tumor Suppressor.](#)

Fiore D, Piscopo C, Proto MC, Vasaturo M, Dal Piaz F, Fusco BM, Pagano C, Laezza C, Bifulco M, Gazzero P. Cancers (Basel). 2019 Sep 28;11(10):1456. doi: 10.3390/cancers11101456. PMID: 31569395