

Ricerca traslazionale: diagnostica e terapia molecolare

Gruppo di ricerca:

Margherita Passariello (Borsista)

Cinzia Vetrei (Dottoranda)

L'immunoterapia antitumorale basata sugli anticorpi include monoclonali contro gli antigeni associati al tumore (TAA), per inibire la loro funzione oncogenica, o contro gli Immune Checkpoints (ICs), per modulare le risposte specifiche delle cellule T contro il cancro. Abbiamo generato tramite phage display nuovi anticorpi antitumorali umani e immunoconiugati specifici per diversi TAA mammari in grado di legarsi alle cellule bersaglio e inibire efficacemente la loro proliferazione. In parallelo, abbiamo eseguito un massiccio screening parallelo della libreria di anticorpi fagici contro diversi ICs utilizzando per la prima volta una strategia di selezione innovativa su linfociti umani attivati. Abbiamo generato una grande collezione di anticorpi immunomodulatori completamente umani contro 10 diversi ICs. Abbiamo testato alcuni di loro in monoterapia o in combinazione sia su co-culture di cellule tumorali con linfociti in vitro o in appropriati modelli murini in vivo. Il nuovo regime di terapia combinata di anticorpi immunomodulatori e anti-tirosin-chinasi potrebbe esacerbare gli effetti cardiotossici, quindi gli effetti putativi pro-infiammatori delle combinazioni sono stati valutati anche su co-culture di cardiomiociti umani e linfociti e su modelli murini. Le migliori combinazioni di anticorpi, sia per la loro efficacia antitumorale che per la mancanza di cardiotossicità, sono attualmente in uso per la costruzione di nuovi costrutti bi- o tri-specifici dotati di diversi vantaggi, come l'inibizione simultanea di diversi bersagli, l'aumento della specificità e dell'efficacia antitumorale, la migliore farmacocinetica, così come la riduzione dei costi di produzione, poiché un solo costrutto potrebbe fornire gli effetti antitumorali di diversi molecole attive.

1. [A novel fully human anti-NCL immunoRNase for triple-negative breast cancer therapy.](#)

D'Avino C, Palmieri D, Braddom A, Zanesi N, James C, Cole S, Salvatore F, Croce CM, De Lorenzo C. *Oncotarget*. 2016 Dec 27;7(52):87016-87030. doi: 10.18632/oncotarget.13522. PMID: 27894092

2. [Two novel human anti-ErbB2 immunoagents are active on trastuzumab-resistant tumours.](#)

Gelardi T, Damiano V, Rosa R, Bianco R, Cozzolino R, Tortora G, Laccetti P, D'Alessio G, De Lorenzo C. *Br J Cancer*. 2010 Feb 2;102(3):513-9. doi: 10.1038/sj.bjc.6605499. Epub 2010 Jan 5. PMID: 20051960

3. [Human anti-nucleolin recombinant immunoagent for cancer therapy.](#)

Palmieri D, Richmond T, Piovon C, Sheetz T, Zanesi N, Troise F, James C, Wernicke D, Nyei F, Gordon TJ, Consiglio J, Salvatore F, Coppola V, Pichiorri F, De Lorenzo C, Croce CM. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Jul 28;112(30):9418-23. doi: 10.1073/pnas.1507087112. Epub 2015 Jul 13. PMID: 26170308

4. [Massive parallel screening of phage libraries for the generation of repertoires of human immunomodulatory monoclonal antibodies.](#)

Sasso E, D'Avino C, Passariello M, D'Alise AM, Siciliano D, Esposito ML, Froechlich G, Cortese R, Scarselli E, Zambrano N, Nicosia A, De Lorenzo C. *MAbs*. 2018 Oct;10(7):1060-1072. doi: 10.1080/19420862.2018.1496772. Epub 2018 Aug 1. PMID: 29995563

5. [T-cell Activating Tribodies as a Novel Approach for Efficient Killing of ErbB2-positive Cancer Cells.](#)

Riccio G, Ricardo AR, Passariello M, Saraiva K, Rubino V, Cunnah P, Mertens N, De Lorenzo C. *J Immunother.* 2019 Jan;42(1):1-10. doi: 10.1097/CJI.0000000000000248. PMID: 30520849