Oncologia molecolare

**Gruppo di ricerca:**

Laura Marrone (RTDA)

Marialuisa Alessandra Vecchione (Personale tecnico amministrativo)

Chiara Malasomma (Dottoranda)

La nostra ricerca è focalizzata sulle vie di trasduzione del segnale alterate nel cancro e responsabili della chemio-resistenza. Abbiamo scoperto alcuni ruoli per le proteine leganti FK506 (FKBPs) nell'aggressività dei tumori. In particolare, abbiamo identificato per la prima volta l'espressione deregolata di FKBP51 nel melanoma, chiarendo il suo ruolo nel sostenere i programmi genetici di staminalità del cancro e la EMT, e nel mediare la resistenza indotta da NF-κB ai trattamenti anti-cancro. Più recentemente abbiamo avviato uno studio nello sull'immunotolleranza al cancro e, in particolare, il nostro obiettivo è quello di chiarire il ruolo di una isoforma di splicing del gene *FKBP5*, FKBP51s, identificata dal nostro gruppo nel 2015. Questa isoforma è generata dal melanoma per sopprimere l'immunità indesiderata, attraverso l'interazione di PD-L1 con il suo recettore PD1. L'espressione di FKBP51s nei PBMCs rappresenta una signature immunitaria dei pazienti con melanoma, che è associata all'immunotolleranza indotta dal tumore ed è utile per monitorare il paziente sottoposto ad immunoterapia. FKBP51s aumenta l'espressione di PD-L1 agendo come una foldasi nelle modifiche post-traslazionali di PD-L1. Stiamo anche approfondendo la funzione di FKBP51s nell'espressione di PD-L1 nel cancro. Abbiamo scoperto che FKBP51s supporta i macrofagi associati al tumore in pazienti con melanoma e glioblastoma. Piu recentemente, la ricerca su PD-L1 ha aperto gli orizzonti a nuove funzioni di questo “*checkpoint*” immunitario, diverse dalla modulazione negativa dell’immunità, che si esplica in comparti diversi dalla membrana, in particolare il nucleo, e che coinvolge varianti PD-L1 non canoniche, con funzioni strategiche di regolazione del *rate* di crescita dei gliomi.

1. Avellino R, Romano S, Parasole R, Bisogni R, Lamberti A, Poggi V, Venuta S, Romano MF. *Rapamycin stimulates apoptosis of childhood acute lymphoblastic leukemia cells*. **Blood** 2005, 106(4):1400-6. DOI: 10.1182/blood-2005-03-0929

2. *Role of FK506-binding protein 51 in the control of apoptosis of irradiated melanoma cells*. Romano S, D'Angelillo A, Pacelli R, Staibano S, De Luna E, Bisogni R, Eskelinen EL, Mascolo M, Calì G, Arra C, Romano MF. **Cell Death Differ** 2010, 17(1):145-57. DOI: 10.1038/cdd.2009.115

3. Romano S, Staibano S, Greco A, Brunetti A, Nappo G, Ilardi G, Martinelli R, Sorrentino A, Di Pace A, Mascolo M, Bisogni R, Scalvenzi M, Alfano B, Romano MF. *FK506 binding protein 51 positively regulates melanoma stemness and metastatic potential*. **Cell Death Dis** 2013, 4;4(4):e578. DOI: 10.1038/cddis.2013.109

4. *FKBP51 employs both scaffold and isomerase functions to promote NF-kappaB activation in melanoma*. Romano S, Xiao Y, Nakaya M, D'Angelillo A, Chang M, Jin J, Hausch F, Masullo M, Feng X, Romano MF, Sun SC. **Nucleic Acids Res** 2015, 18;43(14):6983-93. DOI: 10.1093/nar/gkv615

5. *FKBP51s signature in peripheral blood mononuclear cells of melanoma patients as a possible predictive factor for immunotherapy*. [Romano S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Romano%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28434031), [Simeone E](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Simeone%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28434031), [D'Angelillo A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=D'Angelillo%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28434031), [D'Arrigo P](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=D'Arrigo%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28434031), [Russo M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Russo%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28434031), [Capasso M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Capasso%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28434031), [Lasorsa VA](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lasorsa%20VA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28434031), [Zambrano N](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zambrano%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28434031), [Ascierto PA](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ascierto%20PA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28434031), [Romano MF](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Romano%20MF%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28434031). **Cancer Immunol Immunother** 2017, 66(9):1143-1151. DOI: 10.1007/s00262-017-2004-0

6. *The splicing FK506-binding protein-51 isoform plays a role in glioblastoma resistance through programmed cell death ligand-1 expression regulation*. D'Arrigo P, Digregorio M, Romano S, Tufano M, Rea A, Hausch F, Dedobbeleer M, Vigorito V, Russo S, Bauder M, Rogister B, Romano MF. **Cell Death Discov** 2019, 5:137. DOI: 10.1038/s41420-019-0216-0

7. *The FKBP51s Splice Isoform Predicts Unfavorable Prognosis in Patients with Glioblastoma.* Giordano C, Marrone L, Romano S, Della Pepa GM, Donzelli CM, Tufano M, Capasso M, Lasorsa VA, Quintavalle C, Guerri G, Martucci M, Auricchio A, Gessi M, Sala E, Olivi A, Romano MF, Gaudino S. **Cancer Res Commun** 2024, 4(5):1296-1306. DOI: 10.1158/2767-9764.CRC-24-0083