Oncologia molecolare

**Gruppo di ricerca:**

Laura Marrone (RTDA)

Marialuisa Alessandra Vecchione (Personale tecnico amministrativo)

Valeria Di Giacomo (Dottoranda)

Il principale interesse di questo gruppo di ricerca è lo studio dei macrofagi associati al tumore (*Tumor Associated Macrophages*, TAMs) che rappresentano la principale componente immunitaria del microambiente di molti tumori con impatto sulla prognosi. Le funzioni dei macrofagi sono stabilite in risposta a segnali microambientali, che guidano l'acquisizione di programmi di polarizzazione, i cui estremi opposti sono semplificati nella dicotomia M1 e M2. La polarizzazione dei macrofagi svolge importanti ruoli fisiologici (come ad esempio nella gravidanza, la riparazione dei tessuti, la difesa dalle infezioni) ed è un fattore determinante per l’omeostasi tissutale. Tuttavia, nel caso dei tumori, la polarizzazione è influenzata dall’interazione con le cellule tumorali stesse che tendono a promuovere un fenotipo macrofagico supportivo delle loro necessità di crescita, migrazione, resistenza alla morte cellulare ed evasione dall’attività tumoricida delle altre cellule del sistema immunitario. Questo progetto nasce dall'esigenza di una conoscenza più approfondita della biologia dei TAMs, inclusa la loro comunicazione con le cellule circostanti ed il loro metabolismo. A tal scopo, la nostra ricerca si focalizza sui meccanismi responsabili della polarizzazione macrofagica e delle transizioni da un fenotipo M1-like, anti tumorale, ad un fenotipo M2-like, ad attività pro-tumorale. In particolare puntiamo ad approfondire la conoscenza del ruolo dello *splicing* alternativo nella polarizzazione dei macrofagi e di come una nuova isoforma di *splicing* da noi identificata, FKBP51s, controlli le vie di segnalazione dei macrofagi M2 e ne influenzi il metabolismo. Questo studio fornirà informazioni utili ad una migliore comprensione della fisiopatologia dei TAMs, mirando all’identificazione di nuovi marcatori del microambiente tumorale con possibili applicazioni diagnostiche, ed allo stesso tempo di nuovi bersagli molecolari per promuovere la manipolazione del microambiente tumorale con implicazioni nel campo dell’immunoterapia del cancro.

1. *USP15 stabilizes MDM2 to mediate cancer-cell survival and inhibit antitumor T cell responses*. Zou Q, Jin J, Hu H, Li HS, Romano S, Xiao Y, Nakaya M, Zhou X, Cheng X, Yang P, Lozano G, Zhu C, Watowich SS, Ullrich SE, Sun SC. **Nat Immunol** 2014, 15(6):562-70. DOI: 10.1038/ni.2885
2. *Immunomodulatory pathways regulate expression of a spliced FKBP51 isoform in lymphocytes of melanoma patients*. Romano S, D'Angelillo A, Staibano S, Simeone E, D'Arrigo P, Ascierto PA, Scalvenzi M, Mascolo M, Ilardi G, Merolla F, Jovarauskaite E, Romano MF. **Pigment Cell Melanoma R** 2015, 28(4):442-452. DOI: 10.1111/pcmr.12378
3. *Alternative macrophage polarisation associated with resistance to anti-PD1 blockade is possibly supported by the splicing of FKBP51 immunophilin in melanoma patients*. Troiani T, Giunta EF, Tufano M, Vigorito V, Arrigo P, Argenziano G, Ciardiello F, Romano MF, Romano S. **Br J Cancer** 2020, 122(12):1782-1790. DOI: 10.1038/s41416-020- 0840-8
4. *Modulation of M2 macrophage polarization by the crosstalk between Stat6 and Trim24*. [Yu T](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yu%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31554795), [Gan S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gan%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31554795), [Zhu Q](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zhu%20Q%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31554795), [Dai D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dai%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31554795), [Li N](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Li%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31554795), [Wang H](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wang%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31554795), [Chen X](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chen%20X%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31554795), [Hou D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hou%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31554795), [Wang Y](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wang%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31554795), [Pan Q](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pan%20Q%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31554795), [Xu J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Xu%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31554795), [Zhang X](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zhang%20X%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31554795), [Liu J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Liu%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31554795), [Pei S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pei%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31554795), [Peng C](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Peng%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31554795), [Wu P](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wu%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31554795), [Romano S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Romano%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31554795), [Mao C](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mao%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31554795), [Huang M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Huang%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31554795), [Zhu X](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zhu%20X%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31554795), [Shen K](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Shen%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31554795), [Qin J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Qin%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31554795), [Xiao Y](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Xiao%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31554795). [**Nat Commun**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31554795) 2019, 10(1):4353. DOI: 10.1038/s41467-019-12384-2
5. *FKBP51 plays an essential role in Akt ubiquitination that requires Hsp90 and PHLPP*. Tufano M, Marrone L, D'Ambrosio C, Di Giacomo V, Urzini S, Xiao Y, Matuozzo M, Scaloni A, Romano MF, Romano S. **Cell Death Dis** 2023, 14(2):116. DOI: 10.1038/s41419-023-05629-y
6. *Exploring the potential of selective FKBP51 inhibitors on melanoma: an investigation of their in vitro and in vivo effects*. Marrone L, Di Giacomo V, Malasomma C, Vecchione MA, Hausch F, Cacace M, D'Esposito L, Tufano M, D'Arrigo P, Romano MF, Romano S. **Cell Death Disc** 2025.