



**SAPIENZA**  
UNIVERSITÀ DI ROMA

## **DOTTORATO DI RICERCA IN MEDICINA SPERIMENTALE**

### **PRESENTAZIONE DEI CANDIDATI ALL'ESAME FINALE XXVII CICLO**

#### **Dott. Luca Tabbì**

Il Dott. Luca Tabbì, durante il corso di Dottorato in Medicina Sperimentale, ha svolto la sua attività di ricerca presso i laboratori del Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Sapienza Università di Roma ed Azienda Ospedaliera S. Andrea, sotto la direzione del Prof. Salvatore Mariotta e la supervisione del Prof. Alberto Ricci.

Nel corso del Dottorato il Dott. Tabbì si è occupato di studiare il ruolo delle neurotrofine e dei loro recettori in colture cellulari primarie derivate da versamento pleurico maligno (MPE) di pazienti affetti da adenocarcinoma polmonare.

Il tumore polmonare, nonostante i notevoli progressi nella diagnosi e nella terapia, rimane la principale causa di mortalità per cancro in tutto il mondo. E' stato dimostrato che la crescita neoplastica è continuamente sostenuta da una popolazione di cellule staminali tumorali (CSC: Cancer Stem Cell) che possiedono caratteristiche uniche, come la longevità, quiescenza e il potenziale di auto-rinnovamento. Inoltre, recenti evidenze indicano che le CSC siano in grado di acquisire marcatori associati al processo di transizione epitelio-mesenchimale (EMT), un cambiamento fenotipico delle cellule tumorali associate a un comportamento più aggressivo e metastatico, a causa della ridotta espressione di molecole di adesione (es: E-caderina, Vimentina) e dell'aumentata espressione di marcatori di motilità cellulare.

La famiglia delle neurotrofine (NT) consiste in quattro polipeptidi strutturalmente e funzionalmente correlati: il Nerve growth factor (NGF); il prototipo delle NT, il brain derived neurotrophic factor (BDNF); neurotrophin-3 (NT3) e le neurotrophin 4/5 neurotrofine (NT 4 e 5). Le NT esercitano i loro effetti biologici attraverso il legame a due classi indipendenti di recettori di superficie cellulare. Tutte le neurotrofine si legano alla proteina trans-membrana p75, che appartiene alla famiglia dei recettori per il fattore di necrosi tumorale (TNF) e ciascuna neurotrofina lega invece membri distinti di una super-famiglia di recettori tirosin-kinasici ad alta affinità noti come TRKS. NGF è il ligando per il TrkA; BDNF e NT-4/5 sono i ligandi per TrkB e la NT-3 per il TrkC. Recenti evidenze indicano che le NT hanno un ruolo proliferativo in alcuni tumori umani originati da tutti e tre i foglietti germinativi. Tuttavia, ci sono ancora dati limitati sull'espressione ed il significato funzionale delle NT nella biologia delle cellule staminali del cancro polmonare.

Le colture cellulari primarie, generate utilizzando terreni di coltura opportuni (Sphere Medium), mostrano un'aumentata espressione di marcatori di staminalità e di marcatori EMT rispetto alle colture cellulari cresciute in condizioni di aderenza (quindi cellule neoplastiche più differenziate).

Usando questo sistema cellulare il Dott. Tabbì ha dimostrato che il *trkB* ha un ruolo fondamentale nell'acquisizione di un fenotipo EMT delle cellule neoplastiche di adenocarcinoma polmonare.

E' stata valutata l'espressione delle NT (NGF, BDNF, NT3/4) e dei loro recettori (TrkA, TrkB e TrkC) nelle colture cellulari sferoidi e aderenti con tecniche di Western blotting, e con analisi q-PCR. Nelle colture sferoidi è stata evidenziata un'aumentata espressione del TrkB e del suo ligando, sia a livello proteico che di mRNA. Inoltre, l'inibizione del TrkB, sia a livello recettoriale, tramite blocco farmacologico con l'inibitore K252a, che tramite il silencing dell'mRNA, con l'impiego di uno specifico siRNA, induceva: una riduzione della sferoidogenesi, della capacità di mantenere un fenotipo sferico e una riduzione della resistenza all'anoikis (mostre cellulare in assenza delle interazioni cellula-matrice). Contrariamente, è stato dimostrato che il trattamento delle colture cellulari con il BDNF antagonizzava gli effetti del K252a e ripristinava la capacità delle colture di generare sfere.

Un importante effetto legato all'inibizione del *trkB* è stato inoltre la riduzione dei livelli di vimentina, l'aumento dei livelli di espressione di E-caderina e la riduzione dei fattori di trascrizione associati al processo di EMT (SLUG, TWIST e SNAIL) nelle colture sferoidi rispetto alla controparte coltivata in aderenza. Questi risultati correlano con l'analisi immunocitochimica su tessuto di adenocarcinoma polmonare che ha mostrato una correlazione inversa tra espressione di *trkB* ed espressione di E-caderina.

I risultati hanno portato alla conclusione che la via attivata da TrkB/BDNF nelle cellule neoplastiche coltivate in sphere medium è coinvolta nell'acquisizione di un fenotipo EMT, mentre l'inibizione del recettore conferisce alle cellule un fenotipo meno indifferenziato.

#### **PUBBLICAZIONI 2011-2014**

Bruno P, Ricci A, Esposito MC, Scozzi D, **Tabbì L**, Sposato B, Falasca C, Giarnieri E, Giovagnoli MR, Mariotta S. Efficacy and cost effectiveness of rapid on site examination (ROSE) in management of patients with mediastinal lymphadenopathies. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013 Jun;17(11):1517-22.

Ricci A, Cherubini E, Scozzi D, Pietrangeli V, **Tabbì L**, Raffa S, Leone L, Visco V, Torrisi MR, Bruno P, Mancini R, Ciliberto G, Terzano C, Mariotta S. Decreased expression of autophagic Beclin 1 protein in idiopathic pulmonary fibrosis fibroblasts. *J Cell Physiol*. 2013 Jul;228(7):1516-24.

Il Collegio dei Docenti giudica l'attività scientifico-formativa del Dott. **Luca Tabbì** in modo positivo, in base alla frequenza e all'attività di ricerca complessivamente svolta. Esprime parere favorevole alla presentazione di una tesi di Dottorato dal titolo:

#### **NEUROTROPHIN TRKB RECEPTOR MEDIATES THE EPITHELIAL TO MESENCHYMAL TRANSITION IN LUNG ADENOCARCINOMA CELLS**

Il Segretario

Prof.ssa Patrizia Mancini

Il Coordinatore

Prof.ssa Maria Rosaria Torrisi