



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

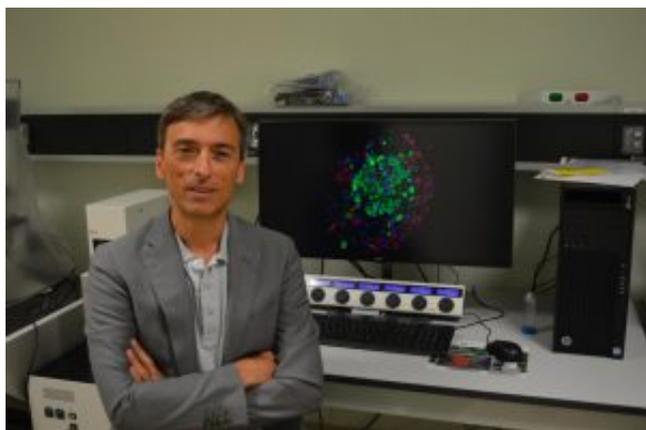
*I ricercatori del Centro di Ricerca Pediatrico “Romeo ed Enrica Invernizzi” dell’Università degli Studi di Milano hanno scoperto che il recettore pancreatico GLP-1R, importantissimo nella cura del diabete e dell’obesità, è in grado di controllare l’attività immunitaria nei linfociti T, prolungando la sopravvivenza dei trapianti, limitandone il rigetto. Dallo studio, pubblicato su Cell Metabolism, è emerso anche che bloccando GLP-1R si genera immunità antitumorale in un modello preclinico di cancro del colon-retto*



Milano, 4 giugno 2024 - I ricercatori del Centro di Ricerca Pediatrico “Romeo ed Enrica Invernizzi” degli Studi di Milano hanno scoperto un nuovo ruolo per il recettore GLP-1R, presente a livello pancreatico e importantissimo nella cura del diabete e dell’obesità, che agirebbe come checkpoint immunitario nei linfociti T.

I checkpoint immunitari (immune checkpoint) sono molecole che controllano l’attività immunitaria e inviano segnali alle cellule del sistema immunitario, inibendone l’azione, per difendere l’organismo da un’eccessiva risposta immunitaria derivante dall’azione dei linfociti T.

Dallo studio pubblicato oggi su *Cell Metabolism* emerge una duplice funzione del recettore GLP-1R: da un lato la stimolazione del recettore prolunga la sopravvivenza del trapianto d'organo, limitando la risposta immunitaria e riducendo l'infiltrazione dei linfociti T negli organi trapiantati, mentre dall'altro, il blocco del recettore, genera un'immunità anti-tumorale, in un modello preclinico di cancro del colon-retto.



*Prof. Paolo Fiorina*

La ricerca mostra come un aumento di linfociti T GLP-1R positivi sia presente all'interno dell'organo trapiantato e come l'uso di GLP-1R agonisti prolunghi significativamente la sopravvivenza del trapianto sia cardiaco che di isole pancreatiche. La modulazione farmacologica e genetica di GLP-1R conferma che l'attivazione del recettore ha un effetto immunoregolatorio, mentre l'assenza del recettore accelera il rigetto d'organo.

“L'attivazione di GLP-1R produce un segnale co-stimolatorio negativo sulle cellule T simile all'effetto osservato per la proteina PD-1, un recettore spesso bersaglio di immunoterapia, che una volta bloccato stimola l'attacco del tumore da parte del sistema immunitario. L'espressione di GLP-1R aumenta in vitro e in vivo durante la risposta alloimmune, analogamente a PD-1” spiega Paolo Fiorina, Professore di Endocrinologia dell'Università Statale di Milano e direttore dell'Unità di Endocrinologia/Diabetologia dell'ASST Fatebenefratelli-Sacco.

Quando il team di ricerca guidato dal prof. Paolo Fiorina, di cui fa parte il primo autore dello studio la dott.ssa Moufida Ben Nasr, ha aumentato geneticamente l'espressione di GLP-1R sulle cellule T, è stata osservata l'attivazione e la morte cellulare delle cellule T, mentre l'eliminazione del gene di GLP-1R accelerava il rigetto d'organo. Infine, l'antagonismo di GLP-1R ha generato un'immunità anti-tumorale in un modello preclinico di cancro del colon-retto.

“Pensiamo che il GLP-1R agisca come una molecola co-stimolatoria negativa sulle cellule T; così che il recettore GLP-1R possa essere definito a tutti gli effetti come un checkpoint del sistema immunitario e i suoi antagonisti possano stimolare l'immunità anti-tumorale, mentre gli agonisti del recettore possono facilitare la regolazione immunitaria”, prosegue il prof. Paolo Fiorina.

Saranno necessari ulteriori studi per determinare l'esatto meccanismo attraverso il quale l'antagonismo di GLP-1R esercita la sua attività anti-tumorale e per confermare l'importanza di questi risultati in un contesto clinico ben definito. “La rilevanza di questo approccio è che potrebbe aprire una nuova era dell'immunoterapia contro il cancro basata sull'uso dell'antagonismo di GLP-1R; in particolare per i pazienti che non rispondono alle terapie anti-PD-1”, conclude il prof. Paolo Fiorina.

Lo studio è stato sostenuto dalla Fondazione Romeo ed Enrica Invernizzi ed è stato svolto in collaborazione con il prof. Franco Folli, Professore di Endocrinologia dell'Università Statale di Milano e direttore dell'Unità di Endocrinologia/Diabetologia dell'ASST Santi Paolo e Carlo, e con la Harvard Medical School.