



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

MODELLO PER INVIO RELAZIONE DI METÀ E FINE PERIODO

NOME E COGNOME: TOMMASO VENNERI

UNIVERSITÀ: FEDERICO II DI NAPOLI

DIPARTIMENTO (in caso di borsa per soggiorno all'estero specificare l'ente presso cui si è svolta la ricerca): Université Laval – Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Quebec, Canada

TUTOR (in caso di borsa per soggiorno all'estero specificare il tutor dell'ente presso cui si è svolta la ricerca): Vincenzo di Marzo

TIPOLOGIA DI BORSA RICEVUTA: Borsa SIF estero

TIPOLOGIA DI RELAZIONE (es.: metà periodo o finale): metà periodo

TITOLO DELLA RELAZIONE: Ruolo del recettore TRPM8 nella carcinogenesi del colon

RELAZIONE:

Il cancro coloretale (CRC, *colorectal cancer*) è una delle principali neoplasie del tratto gastrointestinale in tutto il mondo [1, 2]; in Italia è al secondo posto per incidenza in entrambi i sessi con un numero di nuovi casi di circa 51.000 nel 2018 [3]. Negli ultimi anni, sempre più evidenze scientifiche hanno suggerito un ruolo chiave del microbiota intestinale nello sviluppo del CRC. La mucosa intestinale ospita miliardi di batteri il cui ruolo nell'infiammazione intestinale e nella patogenesi del CRC ha attirato l'interesse della ricerca nell'ultima decade [4]; in particolare, l'interazione tra la mucosa intestinale ed i batteri residenti è essenziale per l'omeostasi intestinale, ma alterazioni di questo equilibrio possono comportare l'invasione del tessuto colonico sano da parte di questi microorganismi, provocando infiammazione della mucosa e promuovendo lo sviluppo di CRC [5].

Il *Transient Receptor Potential (TRP) Melastatin 8 (TRPM8)* è un canale ionico permeabile al Ca^{2+} appartenente alla superfamiglia dei TRP *channels* [6, 7], un gruppo numeroso di canali ionici classificati in sette sottofamiglie a seconda delle affinità strutturali [8]. Dalla letteratura emerge che il canale TRPM8 è disregolato in numerosi tumori umani [9-13], e la sua espressione è considerata un innovativo marker prognostico nel tumore alla prostata [14]. Inoltre, l'attivazione o la desensibilizzazione del TRPM8 riduce la proliferazione di cellule tumorali prostatiche [15, 16].

Da inviare a: Società Italiana di Farmacologia – e-mail: sif.soci@segr.it; sifcese@comm2000.it

Tuttavia, ad oggi, il ruolo del recettore TRPM8 nella carcinogenesi del colon risulta poco studiato. Nei laboratori di ricerca del Prof. Izzo è stato recentemente dimostrato che il fitocannabinoide cannabigerolo (TRPM8 agonista [17]) esercita effetti chemopreventivi nel topo e riduce la proliferazione in linee cellulari umane di CRC ma non in cellule epiteliali coloniche sane [18]; infine, è stato riportato che il TRPM8 è coinvolto nella colite sperimentale [19-21], importante fattore di rischio per il CRC [22].

Durante il primo periodo di permanenza presso il Centro di Ricerca dell' "Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec (IUCPQ)", affiliato all' Université Laval, a causa della pandemia di SARS-CoV-2, il progetto originario è stato rallentato; nei mesi di lock-down ho utilizzato lo smart-working per ottenere tutte le autorizzazioni ed i training previsti dalla facility dell'istituto di ricerca; inoltre ho frequentato vari seminari e webinar nel campo del microbiota, del 16S sequencing e nell'utilizzo della piattaforma R per l'analisi dei dati ottenuti dal sequenziamento del DNA.

Dopo la fine del lock-down, ho potuto apprendere le metodiche necessarie all'analisi del microbiota intestinale; in particolare, l'estrazione del DNA da campioni fecali, la preparazione della libreria di DNA, il relativo controllo di qualità e l'utilizzo della piattaforma Illumina MiSeq per il sequenziamento.

Presso l'Università degli Studi di Napoli "Federico II" è stato realizzato un modello sperimentale di carcinogenesi del colon indotta da azossimetano (AOM) utilizzando topi wild-type e topi TRPM8^{-/-} al fine di valutare possibili cambiamenti indotti dall'assenza di TRPM8 nello sviluppo e nella progressione del CRC, nonché nella composizione del microbiota intestinale. Le feci sono state quindi prelevate ogni 4 settimane a differenti timepoints ed inviate presso l'IUCPQ dove il DNA è stato da me estratto, quantificato ed utilizzato per costruire una libreria che è stata sequenziata con la piattaforma Illumina.

Nei prossimi mesi procederemo, quindi, a processare i dati ottenuti dal sequenziamento del DNA utilizzando la pipeline DADA2 [23] per la ricostruzione delle sequenze e la produzione degli OTUs (Operational Taxonomic Units), elementi chiave per l'analisi della composizione del microbiota intestinale.

La Società Italiana di Farmacologia dichiara che i dati personali comunicati dall'utente sono trattati in conformità alle disposizioni del D. Lgs. 196/2003, così come modificato dal D. Lgs. 101/2018, ed alla normativa comunitaria (Regolamento UE 2016/679) secondo quanto indicato specificamente nell'informativa privacy reperibile sul sito internet della Società all'indirizzo: https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/attachment/file/240/Informativa_Privacy_SIF_Generica.pdf che l'utente, con la sottoscrizione del presente Contratto, dichiara di aver compiutamente visionato, compreso e accettato.

Data 31/10/2020

Firma _____



Da inviare a: Società Italiana di Farmacologia – e-mail: sif.soci@sigr.it; sifcese@comm2000.it

Bibliografia

1. Fearon, E.R., *Molecular genetics of colorectal cancer*. Annu Rev Pathol, 2011. **6**: p. 479-507.
2. Malvezzi, M., et al., *European cancer mortality predictions for the year 2018 with focus on colorectal cancer*. Ann Oncol, 2018. **29**(4): p. 1016-1022.
3. AIOM and AIRTUM, *I numeri del cancro in Italia - 2018*. 2018.
4. Kang, M. and A. Martin, *Microbiome and colorectal cancer: Unraveling host-microbiota interactions in colitis-associated colorectal cancer development*. Semin Immunol, 2017. **32**: p. 3-13.
5. Chen, J., E. Pitmon, and K. Wang, *Microbiome, inflammation and colorectal cancer*. Semin Immunol, 2017. **32**: p. 43-53.
6. Bautista, D.M., M. Pellegrino, and M. Tsunozaki, *TRPA1: A gatekeeper for inflammation*. Annu Rev Physiol, 2013. **75**: p. 181-200.
7. Moran, M.M., *TRP Channels as Potential Drug Targets*. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2018. **58**: p. 309-330.
8. Vay, L., C. Gu, and P.A. McNaughton, *The thermo-TRP ion channel family: properties and therapeutic implications*. Br J Pharmacol, 2012. **165**(4): p. 787-801.
9. Liu, Z., et al., *TRPM8: a potential target for cancer treatment*. J Cancer Res Clin Oncol, 2016. **142**(9): p. 1871-81.
10. Perez de Vega, M.J., et al., *Transient Receptor Potential Melastatin 8 Channel (TRPM8) Modulation: Cool Entryway for Treating Pain and Cancer*. J Med Chem, 2016. **59**(22): p. 10006-10029.
11. Ouadid-Ahidouch, H., et al., *TRP channels: diagnostic markers and therapeutic targets for breast cancer?* Trends Mol Med, 2013. **19**(2): p. 117-24.
12. Yee, N.S., et al., *Aberrantly Over-Expressed TRPM8 Channels in Pancreatic Adenocarcinoma: Correlation with Tumor Size/Stage and Requirement for Cancer Cells Invasion*. Cells, 2014. **3**(2): p. 500-16.
13. Patel, S.H., M.J. Edwards, and S.A. Ahmad, *Intracellular Ion Channels in Pancreas Cancer*. Cell Physiol Biochem, 2019. **53**(S1): p. 44-51.
14. Souza, M.F., et al., *Circulating mRNA Signature as a Marker for High-Risk Prostate Cancer*. Carcinogenesis, 2019.
15. Grolez, G.P., et al., *TRPM8-androgen receptor association within lipid rafts promotes prostate cancer cell migration*. Cell Death Dis, 2019. **10**(9): p. 652.
16. Peng, M., et al., *Overexpression of short TRPM8 variant alpha promotes cell migration and invasion, and decreases starvation-induced apoptosis in prostate cancer LNCaP cells*. Oncol Lett, 2015. **10**(3): p. 1378-1384.
17. De Petrocellis, L., et al., *Effects of cannabinoids and cannabinoid-enriched Cannabis extracts on TRP channels and endocannabinoid metabolic enzymes*. Br J Pharmacol, 2011. **163**(7): p. 1479-94.
18. Borrelli, F., et al., *Colon carcinogenesis is inhibited by the TRPM8 antagonist cannabigerol, a Cannabis-derived non-psychotropic cannabinoid*. Carcinogenesis, 2014. **35**(12): p. 2787-97.
19. de Jong, P.R., et al., *TRPM8 on mucosal sensory nerves regulates colitogenic responses by innate immune cells via CGRP*. Mucosal Immunol, 2015. **8**(3): p. 491-504.
20. Hosoya, T., et al., *TRPM8 has a key role in experimental colitis-induced visceral hyperalgesia in mice*. Neurogastroenterol Motil, 2014. **26**(8): p. 1112-21.
21. Ramachandran, R., et al., *TRPM8 activation attenuates inflammatory responses in mouse models of colitis*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013. **110**(18): p. 7476-81.
22. Beaugerie, L. and S.H. Itzkowitz, *Cancers complicating inflammatory bowel disease*. N Engl J Med, 2015. **372**(15): p. 1441-52.
23. Callahan, B.J., et al., *DADA2: High-resolution sample inference from Illumina amplicon data*. Nat Methods, 2016. **13**(7): p. 581-3.