



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO
Dipartimento di Farmacia

PhD Program
in **Drug Discovery and Development**
XXXII Cycle—Academic Year 2019/2020

***PhD Thesis in
Pharmacology and Pharmacotherapy***

***Is the inflammasome at the crosstalk between
COPD and lung cancer?***

Candidate

Chiara Colarusso

Supervisors

Prof. *Aldo Pinto*

Prof. *Rosalinda Sorrentino*

PhD Program Coordinator: Prof. Dr. *Gianluca Sbardella*

ABSTRACT

Background. La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è considerata un fattore di rischio per l'insorgenza del carcinoma polmonare. Evidenze epidemiologiche indicano che i pazienti con BPCO hanno un rischio 6.35 volte maggiore di sviluppare il cancro ai polmoni rispetto alla popolazione normale.

Scopo. Basandoci sul concetto che l'infiammazione cronica è comune sia alla BPCO che al cancro del polmone e che nel nostro laboratorio abbiamo scoperto che l'inflammosoma è coinvolto nella carcinogenesi polmonare, abbiamo concentrato la nostra attenzione su questo complesso multimerico, il cui ruolo in entrambe le patologie conta ancora molte controversie in letteratura.

Pertanto, l'obiettivo principale di questo progetto di Dottorato di Ricerca era valutare se l'inflammosoma fosse al *crosstalk* tra BPCO e tumore al polmone. In particolare, abbiamo focalizzato la nostra attenzione sull'inquinamento ambientale e sul fumo come induttori dell'inflammosoma.

Risultati del I anno. L'esposizione delle cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC) isolate dai fumatori alle particelle ultrafini (UFP), che mimano gli inquinanti ambientali di piccole dimensioni, ha portato a un processo infiammatorio responsabile del rilascio di citochine della famiglia IL-1 ed è stato associato all'attivazione canonica, dipendente dalla caspasi-1, dell'inflammosoma NLRP3. Questo effetto non è stato osservato nei soggetti non fumatori, che invece hanno rilasciato livelli più elevati di IL-10 immunosoppressiva (Capitolo 1). Invece, le UFP hanno indotto il rilascio di IL-18 e IL-33 dalle cellule circolanti isolate da pazienti con BPCO esacerbata in modo indipendente da NLRP3-/caspase-1 e caspase-8 (Capitolo 2).

Risultati del II anno. L'esposizione a UFP *in vivo* ha portato a uno stato di infiammazione polmonare latente e disfunzione bronchiale nei topi; questo effetto era indipendente dalla caspasi-1 e associato a un microambiente polmonare immunosoppressivo, caratterizzato da alti livelli di IL-10 (Capitolo 3). Inoltre, per comprendere il ruolo dell'inflammosoma nella BPCO, abbiamo stimolato le PBMC con attivatori dell'inflammosoma NLRP3 o AIM2. Il solo inflammosoma AIM2 era funzionale in quanto la sua attivazione ha portato al rilascio di TGF- β dipendente da IL-1 α attraverso il pathway canonico, caspasi-1 dipendente, e non canonico, caspasi-4 dipendente, da PBMC di pazienti con BPCO esacerbata (Capitolo 4).

Risultati del III anno. Per perseguire lo studio dell'inflammosoma nel polmone, abbiamo usato un modello murino di topi fumatori nell'intento di mimare la BPCO e di confrontarlo con un modello murino di carcinoma polmonare indotto da agenti cancerogeni. L'esposizione al fumo di sigaretta ha aumentato lo spazio alveolare, ha indotto una compromissione del tono bronchiale e un microambiente immunosoppressivo, che non sono stati ripristinati dall'inibizione della caspasi-1. È interessante notare che abbiamo scoperto che l'espressione di IL-1 α e AIM2 era aumentata sia nei topi esposti a fumo che in quelli trattati con cancerogeno (Capitolo 5).

Conclusioni. Sia il fumo che l'inquinamento ambientale possono indurre immunosoppressione e infiammazione polmonare rilasciando citochine IL-1, molto probabilmente attraverso l'attivazione dell'inflammosoma AIM2. Pertanto, sebbene siano necessari altri studi, abbiamo scoperto che i pathway comuni tra BPCO e carcinoma polmonare constano nell'attivazione di AIM2 e il conseguente rilascio di IL-1 α , come dimostrato da modelli preclinici e campioni umani di carcinoma polmonare.

Questi risultati migliorano le conoscenze sulla biologia dell'inflammosoma nella BPCO e nel carcinoma polmonare e suggeriscono un potenziale ruolo cancerogeno di IL-1 α e AIM2 nella BPCO.