



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

Dal diabete una potenziale cura per i tumori: il nuovo ruolo del recettore GLP-1R come checkpoint immunitario

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.**

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 **prolunga 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 Dr.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.**



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

*“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.

Ufficio Stampa Università Statale di Milano

Chiara Vimercati, cell. 331.6599310

Glenda Mereghetti, cell. 334.6217253

Federica Baroni, cell. 334.6561233 – tel. 02.50312567

ufficiostampa@unimi.it