

DOTTORATO DI RICERCA IN BIOLOGIA CELLULARE E DELLO SVILUPPO

Proposta di progetto per Dottorato

Titolo della ricerca:

Studiare il ruolo dell'acetiltransferasi ATAT-1 (alfa-tubulina N-acetiltransferasi 1) nella progressione e aggressività del tumore del polmone

Supervisore(i)/Docente guida (includere E-mail):

Daniela Triscioglio daniela.triscioglio@uniroma1.it

Tutor interno al collegio (includere E-mail):

Cinzia Rinaldo cinzia.rinaldo@uniroma1.it

Struttura(e) ospitante(i):

IBPM-CNR

Summary della ricerca (fino 300 parole max)

Il citoscheletro è una rete complessa e dinamica di microtubuli e filamenti di actina interconnessi, che funzionano in processi complessi come la morfogenesi cellulare, il trasporto intracellulare e la motilità cellulare. La regolazione del citoscheletro avviene tramite diverse modificazioni post-traduzionali delle proteine citoscheletriche, che ne regolano le proprietà e/o le funzioni (ref.1). Tra le modifiche post-traduzionali, è noto che l'acetilazione della tubulina sulla lisina-40 regola diverse funzioni cellulari spesso deregolate nel cancro (ref. 2), come la dinamica dei microtubuli, la migrazione cellulare e l'autofagia. Mentre il ruolo degli enzimi deacetilanti della tubulina è ben studiato nel cancro, il ruolo dell'alfa-tubulina N-acetiltransferasi 1 (ATAT-1), il principale enzima noto per l'acetilato tubulina, rimane ancora sottoesplorato (ref. 3,4). In questa ricerca, abbiamo avanzato l'ipotesi che ATAT-1 possa esercitare un ruolo pro-oncogenico nel cancro del polmone e ci si propone di studiare l'effetto della modulazione di ATAT-1 sui riarrangiamenti del citoscheletro e sulle proprietà delle cellule tumorali associate con l'aggressività del polmone.

I risultati attesi saranno importanti per avere una comprensione più profonda delle attività e delle interazioni molecolari di ATAT1 che sono alla base di processi quali la migrazione cellulare.

Pertinent Publications of the proponent (last 5 years)

As a main Author

1: Triscioglio D and Del Bufalo D. New insights on the role of anti-apoptotic members of Bcl-2 family in melanoma progression and therapy. Drug Discovery Today 2021 doi: 10.1016/j.drudis.2021.01.027

2: Di Martile M, Gabellini C, Desideri M, Matraxia M, Farini V, Valentini E, Carradori S, Ercolani C, Buglioni S, Secci D, Andreazzoli M, Del Bufalo D, Triscioglio D. 2020.

Inhibition of lysine acetyltransferases impairs tumor angiogenesis acting on both endothelial and tumor cells. *J Exp Clin Cancer Res.* 39:103. doi: 10.1186/s13046-020-01604-z.

3: Romanelli A, Stazi G, Fioravanti R, Zwergel C, Di Bello E, Pomella S, Perrone C, Battistelli C, Strippoli R, Tripodi M, Del Bufalo D, Rota R, **Trisciuglio D**, Mai A, Valente S. 2020. Design of first-in-class dual EZH2/HDAC Inhibitor: biochemical activity and biological evaluation in cancer cells. *ACS Med Chem Lett.* 11(5):977-983. doi: 10.1021/acsmchemlett.0c00014 (co-corresponding author)

4: Zwergel C, Fioravanti R, Stazi G, Sarno F, Battistelli C, Romanelli A, Nebbioso A, Mendes E, Paulo A, Strippoli R, Tripodi M, Pechalrieu D, Arimondo PB, De Luca T, Del Bufalo D, **Trisciuglio D**, Altucci L, Valente S, Mai A. 2020. Novel quinoline compounds active in cancer cells through coupled DNA methyltransferase inhibition and degradation. *Cancers* 12(2):447. doi: 10.3390/cancers12020447 (co-corresponding author)

5: Trisciuglio D, Di Martile M, Del Bufalo D. 2018. Emerging Role of Histone Acetyltransferase in Stem Cells and Cancer. *Stem Cells Int.* 2018:8908751. doi: 10.1155/2018/8908751.

6: Iachettini S, Trisciuglio D, Rotili D, Lucidi A, Salvati E, Zizza P, Di Leo L, Del Bufalo D, Ciriolo MR, Leonetti C, Steegborn C, Mai A, Rizzo A, Biroccio A. 2018. Pharmacological activation of SIRT6 triggers lethal autophagy in human cancer cells. *Cell Death Dis.* 9(10):996. doi: 10.1038/s41419-018-1065-0. (co-first author)

7: Di Martile M, Desideri M, Tupone MG, Buglioni S, Antoniani B, Mastroiorio C, Falcioni R, Ferraresi V, Baldini N, Biagini R, Milella M, **Trisciuglio D**, Del Bufalo D. 2018. Histone deacetylase inhibitor ITF2357 leads to apoptosis and enhances doxorubicin cytotoxicity in preclinical models of human sarcoma. *Oncogenesis* 7(2):20. doi: 10.1038/s41389-018-0026-x (co-corresponding author)

8: Trisciuglio D, Tupone MG, Desideri M, Di Martile M, Gabellini C, Buglioni S, Pallocca M, Alessandrini G, D'Aguzzo S, Del Bufalo D. 2017. BCL-XL overexpression promotes tumor progression-associated properties. *Cell Death Dis.* 8(12):3216. doi: 10.1038/s41419-017-0055-y.

9: Di Martile M, Del Bufalo D, **Trisciuglio D**. 2016. The multifaceted role of lysine acetylation in cancer: prognostic biomarker and therapeutic target. *Oncotarget* 7(34):55789-55810. doi: 10.18632/oncotarget.10048.

10: Di Martile M, Desideri M, De Luca T, Gabellini C, Buglioni S, Eramo A, Sette G, Milella M, Rotili D, Mai A, Carradori S, Secci D, De Maria R, Del Bufalo D, **Trisciuglio D**. 2016. Histone acetyltransferase inhibitor CPTH6 preferentially targets lung cancer stem-like cells. *Oncotarget* 7(10):11332-48. doi: 10.18632/oncotarget.7238.

11: Trisciuglio D, Desideri M, Farini V, De Luca T, Di Martile M, Tupone MG, Urbani A, D'Aguzzo S, Del Bufalo D. 2016. Affinity purification-mass spectrometry analysis of bcl-2 interactome identified SLIRP as a novel interacting protein. *Cell Death Dis.* 7(2):e2090. doi: 10.1038/cddis.2015.357.

As a co-author

1: Dattilo R, Mottini C, Camera E, Lamolinara A, Auslander N, Doglioni G, Muscolini M, Tang W, Planque M, Ercolani C, Buglioni S, Manni I, **Trisciuglio D**, Boe A, Grande S, Luciani AM, Iezzi M, Ciliberto G, Ambs S, De Maria R, Fendt SM, Ruppini E, Cardone L. 2020. Pyrvinium pamoate induces death of triple-negative breast cancer stem-like cells and reduces metastases through effects on lipid anabolism. *Cancer Res*: canres.1184.2019. doi:10.1158/0008-5472.CAN-19-1184

2: Di Martile M, Farini V, Consonni FM, **Trisciuglio D**, Desideri M, Valentini E, D'Aguanno S, Tupone MG, Buglioni S, Ercolani C, Gallo E, Amadio B, Terrenato I, Foddai ML, Sica A, Del Bufalo D. 2020. Melanoma-specific bcl-2 promotes a protumoralM2-like phenotype by tumor-associated macrophages. *J Immunother Cancer* 8(1):e000489. doi: 10.1136/jitc-2019-000489.

3: Bellisai C, Sciamanna I, Rovella P, Giovannini D, Baranzini M, Pugliese GM, Zeya Ansari MS, Milite C, Sinibaldi-Vallebona P, Cirilli R, Sbardella G, Pichierri P, **Trisciuglio D**, Lavia P, Serafino A, Spadafora C. 2020. Reverse transcriptase inhibitors promote the remodelling of nuclear architecture and induce autophagy in prostate cancer cells. *Cancer Lett.* 478:133-145. doi: 10.1016/j.canlet.2020.02.029.

4: Tupone MG, D'Aguanno S, Di Martile M, Valentini E, Desideri M, **Trisciuglio D**, Donzelli S, Sacconi A, Buglioni S, Ercolani C, Biagioni A, Fibbi G, Fattore L, Mancini R, Ciliberto G, Blandino G, Del Bufalo D. 2020. microRNA-378a-5p is a novel positive regulator of melanoma progression. *Oncogenesis* 9(2):22. doi: 10.1038/s41389-020-0203-6.

5: Mottini C, Tomihara H, Carrella D, Lamolinara A, Iezzi M, Huang JK, Amoreo CA, Buglioni S, Manni I, Robinson FS, Minelli R, Kang Y, Fleming JB, Kim MP, Bristow CA, **Trisciuglio D**, Iuliano A, Del Bufalo D, Di Bernardo D, Melisi D, Draetta GF, Ciliberto G, Carugo A, Cardone L. 2019. Predictive signatures inform the effective repurposing of decitabine to treat KRAS-dependent pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Res.* 79(21):5612-5625. doi:10.1158/0008-5472.CAN-19-0187.

6: Traversi G, Staid DS, Fiore M, Percario Z, **Trisciuglio D**, Antonioletti R, Morea V, Degrossi F, Cozzi R. 2019. A novel resveratrol derivative induces mitotic arrest, centrosome fragmentation and cancer cell death by inhibiting γ -tubulin. *Cell Div.* 14:3. doi: 10.1186/s13008-019-0046-8.

7: Mocavini I, Pippa S, Licursi V, Paci P, **Trisciuglio D**, Mannironi C, Presutti C, Negri R. 2019. JARID1B expression and its function in DNA damage repair are tightly regulated by miRNAs in breast cancer. *Cancer Sci.* 110(4):1232-1243. doi: 10.1111/cas.13925.

8: D'Aguanno S, Valentini E, Tupone MG, Desideri M, Di Martile M, Spagnuolo M, Buglioni S, Ercolani C, Falcone I, De Dominicis M, Milella M, Rizzo MG, Calabretta B, Cota C, Anichini A, **Trisciuglio D**, Del Bufalo D. 2018. Semaphorin 5A drives melanoma progression: role of Bcl-2, miR-204 and c-Myb. *J Exp Clin Cancer Res.* 37(1):278. doi: 10.1186/s13046-018-0933-x.

9: Loria R, Laquintana V, Bon G, **Trisciuglio D**, Frapolli R, Covello R, Amoreo CA, Ferraresi V, Zoccali C, Novello M, Del Bufalo D, Milella M, Biagini R, D'Incalci M, Falcioni R. 2018. HMGA1/E2F1 axis and NF κ B pathways regulate LPS progression and trabectedin resistance. *Oncogene* 37(45):5926-5938. doi: 10.1038/s41388-018-0394-x.

- 10: Kolinski M, Hess P, Leziy S, Friberg B, Bellucci G, **Trisciuglio D**, Wagner W, Moergel M, Pozzi A, Wiltfang J, Behrens E, Zechner W, Vasak C, Weigl P. 2018. Immediate provisionalization in the esthetic zone: 1-year interim results from a prospective single-cohort multicenter study evaluating 3.0-mm-diameter tapered implants. *Clin Oral Investig*. 22(6):2299-2308. doi:10.1007/s00784-017-2329-2.
- 11: Ferrara M, Sessa G, Fiore M, Bernard F, Asteriti IA, Cundari E, Colotti G, Ferla S, Desideri M, Buglioni S, **Trisciuglio D**, Del Bufalo D, Brancale A, Degrossi F. 2018. Small molecules targeted to the microtubule-Hec1 interaction inhibit cancer cell growth through microtubule stabilization. *Oncogene* 37(2):231-240. doi: 10.1038/onc.2017.320.
- 12: Noto A, De Vitis C, Pisanu ME, Roscilli G, Ricci G, Catizone A, Sorrentino G, Chianese G, Tagliatela-Scafati O, **Trisciuglio D**, Del Bufalo D, Di Martile M, Di Napoli A, Ruco L, Costantini S, Jakopin Z, Budillon A, Melino G, Del Sal G, Ciliberto G, Mancini R. 2017. Stearoyl-CoA-desaturase 1 regulates lung cancer stemness via stabilization and nuclear localization of YAP/TAZ. *Oncogene*. 36(32):4671-4672. doi: 10.1038/onc.2017.212.
- 13: Fianco G, Mongiardi MP, Levi A, De Luca T, Desideri M, **Trisciuglio D**, Del Bufalo D, Cinà I, Di Benedetto A, Mottolese M, Gentile A, Centonze D, Ferrè F, Barilà D. 2017. Caspase-8 contributes to angiogenesis and chemotherapy resistance in glioblastoma. *Elife*. 6:e22593. doi: 10.7554/eLife.22593.
- 14: Palanisamy SK, **Trisciuglio D**, Zwergel C, Del Bufalo D, Mai A. Metabolite profiling of ascidian *Styela plicata* using LC-MS with multivariate statistical analysis and their antitumor activity. 2017. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 32(1):614-623. doi: 10.1080/14756366.2016.1266344.
- 15: Gabellini C, **Trisciuglio D**, Del Bufalo D. 2017. Non-canonical roles of Bcl-2 and Bcl-xL proteins: relevance of BH4 domain. *Carcinogenesis* 38(6):579-587. doi: 10.1093/carcin/bgx016.
- 16: Garufi A, Trisciuglio D, Cirone M, D'Orazi G. 2016. ZnCl₂ sustains the adriamycin-induced cell death inhibited by high glucose. *Cell Death Dis*. 7(6):e2280. doi: 10.1038/cddis.2016.178.
- 17: Pistritto G, Trisciuglio D, Ceci C, Garufi A, D'Orazi G. 2016. Apoptosis as anticancer mechanism: function and dysfunction of its modulators and targeted therapeutic strategies. *Aging*; 8(4):603-19. doi:10.18632/aging.100934.
- 18: Garibaldi F, Falcone E, Trisciuglio D, Colombo T, Lisek K, Walerych D, Del Sal G, Paci P, Bossi G, Piaggio G, Gurtner A. 2016. Mutant p53 inhibits miRNA biogenesis by interfering with the microprocessor complex. *Oncogene* 35(29):3760-70. doi: 10.1038/onc.2016.51.
- 19: Klionsky DJ, Abdelmohsen K, Abe A, et al. 2016. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition). *Autophagy* 12(1):1-222. doi: 10.1080/15548627.2015.1100356.
- 20: Valente S, Mellini P, Spallotta F, Carafa V, Nebbioso A, Polletta L, Carnevale I, Saladini

S, **Trisciuglio D**, Gabellini C, Tardugno M, Zwergel C, Cencioni C, Atlante S, Moniot S, Steegborn C, Budriesi R, Tafani M, Del Bufalo D, Altucci L, Gaetano C, Mai A. 2016. 1,4-Dihydropyridines active on the SIRT1/AMPK pathway ameliorate skin repair and mitochondrial function and exhibit inhibition of proliferation in cancer cells. *J Med Chem.* 59(4):1471-91. doi:10.1021/acs.jmedchem.5b01117.

21: De Luca T, Pelosi A, **Trisciuglio D**, D'Aguanno S, Desideri M, Farini V, DiMartile M, Bellei B, Tupone MG, Candiloro A, Regazzo G, Rizzo MG, Del Bufalo D. 2016. miR-211 and MITF modulation by Bcl-2 protein in melanoma cells. *Mol Carcinog.* 55(12):2304-2312. doi:10.1002/mc.22437.

References (other citations, if appropriate)

1. Westermann S, Weber K. Post-translational modifications regulate microtubule function. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003;4:938-47. doi:10.1038/nrm1260
2. Li L, Yang XJ. Tubulin acetylation: responsible enzymes, biological functions and human diseases. *Cell Mol Life Sci.* 2015 Nov;72(22):4237-55. doi:10.1007/s00018-015-2000-5
3. Akella JS, Wloga D, Kim J, Starostina NG, Lyons-Abbott S, Morrissette NS, et al. MEC-17 is an alpha-tubulin acetyltransferase. *Nature* 2010;467:218-22. doi:10.1038/nature09324.
4. Friedmann DR, Aguilar A, Fan J, Nachury MV, Marmorstein R. Structure of the α -tubulin acetyltransferase, α TAT1, and implications for tubulin-specific acetylation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)* 2012;109:19655-60. doi:10.1073/pnas.1209357109

