Dipartimento di Farmacia
Dipartimento di Eccellenza
2018-2022 2023-2027
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II

PROPOSTA PROGETTUALE
DOTTORATO IN SCIENZA DEL FARMACO

CICLO XLII

Tutor: Prof.ssa Floriana Volpicelli

Co-tutor: Dr.ssa Luisa Speranza

TITOLO DEL PROGETTO Targeting FPR2 con MR-39 per il controllo della progressione e del microambiente immunitario del glioblastoma.

Descrizione del progetto (max 300 parole**)**

Il glioblastoma (GBM) rappresenta il tumore cerebrale primitivo più aggressivo e letale dell'adulto. La sua elevata eterogeneità e la marcata resistenza terapeutica contribuiscono a una prognosi ancora estremamente infausta[1]. Un elemento chiave dell'aggressività del GBM è la continua interazione tra cellule tumorali e microambiente cerebrale, che sostiene plasticità fenotipica, rimodellamento metabolico, evasione immunitaria e resistenza ai trattamenti[2]. Di conseguenza, l'identificazione di nuovi bersagli in grado di modulare entrambi i compartimenti rappresenta una priorità della ricerca neuro-oncologica.
Recenti risultati del nostro gruppo hanno dimostrato che l'attivazione selettiva del recettore Formyl Peptide Receptor 2 (FPR2) mediante l'agonista MR-39 esercita una significativa attività antitumorale in linee cellulari di GBM, inibendo proliferazione, invasione, angiogenesi, adattamento all'ipossia e programmi pro-infiammatori[3]. Inoltre, l'analisi trascrittomica (RNA-seq) ha evidenziato una significativa modulazione di pathway coinvolti in staminalità, metabolismo e risposta immuno-infiammatoria, suggerendo un ruolo di FPR2 nel controllo della plasticità fenotipica e dell'aggressività tumorale. In parallelo, MR-39 ha mostrato una marcata attività anti-infiammatoria in cellule microgliali[4], in modelli murini di malattie neurodegenerative[5] e del neurosviluppo[6], indicando che l'attivazione di FPR2 possa influenzare non solo le cellule tumorali, ma anche le componenti immunitarie del microambiente del GBM.
Sulla base di questo razionale, il progetto si propone di definire il ruolo di FPR2 nei meccanismi di adattamento e resistenza del GBM, valutando gli effetti di MR-39 su:

1. la staminalità delle glioblastoma stem-like cells (GSCs), principali responsabili di recidiva e refrattarietà terapeutica;
2. la riprogrammazione metabolica, l'autofagia e la mitofagia, processi cruciali per la sopravvivenza cellulare in condizioni di stress;
3. la comunicazione bidirezionale tra cellule tumorali, microglia e macrofagi associati al tumore.

Dipartimento di Farmacia
Via Domenico Montesano, 49 • 80131 Napoli, Italia
angelo.izzo@unina.it • + 39 081678658
www.farmacia.unina.it

L'approccio integrato proposto consentirà di chiarire il ruolo di FPR2 come regolatore della plasticità del GBM e fornirà nuove basi meccanicistiche per lo sviluppo di strategie terapeutiche innovative ad elevato potenziale traslazionale.

BIBLIOGRAFIA

[1]Singh, S., Dey, D., Barik, D., Mohapatra, I., Kim, S., Sharma, M., Prasad, S., Wang, P., Singh, A., & Singh, G. (2025). Glioblastoma at the crossroads: current understanding and future therapeutic horizons. *Signal transduction and targeted therapy*, *10*(1), 213. https://doi.org/10.1038/s41392-025-02299-4.

[2]Quail DF, Joyce JA. The Microenvironmental Landscape of Brain Tumors. Cancer Cell. 2017 Mar 13;31(3):326-341. doi: 10.1016/j.ccell.2017.02.009. PMID: 28292436; PMCID: PMC5424263.

[3]Ferraro, M. G., Bocchetti, M., Affinito, M., Giuseppe, E., Dalim Filiz, K., Speranza, L., Lacivita, E., Leopoldo, M., Crispino, M., Ceccarelli, A., Perrone-Capano, C., Miniaci, M. C., Caraglia, M., & Volpicelli, F. (2026). Formyl peptide receptor 2 activation by MR-39 inhibits glioblastoma cell proliferation and invasiveness through suppression of multiple oncogenic pathways. *Journal of translational medicine*, *24*(1), 342. https://doi.org/10.1186/s12967-026-07781-3.

[4]Tylek, K., Trojan, E., Leśkiewicz, M., Regulska, M., Bryniarska, N., Curzytek, K., Lacivita, E., Leopoldo, M., & Basta-Kaim, A. (2021). Time-Dependent Protective and Pro-Resolving Effects of FPR2 Agonists on Lipopolysaccharide-Exposed Microglia Cells Involve Inhibition of NF-κB and MAPKs Pathways. *Cells*, *10*(9), 2373. https://doi.org/10.3390/cells10092373.

[5]Trojan E, Tylek K, Schröder N, Kahl I, Brandenburg LO, Mastromarino M, Leopoldo M, Basta-Kaim A, Lacivita E. The N-Formyl Peptide Receptor 2 (FPR2) Agonist MR-39 Improves Ex Vivo and In Vivo Amyloid Beta (1-42)-Induced Neuroinflammation in Mouse Models of Alzheimer's Disease. Mol Neurobiol. 2021 Dec;58(12):6203-6221. doi: 10.1007/s12035-021-02543-2. Epub 2021 Sep 1. PMID: 34468933; PMCID: PMC8639560.

[6]Cristiano C, Volpicelli F, Crispino M, Lacivita E, Russo R, Leopoldo M, Calignano A, Perrone-Capano C. Behavioral, Anti-Inflammatory, and Neuroprotective Effects of a Novel FPR2 Agonist in Two Mouse Models of Autism. Pharmaceuticals (Basel). 2022 Jan 28;15(2):161. doi: 10.3390/ph15020161. PMID: 35215274; PMCID: PMC8875614.

PROJECT PROPOSAL
DOCTORATE IN PHARMACEUTICAL SCIENCES
CYCLE XLII

Tutor: Prof.ssa Floriana Volpicelli

Co-tutor: Dr.ssa Luisa Speranza

PROJECT TITLE Targeting FPR2 with MR-39 to control Glioblastoma progression and the tumor immune microenvironment

Project description (max 300 words**)**
Glioblastoma (GBM) is the most aggressive and lethal primary brain tumor in adults. Its remarkable heterogeneity and pronounced therapeutic resistance contribute to an extremely poor prognosis that remains largely unchanged despite advances in treatment strategies[1]. A key determinant of GBM aggressiveness is the continuous interaction between tumor cells and the brain microenvironment, which promotes phenotypic plasticity, metabolic remodeling, immune evasion, and treatment resistance[2]. Consequently, the identification of novel targets that can modulate both compartments represents a major priority in neuro-oncology research.
Recent findings from our group have demonstrated that the selective activation of the Formyl Peptide Receptor 2 (FPR2) by the agonist MR-39 exerts significant antitumor activity in GBM cell lines, inhibiting proliferation, invasion, angiogenesis, adaptation to hypoxia, and pro-inflammatory programs[3]. Furthermore, transcriptomic (RNA-seq) analysis revealed a profound modulation of pathways involved in stemness, metabolism, and immune-inflammatory responses, suggesting a role for FPR2 in controlling phenotypic plasticity and tumor aggressiveness. In parallel, MR-39 has shown a marked anti-inflammatory activity in microglial cells[4], as well as in murine models of neurodegenerative diseases[5] and neurodevelopmental disorders[6], indicating that FPR2 activation may influence not only tumor cells but also the immune components of the GBM microenvironment.
Based on this rationale, the proposed project aims to define the role of FPR2 in GBM adaptation and resistance mechanisms by evaluating the effects of MR-39 on:

1. the stemness of glioblastoma stem-like cells (GSCs), which are primarily responsible for tumor recurrence and therapeutic resistance;
2. metabolic reprogramming, autophagy, and mitophagy, key processes supporting cellular survival under stress conditions;
3. the bidirectional communication between tumor cells, microglia, and tumor-associated macrophages.

The proposed integrated approach will provide new insights into FPR2's role as a regulator of GBM plasticity and establish a novel mechanistic basis for developing innovative therapeutic strategies with high translational potential.

REFERENCES

[1]Singh, S., Dey, D., Barik, D., Mohapatra, I., Kim, S., Sharma, M., Prasad, S., Wang, P., Singh, A., & Singh, G. (2025). Glioblastoma at the crossroads: current understanding and future therapeutic horizons. *Signal transduction and targeted therapy*, *10*(1), 213. https://doi.org/10.1038/s41392-025-02299-4.

[2]Quail DF, Joyce JA. The Microenvironmental Landscape of Brain Tumors. Cancer Cell. 2017 Mar 13;31(3):326-341. doi: 10.1016/j.ccell.2017.02.009. PMID: 28292436; PMCID: PMC5424263.

[3]Ferraro, M. G., Bocchetti, M., Affinito, M., Giuseppe, E., Dalim Filiz, K., Speranza, L., Lacivita, E., Leopoldo, M., Crispino, M., Ceccarelli, A., Perrone-Capano, C., Miniaci, M. C., Caraglia, M., & Volpicelli, F. (2026). Formyl peptide receptor 2 activation by MR-39 inhibits glioblastoma cell proliferation and invasiveness through suppression of multiple oncogenic pathways. *Journal of translational medicine*, *24*(1), 342. https://doi.org/10.1186/s12967-026-07781-3.

[4]Tylek, K., Trojan, E., Leśkiewicz, M., Regulska, M., Bryniarska, N., Curzytek, K., Lacivita, E., Leopoldo, M., & Basta-Kaim, A. (2021). Time-Dependent Protective and Pro-Resolving Effects of FPR2 Agonists on Lipopolysaccharide-Exposed Microglia Cells Involve Inhibition of NF-κB and MAPKs Pathways. *Cells*, *10*(9), 2373. https://doi.org/10.3390/cells10092373.

[5]Trojan E, Tylek K, Schröder N, Kahl I, Brandenburg LO, Mastromarino M, Leopoldo M, Basta-Kaim A, Lacivita E. The N-Formyl Peptide Receptor 2 (FPR2) Agonist MR-39 Improves Ex Vivo and In Vivo Amyloid Beta (1-42)-Induced Neuroinflammation in Mouse Models of Alzheimer's Disease. Mol Neurobiol. 2021 Dec;58(12):6203-6221. doi: 10.1007/s12035-021-02543-2. Epub 2021 Sep 1. PMID: 34468933; PMCID: PMC8639560.

[6]Cristiano C, Volpicelli F, Crispino M, Lacivita E, Russo R, Leopoldo M, Calignano A, Perrone-Capano C. Behavioral, Anti-Inflammatory, and Neuroprotective Effects of a Novel FPR2 Agonist in Two Mouse Models of Autism. Pharmaceuticals (Basel). 2022 Jan 28;15(2):161. doi: 10.3390/ph15020161. PMID: 35215274; PMCID: PMC8875614.