

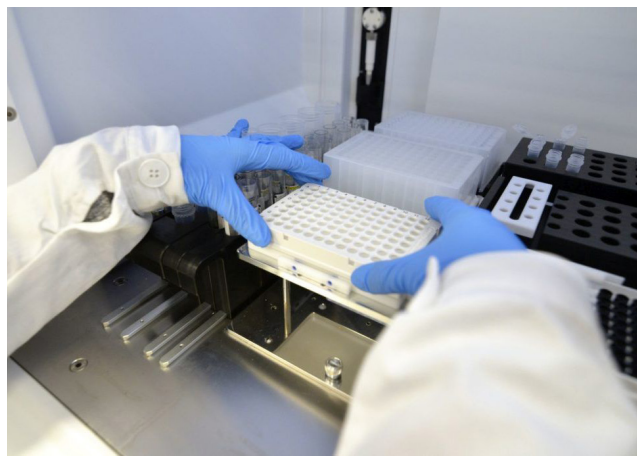
NUOVO APPROCCIO TERAPEUTICO

Armare il sistema immunitario per combattere i tumori del sangue

Un gruppo di ricercatori dell'IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano – coordinati da Giulia Casorati, responsabile dell'Unità di Immunologia sperimentale dell'istituto – hanno identificato un nuovo approccio terapeutico per trattare i tumori del sangue, ingegnerizzando in laboratorio specifiche cellule immunitarie prelevate da donatori sani. Si tratta di linfociti T geneticamente modificati con un recettore, chiamato TCR, in grado di riconoscere la molecola CD1c, presente sulla superficie cellulare e associata a un particolare antigene lipidico (mLPA), sovra-espresso nelle cellule maligne.

La novità dello studio è racchiusa nel complesso formato da CD1c con mLPA, una sorta di meccanismo chiave-serratura, identico in tutti gli individui: il TCR identificato è quindi “universale”, cioè in grado di riconoscere le cellule tumorali di ogni paziente, senza barriere di istocompatibilità tra donatore e ricevente.

I risultati ottenuti – per ora solo su modelli sperimentali di leucemia acuta – mostrano come i linfociti T modificati per esprimere il TCR universale ritardano significativamente la progressione della malattia, senza aggredire i tessuti sani dell'ospite. Lo studio, pubblicato oggi su *Nature Communications*, è stato possibile grazie ai finanziamenti della Fondazione AIRC per la ricerca sul cancro, del World Cancer Research e della Leukemia Lymphoma Society. Le leucemie acute rappresentano un gruppo eterogeneo di tumori del sangue causati dalla proliferazione incontrollata delle cellule staminali ematopoietiche e possono colpire sia bambini che adulti. Il tasso di recidiva delle malattie rimane ancora molto elevato nelle forme leucemiche più aggressive imponendo la ricerca di terapie più efficaci delle attuali. La frontiera più avanzata nella ricerca in questo campo è rappre-



sentata dall'immunoterapia cellulare, che consiste nell'infondere i pazienti con linfociti T (precedentemente prelevati da un donatore sano), modificati geneticamente in laboratorio con un recettore TCR, in grado di riconoscere gli antigeni tumorali espressi dalle molecole HLA presenti sulla superficie cellulare.

“Il limite di questa strategia è dato dal fatto che le molecole HLA sono estremamente polimorfiche, diverse da individuo a individuo, pertanto si dovrebbe disporre di tanti TCR diversi da utilizzare a seconda del tipo di HLA espresso dal paziente. La situazione ottimale sarebbe quella di disporre di un TCR “universale” che riconosca tutte le cellule tumorali indipendentemente dalla barriera HLA, pronto per l'uso”, spiega Michela Consonni, prima autrice dello studio.

I ricercatori del San Raffaele hanno però trovato una possibile strategia alternativa: hanno modificato in laboratorio i linfociti T umani in modo che possano riconoscere proprio l'antigene lipidico mLPA presentato sulla superficie cellulare dalle molecole CD1c, identiche in tutti gli individui.

“Ingegnerizzare i linfociti T con questo recettore ha notevoli vantaggi: il primo è correlato all'universalità di questo approccio terapeutico che permette di colpire tutti i tumori del sangue che esprimono la molecola CD1c. Il secondo è legato al fatto che la molecola CD1c è espressa esclusivamente

da cellule di origine ematopoietica, pertanto non c'è il rischio di indirizzare i linfociti – armati col TCR specifico per il lipide mLPA – contro i tessuti sani del paziente, causando Graft-versus-Host Disease”, specifica Giulia Casorati, coordinatrice dello studio. “Il terzo aspetto non meno importante, è legato al fatto che dal punto di vista metabolico, mLPA è necessario per far crescere la cellula tumorale: le cellule sane, quindi, ne esprimono molto meno e non vengono così attaccate ed eliminate dai linfociti T ingegnerizzati”.

Dopo aver modificato e potenziato in laboratorio le cellule del sistema immunitario, il gruppo di ricerca del San Raffaele ha testato la loro efficacia su modelli sperimentali di leucemia acuta, mostrando come fossero in grado di ritardare la progressione della malattia e di inibire la crescita del tumore.

Lo studio esplora una strategia mai descritta precedentemente: grazie a questo approccio, infatti, ci potrebbe essere la possibilità in futuro di trattare tutti i pazienti con leucemia che esprimono le molecole target CD1c. “Ora stiamo approfondendo alcuni aspetti importanti che miglioreranno la sicurezza e l'efficacia di questa tecnica. Speriamo di essere in grado di definire una nuova strategia immunoterapeutica alternativa che possa andare a complementare quelle già esistenti, per ampliare le opzioni da offrire ai pazienti che vanno incontro a recidive”, conclude Casorati.

CREATO UN RIVESTIMENTO PER TUBI ENDOTRACHEALI

Peptidi riducono infiammazione batterica da intubazione

Nei laboratori del Children's Hospital di Philadelphia (CHOP) i ricercatori hanno creato un rivestimento che può essere applicato ai tubi endotracheali e rilasciare peptidi antimicrobici che prendono di mira i batteri infettivi in modo specifico e selettivo. I risultati sono stati pubblicati di recente sulla rivista *The Laryngoscope*. Questa innovazione potrebbe rivelarsi rivoluzionaria per ridurre l'infiammazione batterica delle vie aeree superiori durante l'intubazione, infiammazione che spesso si tramuta in cronica portando ad una condizione chiamata “stenosi sottoglottica”, ovvero il restringimento delle vie aeree dovuto a un accumulo di tessuto cicatriziale. Riccardo Gottardi, Principal Investigator della Fondazione Ri.MED dal 2010 e, con doppia affiliazione, Assistant Professor di Pediatria e Responsabile del Laboratorio di Bioingegneria e Biomateriali al CHOP dal 2019, è autore senior dello studio, che spiega in questi termini: “Abbiamo creato un nuovo dispositivo per modulare il microbioma delle vie aeree superiori, che potrebbe aiutare a prevenire la stenosi sottoglottica e altre malattie delle vie aeree”. “Non solo questa tecnologia funziona nei pazienti cronicamente intubati – spiega Gottardi – ma è anche veloce e facile da produrre e potrebbe essere facilmente modulata per colpire qualsiasi batterio target”. Recenti studi hanno dimostrato che il microbioma endotracheale dei pazienti intubati con stenosi sottoglottica è sbilanciato. Tuttavia, affrontare la crescita eccessiva di alcuni batteri con antibiotici convenzionali non è ideale, poiché il loro uso può interrompere l'equilibrio tra batteri “buoni” e “cattivi”, causando resistenza antimicrobica.

Per ovviare a tale problema, nello studio viene sperimentato l'uso di peptidi



antimicrobici, piccole molecole che destabilizzano le membrane batteriche, provocando la disgregazione e la morte delle cellule batteriche. Questo meccanismo d'azione consente ai peptidi antimicrobici di colpire batteri specifici, scongiurando la resistenza antimicrobica. Il team di ricerca ha verificato con successo la possibilità di incorporare i peptidi antimicrobici in tubi rivestiti di polimeri per inibire la crescita batterica e modulare il microbioma delle vie aeree superiori. “Questo studio mostra che è possibile creare un tubo endotracheale a rilascio di farmaco per prevenire le complicanze delle vie aeree, e apre le porte a ricerche future sulla stenosi laringotracheale”, ha affermato Ian N. Jacobs, Direttore medico del Center for Pediatric Airway Disorders presso il CHOP e Coautore dello studio guidato da Matthew Aronson, primo autore e dottorando Laboratorio di Bioingegneria e Biomateriali. Lo studio è stato supportato dalla Fondazione Ri.MED, dal Children's Hospital of Philadelphia Research Institute, dal CHOP Frontier Program in Airway Disorders e dalla National Science Foundation Graduate Research Fellowship, dimostrando concretamente come la creazione di un solido network di collaborazioni scientifiche rappresenti una strategia vincente per integrare competenze complementari a progetti di ricerca traslazionale congiunti, aumentandone

la massa critica e le potenzialità di successo. Un valore aggiunto considerato strategico dalla Fondazione Ri.MED, che negli anni ha avviato oltre una trentina di accordi per lo sviluppo e la valorizzazione dell'innovazione tecnologica, la promozione dell'attività di ricerca e la condivisione di laboratori e risorse con enti europei e statunitensi, in primis con i partner fondatori (Università di Pittsburgh, UPMC e CNR) e con l'IRCCS ISMETT di Palermo. A beneficio dei pazienti italiani e non solo. Traslationalità e sostenibilità della ricerca, una sfida che si gioca sulla capacità di tradurre velocemente i risultati scientifici in applicazioni cliniche. Queste le core competencies della Fondazione Ri.MED, nata dalla partnership internazionale fra Governo Italiano, Regione Siciliana, CNR, University of Pittsburgh e UPMC. I programmi di ricerca Ri.MED sono focalizzati sulle applicazioni terapeutiche: l'obiettivo è creare valore per il paziente. Ri.MED possiede un portfolio progetti diversificato, con decine di brevetti e obiettivi di sviluppo nell'ottica bench to bedside, resi possibili anche grazie all'integrazione strategica con l'IRCCS ISMETT. Le aree terapeutiche su cui è focalizzata la ricerca di Ri.MED sono cancro, con particolare attenzione all'immunoterapia, insufficienza d'organo, che include trapianto di organi e medicina rigenerativa, patologie legate all'invecchiamento, sviluppo vaccini e neuroscienze. La realizzazione in Sicilia del Centro per le Biotecnologie e la Ricerca Biomedica, un hub per la ricerca e la salute, offrirà forte impulso socio-economico a tutto il Mezzogiorno, trattenendo nel nostro Paese i migliori scienziati italiani e creando centinaia di posti di lavoro, oltre all'indotto che il CBRB contribuirà a generare.