

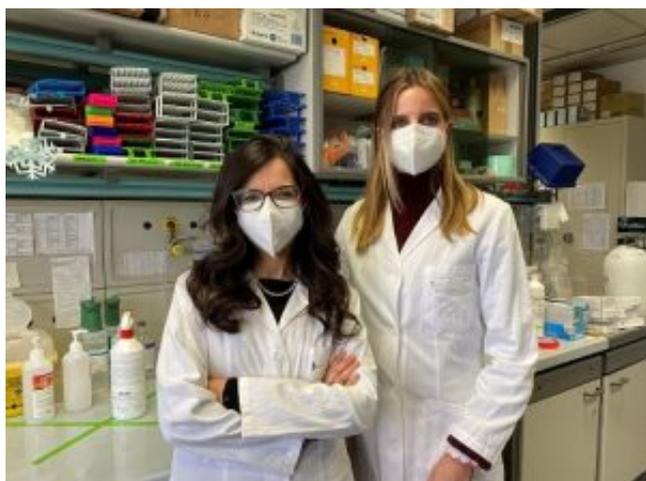


Secondo una ricerca del San Raffaele, lo strato di zuccheri che circonda la superficie delle cellule tumorali gioca un ruolo fondamentale nel nasconderle e difenderle dal sistema immunitario. Un derivato del glucosio impedisce la formazione di questa barriera e potenzia l'efficacia della terapia con linfociti CAR-T



Milano, 20 gennaio 2022 - Le cellule tumorali aumentano la sintesi degli zuccheri, che una volta esposti in superficie creano uno scudo capace di ostacolare il lavoro del sistema immunitario. Secondo uno studio pubblicato oggi su *Science Translational Medicine*, la formazione dello scudo zuccherino potrebbe spiegare, almeno in parte, la ridotta efficacia nei tumori solidi delle terapie CAR-T, che faticano a riconoscere le cellule tumorali e ad attivare una risposta efficace.

I ricercatori hanno anche descritto un modo per bloccare la formazione dello scudo, sfruttando una molecola già sperimentata nei pazienti per altre indicazioni, e hanno così ottenuto un aumento di efficacia della terapia CAR-T in diversi modelli animali. Questi risultati aprono la strada alle sperimentazioni cliniche dell'approccio in molteplici tumori solidi.



Monica Casucci e Beatrice Greco

Lo studio è stato coordinato da Monica Casucci, responsabile dell'Unità Immunoterapie Innovative dell'IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano, ed è stato condotto da Beatrice Greco durante il suo percorso di dottorato, da poco concluso presso l'Università Vita-Salute San Raffaele.

La ricerca è stata possibile grazie a fondi ottenuti dal Ministero della Salute e coordinati da Alleanza Contro il Cancro, da Fondazione AIRC per la Ricerca sul Cancro e dal progetto europeo Horizon2020 EURE-CART.

Lo scudo zuccherino protegge il cancro dal sistema immunitario

Le cellule tumorali sono spesso caratterizzate da un'attivazione anomala e disfunzionale di meccanismi che si possono trovare - opportunamente regolati - anche nelle cellule sane. Tra questi c'è la cosiddetta glicosilazione, che consiste nell'aggiunta di catene di zuccheri alla struttura delle proteine. Queste catene influenzano la funzione delle proteine e la loro capacità di interazione con altre molecole.

La maggior parte dei tumori altera la regolazione del processo di glicosilazione a proprio vantaggio, modificando così la composizione dello strato zuccherino che ricopre le cellule cancerose. Le conseguenze di questa alterazione sono molteplici, ma finora pochissimo si sapeva dei suoi effetti sull'efficacia delle terapie CAR-T, specialmente nei tumori solidi.

“L'aspetto più rilevante della scoperta è che la glicosilazione delle cellule tumorali ostacola l'azione dei linfociti CAR-T attraverso diversi meccanismi attivi contemporaneamente - spiega Beatrice Greco, prima

autrice dell'articolo - Questa è anche un'ottima notizia: significa che ridurre la formazione di questa barriera, bloccando il processo di glicosilazione, può indebolire il tumore su più livelli”.

In particolare, i ricercatori del San Raffaele hanno descritto due funzioni chiave di questo scudo: se da un lato impedisce ai linfociti T di riconoscere correttamente il tumore - perché “nasconde” i recettori in base ai quali il tumore viene identificato come una minaccia - dall'altro promuove l'azione dei check-point immunitari, proteine di superficie del tumore stesso che frenano l'azione dei linfociti (gli stessi su cui agiscono le immunoterapie farmacologiche più diffuse, i cosiddetti inibitori dei check-point immunitari).

Bloccare il processo di glicosilazione aumenta l'efficacia delle terapie CAR-T

Per impedire al tumore di formare lo scudo protettivo, il gruppo coordinato da Monica Casucci ha pensato di ingannarlo nutrendolo con uno zucchero modificato chiamato 2DG. Si tratta di un derivato sintetico del glucosio che viene assorbito dalle cellule cancerose in quantità molto maggiori rispetto alle cellule sane, per via del loro metabolismo accelerato. Una volta accumulato nel tumore, il 2DG viene usato nei processi di glicosilazione ottenendo però un risultato molto diverso: le catene di zuccheri così prodotte sono molto più corte e lo scudo zuccherino ne risulta indebolito.

Per testare l'efficacia di questo approccio, i ricercatori hanno somministrato 2DG in aggiunta a una terapia CAR-T in animali di laboratorio con tumori solidi, tra cui carcinomi di pancreas, vescica e ovaio. Il risultato è stato un netto potenziamento dell'attività antitumorale delle CAR-T, che riescono meglio a controllare la malattia nel breve e lungo termine.

“Gli esperimenti condotti fin qui in laboratorio ci dicono che combinare lo zucchero sintetico 2DG alla somministrazione di CAR-T migliora l'efficacia antitumorale indipendentemente dalla specificità dei CAR-T e dal tipo di tumore. Ciò dimostra l'importanza della glicosilazione per le cellule tumorali e suggerisce le potenzialità terapeutiche di interferire con questo processo”, afferma Monica Casucci, che ha coordinato la ricerca.

“Il fatto che 2DG sia già stato testato negli esseri umani mostrando un buon profilo di sicurezza promette di accelerare l'avvio delle prime sperimentazioni cliniche in abbinamento alle terapie CAR-T. Questo approccio potrebbe fare la differenza soprattutto nei tumori solidi, in cui i risultati di efficacia delle CAR-T sono stati finora insoddisfacenti”, conclude Casucci.