



La collaborazione tra due gruppi di ricercatori del San Raffaele di Milano ha anche dimostrato l'efficacia di un farmaco sperimentale nel bloccare l'azione di silenziamento. La scoperta potrebbe aprire la strada a nuovi approcci nel trattamento delle recidive post trapianto della leucemia mieloide acuta



Milano, 8 marzo 2022 - In quasi la metà dei casi di recidiva dopo trapianto di midollo osseo, ciò che permette alle cellule della leucemia mieloide acuta di sfuggire al controllo immunitario non è una mutazione nella loro sequenza di DNA, ma una cosiddetta modifica epigenetica: il DNA che codifica per le proteine HLA - le proteine che rendono il tumore riconoscibile ai linfociti del donatore - viene momentaneamente "impacchettato" e nascosto.

I ricercatori dell'Ospedale San Raffaele hanno ora scoperto come invertire il processo, forzando le cellule leucemiche a mostrare le loro proteine HLA e rendersi così nuovamente vulnerabili all'azione antitumorale del trapianto. Per farlo, hanno utilizzato una molecola già in fase di sperimentazione avanzata negli esseri umani per altre indicazioni terapeutiche e quindi già sperimentata clinicamente per sicurezza e tollerabilità.



Raffaella Di Micco e Luca Vago

L'approccio - descritto in un [articolo pubblicato sulla prestigiosa *Cancer Discovery*](#), la rivista dell'American Association for Cancer Research - ha ottenuto ottimi risultati di efficacia in cellule in coltura e in animali di laboratorio, in cui è stato possibile riprodurre almeno in parte la malattia umana, e promette un rapido ingresso in clinica.

La ricerca è stata coordinata da Luca Vago - professore associato di Ematologia dell'Università Vita-Salute San Raffaele e group leader della Divisione di Immunologia, Trapianti e Malattie Infettive di Ospedale San Raffaele - e Raffaella di Micco - group leader dell'Istituto San Raffaele Telethon per la Terapia Genica di Milano e New York Stem Cell Foundation Robertson Investigator - ed è stata possibile grazie al sostegno di Fondazione AIRC per la Ricerca sul Cancro.

Leucemia mieloide acuta: la sfida delle recidive

La leucemia mieloide acuta è un tumore del sangue a sviluppo molto rapido che origina nelle cellule staminali presenti nel midollo osseo. È una patologia estremamente aggressiva che colpisce con maggior probabilità gli uomini sopra i 60 anni, sebbene possa insorgere anche nei bambini.

A oggi la terapia più efficace per molti pazienti con leucemia mieloide acuta è il trapianto di midollo da donatore. L'attività antitumorale del trapianto è dovuta alla parziale incompatibilità tra il sistema immunitario del donatore e le cellule del paziente, di cui fanno parte anche le cellule tumorali. Questa reciproca incompatibilità è legata alla presenza, sulla superficie delle cellule tumorali, di una diversa classe di proteine, chiamate HLA. Tale diversità facilita il lavoro dei linfociti del donatore nel riconoscere

il tumore come un elemento estraneo, da attaccare ed eliminare.

“Purtroppo però, in circa la metà dei pazienti con leucemia mieloide acuta sottoposti a trapianto di midollo da donatore, il tumore si ripresenta a distanza di tempo e questa volta non è più riconoscibile dai linfociti trapiantati: le proteine HLA normalmente presenti sulla superficie delle cellule leucemiche sono state infatti nascoste per sfuggire al sistema immunitario - spiega Luca Vago - Studiare questi meccanismi di evasione e trovare strategie efficaci per ostacolarli è uno dei nostri obiettivi di ricerca”.

Il meccanismo epigenetico che spiega la metà circa delle recidive post trapianto

Già in uno studio precedente, pubblicato nel 2019 su Nature Medicine, il gruppo diretto da Luca Vago - in collaborazione con il professor Fabio Ciceri e la professoressa Chiara Bonini - aveva scoperto che nel 40% dei casi di recidiva post trapianto, la scomparsa delle proteine HLA non può essere spiegata da mutazioni genetiche nel DNA del tumore.

Nei tre anni successivi alla scoperta, il team di ricerca del prof. Vago ha unito le forze con il gruppo di Raffaella Di Micco, esperta delle modificazioni non genetiche che regolano il comportamento delle cellule del sangue, e insieme hanno identificato il preciso meccanismo epigenetico responsabile della scomparsa delle proteine HLA e il modo per invertirlo, rendendo la leucemia di nuovo riconoscibile dal sistema immunitario.

“La ricerca ha sempre più bisogno di mettere a sistema competenze ed expertise diverse, perché solo un approccio multidisciplinare permette di ridurre la complessità biologica e trovare risposte efficaci ai bisogni clinici dei pazienti - afferma Raffaella Di Micco, co-coordinatrice dello studio pubblicato oggi su Cancer Discovery - Il nostro lavoro nasce proprio da un progetto pilota promosso dal nostro istituto per mettere insieme competenze di ricerca di base e clinica. Attraverso un lavoro di squadra che ha utilizzato le più innovative tecnologie per lo studio di genoma ed epigenoma, e che ha coinvolto anche un gruppo di bioinformatici del San Raffaele, abbiamo identificato il complesso proteico grazie a cui le cellule tumorali nascondono le loro proteine HLA: un noto silenziatore di geni chiamato PRC2.”

PRC2 agisce “nascondendo” la porzione di DNA che corrisponde a un gene e rendendo così impossibile la sintesi della proteina corrispondente da parte della cellula. “Nel caso delle cellule leucemiche in recidiva, la porzione di DNA nascosta da PRC2 è proprio quella che codifica per le proteine di superficie HLA. Si tratta di una strategia di sopravvivenza estremamente vantaggiosa per la leucemia dopo un

trapianto da donatore, perché le proteine HLA sono proprio il bersaglio che i linfociti T trapiantati usano per riconoscerle e ucciderle”, aggiunge Valentina Gambacorta, prima autrice dello studio, che ha lavorato in questi tre anni facendo la spola tra i due gruppi di ricerca di Vago e Di Micco.

Bloccare le recidive: identificati dei farmaci sperimentali potenzialmente efficaci

La scoperta non sarebbe stata possibile senza la strettissima collaborazione tra il laboratorio di ricerca di Luca Vago e l’Unità di Ematologia e Trapianto di Midollo diretta dal prof. Fabio Ciceri, in cui Vago stesso svolge la sua attività di ematologo clinico.

“Per scoprire il ruolo di PRC2 abbiamo confrontato tra loro i campioni di sangue raccolti longitudinalmente dai nostri pazienti in due momenti diversi: alla prima diagnosi della malattia e nella fase di recidiva dopo trapianto - spiega Luca Vago - L’accesso ai campioni clinici ci ha anche permesso di testare con successo – sia in cellule in coltura sia in topi di laboratorio – l’efficacia di alcuni inibitori di PRC2, farmaci sperimentali che si candidano a diventare le prime terapie potenzialmente utili contro questo tipo di recidive post trapianto”.

Gli inibitori di PRC2 sono già in via di sperimentazione clinica avanzata per altri tumori ematologici e solidi, sulla base di meccanismi di azione diversi rispetto a quello, del tutto nuovo, scoperto dai ricercatori del San Raffaele e descritto oggi su Cancer Discovery. Il fatto che la sicurezza e la tollerabilità di questi farmaci sia già stata ampiamente sperimentata negli esseri umani e promette di accelerare l’avvio delle prime sperimentazioni cliniche di questi inibitori nei pazienti con leucemia mieloide acuta.

“Il risultato ottenuto – partire dalle necessità cliniche dei pazienti con leucemia mieloide acuta per tornare da loro con nuovi potenziali strumenti terapeutici – conferma una volta di più la formula vincente del modello San Raffaele, nel quale l’attività clinica del reparto informa l’attività di ricerca di base e viceversa”, concludono Raffaella Di Micco e Luca Vago.