



OSPEDALE SAN RAFFAELE



Un gruppo di ricercatori guidato dal prof. Luigi Naldini - San Raffaele di Milano - ha messo a punto una strategia di terapia genica che permette di veicolare in maniera mirata, selettiva e regolabile il rilascio di molecole immunostimolanti nel tumore. I ricercatori sono riusciti a prevenire la tossicità sistemica e a modulare il microambiente tumorale da immunosoppressivo ad attivante la risposta anti-tumorale ottenendo così un'inibizione della crescita neoplastica. Lo studio, finanziato da Fondazione AIRC, è stato pubblicato su Science Translational Medicine



Milano, 14 luglio 2022 - Il glioblastoma multiforme (GBM) è il tumore cerebrale più comune e aggressivo negli adulti. Purtroppo a oggi, nonostante il perfezionamento delle tecniche di rimozione chirurgica, seguite da radioterapia e chemioterapia, la sopravvivenza dei pazienti affetti da GBM è inesorabilmente breve.

Il GBM è caratterizzato da una rapida proliferazione cellulare, da uno sviluppo anomalo di vasi sanguigni che forniscono nutrimento al tumore e da un microambiente tumorale particolarmente

immunosoppressivo che impedisce lo sviluppo di una risposta immunitaria adeguata. La possibilità di invertire quest'ultima caratteristica mediante molecole immunostimolanti è tuttavia ostacolata dalla tossicità associata alla loro somministrazione sistemica. Per questi motivi, lo sviluppo di immunoterapie efficaci è estremamente difficoltoso.

In uno studio pubblicato oggi sulla prestigiosa rivista scientifica [Science Translational Medicine](#), un gruppo di ricercatori dell'Istituto San Raffaele-Telethon per la terapia genica (SR-Tiget), ha dimostrato l'efficacia nel modello sperimentale di glioblastoma multiforme di una piattaforma di terapia genica che permette di veicolare in maniera mirata, selettiva e regolabile il rilascio di molecole immunostimolanti - in particolare interferone alfa e interleuchina 12 - nel tumore. I ricercatori sono riusciti a prevenire la tossicità sistemica e a modulare il microambiente tumorale da immunosoppressivo ad attivante la risposta anti-tumorale ottenendo così un'inibizione della crescita neoplastica.

La ricerca - coordinata da Luigi Naldini, direttore di SR-Tiget e professore dell'Università Vita-Salute San Raffaele, e da Nadia Coltella, ricercatrice di SR-Tiget - è stata sostenuta dalla Fondazione AIRC per la ricerca sul cancro, che da anni contribuisce alla ricerca del gruppo di Luigi Naldini per lo sviluppo di nuove terapie geniche anti tumorali.

La piattaforma di terapia genica sviluppata al San Raffaele

I ricercatori del San Raffaele hanno deciso di sfruttare le caratteristiche di specifiche molecole immunostimolanti (in particolare, interferone alfa e interleuchina 12), in grado di agire a diversi livelli contemporaneamente. L'interferone alfa, per esempio, può inibire la crescita dei vasi sanguigni tumorali oltre che attivare e ripristinare la funzionalità del sistema immunitario.

“Per impedire l'insorgenza di effetti tossici nei tessuti sani resta però fondamentale che queste molecole, appartenenti alla famiglia delle citochine, siano rilasciate in maniera selettiva e mirata a livello del tumore, e che allo stesso modo avvenga l'esposizione a esse”, specifica Nadia Coltella.

“Da parecchi anni lavoriamo allo sviluppo di una strategia di immuno-terapia genica mirata ai tumori. Ingegnerizziamo in laboratorio con vettori lentivirali le cellule staminali emopoietiche, che danno origine a tutte le cellule del sangue, tra cui i monociti, che si distribuiscono nei tessuti diventando macrofagi e contribuendo al ricambio di queste cellule e alla risposta immunitaria. I vettori sono progettati in modo da esprimere le citochine terapeutiche esclusivamente nei monociti derivati dalle staminali ingegnerizzate

che raggiungono il sito tumorale” spiega Luigi Naldini. In fase di crescita il tumore richiama, infatti, spontaneamente i monociti e i macrofagi, che in questo caso vengono utilizzati come una sorta di “cavallo di Troia”, rilasciando in loco interferone alfa e interleuchina 12.

Oltre alla specificità spaziale per il tumore, assicurata dal disegno del vettore, i risultati di questo nuovo studio hanno aggiunto alla piattaforma di terapia genica la possibilità di regolare temporalmente il rilascio delle citochine. Ciò è stato ottenuto modificando la citochina e rendendola instabile e inefficace finché non viene somministrato un farmaco che la stabilizza e la rende funzionante. Il rilascio delle citochine terapeutiche da parte dei macrofagi tumorali avviene, quindi, solo dopo la somministrazione del farmaco.

“Questo ci consente di aggiungere un ulteriore livello di controllo per attivare o inattivare il rilascio delle citochine a seconda delle esigenze terapeutiche e della crescita del glioblastoma, rendendo quindi la piattaforma inducibile e regolabile nel tempo” aggiunge Naldini.

I risultati dello studio

“Avendo riprodotto in laboratorio una forma di glioblastoma molto aggressiva e simile alla malattia umana, i risultati ottenuti sono incoraggianti. Abbiamo infatti dimostrato che la terapia genica con interferone alfa, sia nella versione originale sia in quella inducibile, è in grado di riprogrammare le cellule immunitarie che infiltrano il glioblastoma in senso pro-infiammatorio e anti-tumorale. Si osserva, inoltre, la scomparsa di una popolazione di macrofagi pro-tumorali, solitamente associati a una prognosi peggiore nei pazienti affetti da GBM”, afferma Nadia Coltella.

Aggiunge Filippo Birocchi, primo autore dell’articolo: “La riduzione della massa tumorale e l’aumento della sopravvivenza a lungo termine nei modelli sperimentali della malattia sono significativi. In alcuni casi abbiamo potuto osservare la scomparsa totale del GBM e lo sviluppo di una memoria immunitaria anti-tumorale”. Birocchi ha condotto parte dello studio per il conseguimento del proprio dottorato di ricerca.

I ricercatori del SR-Tiget stanno nel frattempo proseguendo lo sviluppo della piattaforma e stanno indagando come potenziarne ulteriormente l’efficacia attraverso la combinazione con altre strategie di immunoterapia, come le cellule CAR-T dirette contro specifici antigeni bersaglio espressi dalle cellule tumorali.