Ricercatori IEO scoprono come rendere più efficace la terapia con cellule CAR-T anche per quei tumori fino ad ora resistenti. I risultati dello studio, sostenuto da Fondazione AIRC, sono stati pubblicati sulla rivista Cell Metabolism

Milano, 13 marzo 2023 - Un gruppo del Dipartimento di Oncologia Sperimentale dell'Istituto Europeo di Oncologia, guidato dalla giovane ricercatrice Teresa Manzo, ha scoperto che l'acido linoleico, un lipide presente in natura, è in grado di migliorare i risultati della terapia cellulare con CAR-T e renderla efficace per molteplici tumori.

La terapia con CAR-T è una delle ultime frontiere per il controllo dei tumori resistenti alle terapie tradizionali. Si tratta di un trattamento personalizzato, in cui alcune cellule del sistema immunitario, i linfociti T, vengono prelevati da un paziente, modificati in laboratorio per potenziarne l'azione antitumorale e infine reinfusi nel paziente stesso. Sebbene abbia prodotto straordinari risultati clinici nel trattamento delle neoplasie ematologiche, l'efficacia di questa terapia è ancora limitata per la cura dei tumori solidi, che rappresentano il 90% dei casi di cancro.

“Sapevamo da studi precedenti che l’efficacia della terapia con CAR-T è limitata, soprattutto nei tumori solidi, dalla difficoltà per i linfociti ingegnerizzati di infiltrare il tumore e mantenere la loro funzione anticancro nel tempo nel microambiente tumorale. Con le nostre ricerche abbiamo inoltre dimostrato che una delle cause di questa scarsa efficacia è l’alterazione del metabolismo lipidico: specifici lipidi danneggiano le cellule T CD8, diminuendo la loro capacità di attivarsi contro il tumore. Abbiamo allora pensato che questa relazione, fra lipidi e linfociti, potesse avere una valenza positiva, oltre che negativa: se ci sono tipi di lipidi “cattivi” che riducono la funzione anti-tumore, ce ne possono essere altri “buoni” che la potenziano”, spiega Teresa Manzo.

“Nel corso dello studio abbiamo in effetti identificato un lipide “buono”, l’acido linoleico, e abbiamo dimostrato, prima in cellule in coltura e poi nel modello animale, la sua capacità di regolare le funzioni antitumore delle cellule T CD8 - prosegue Manzo - Questa scoperta potrebbe avere un riflesso immediato per le terapie CAR-T: le cellule T CD8 possono essere riprogrammate con acido linoleico durante l’ingegnerizzazione, prima di essere reinfuse nel paziente. Se i risultati saranno validati in successivi studi clinici, i linfociti così ingegnerizzati potranno diventare potentissimi farmaci in grado di infiltrare le cellule cancerose e distruggerle, senza perdere la loro energia, fino a che la missione è compiuta”.

“Il nostro studio dimostra quindi che l’acido linoleico può essere usato come interruttore molecolare per potenziare l’azione anticancro dei linfociti T ingegnerizzati e mantenere tale azione persistente nel tempo, tramite il potenziamento della loro “fitness metabolica”. Abbiamo così ottenuto una nuova strategia di cura cellulare, più efficace e applicabile a diverse forme di cancro. Una grande speranza per le forme di malattia oggi senza opzioni di cura”, continua Manzo.

“I più grandi ostacoli all’efficacia delle CAR-T nei tumori solidi sono l’acquisizione di uno stato disfunzionale delle cellule T CD8 durante l’ingegnerizzazione in laboratorio, che può portare alla perdita di quella plasticità metabolica essenziale perché queste cellule possano adattarsi e sopravvivere all’azione immunosoppressiva del microambiente tumorale. La strategia innovativa che abbiamo messo a punto, basata sull’uso di specifici lipidi, è in grado di superare queste barriere. I vantaggi sono risultati da subito evidenti: è un metodo economicamente sostenibile e comporta l’uso di composti lipidici per nulla tossici, che possono essere semplicemente aggiunti ai protocolli di produzione delle CAR-T. L’uso dei lipidi aumenta peraltro la proliferazione delle cellule ingegnerizzate e quindi può semplificare i processi di manifattura ed espansione”, aggiunge Carina Nava, prima autrice dell’articolo.

“Abbiamo già depositato il brevetto per il nostro metodo, che può facilmente essere integrato in qualsiasi protocollo per la generazione di prodotti cellulari per terapie CAR-T, riducendone tempi e costi di produzione ed aumentandone l’efficacia. Stiamo ora cercando partnership e collaborazioni per portare il metodo in clinica per la cura di specifici tumori solidi” conclude Teresa Manzo.