



UniSR
Università Vita-Salute
San Raffaele

La ricerca, frutto della collaborazione con Asher Biotherapeutics, apre la strada alla cura di una malattia che colpisce nel mondo 300 milioni di persone e che predispone al tumore del fegato

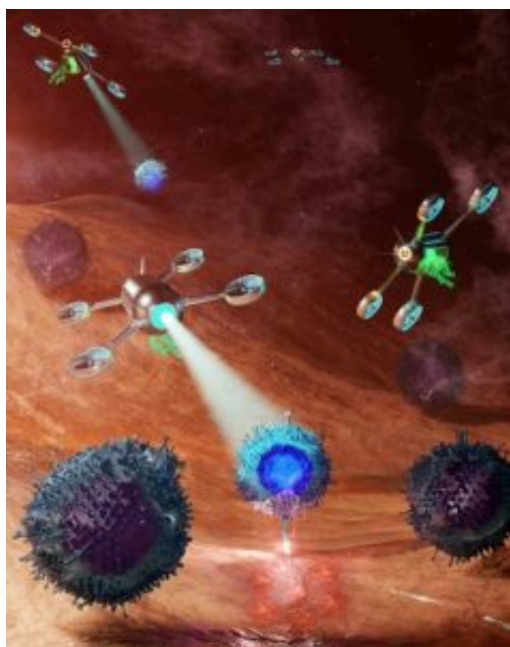


Immagine OSR Science Translational Medicine

Milano, 11 gennaio 2024 - Sono oltre 300 milioni le persone al mondo affette dalla forma cronica dell'epatite B, fra i primi fattori di rischio per cirrosi epatica e tumore al fegato. Nei pazienti colpiti da questa infezione cronica il sistema immunitario non riesce a debellare il virus responsabile della malattia, che continua a sopravvivere e riprodursi all'interno delle cellule del fegato.

Un gruppo di ricercatori di Ospedale e Università Vita-Salute San Raffaele, grazie alla stretta collaborazione con la start up americana Asher Biotherapeutics, ha sperimentato per la prima volta al

mondo, in modelli preclinici, una molecola in grado di riattivare il sistema immunitario contro l'epatite B cronica.

I risultati, pubblicati sulla prestigiosa rivista scientifica [Science Translational Medicine](#), pongono le basi per lo sviluppo in clinica di un'immunoterapia per questa grave patologia. Lo studio è stato coordinato dal prof. Matteo Iannacone, Direttore della Divisione di Immunologia, Trapianti e Malattie Infettive dell'IRCCS Ospedale San Raffaele e rientrato in Italia, dopo una lunga esperienza di ricerca negli Stati Uniti, grazie al Career Development Award della Fondazione Armenise-Harvard.

Il virus dell'epatite B e le attuali terapie

Il virus dell'epatite B (HBV) si trasmette per contatto con sangue infetto, per via sessuale o da madre a figlio durante il parto. Diversamente da ciò che accade quando un adulto contrae il virus, oltre il 90% dei bambini contagiati alla nascita sviluppano la forma cronica di epatite B. Nei pazienti colpiti da questa infezione cronica il sistema immunitario non riesce a debellare il virus responsabile della malattia, che continua a sopravvivere e riprodursi all'interno delle cellule del fegato.

Attualmente esiste un vaccino preventivo per la malattia, ma i pazienti che ne sono già affetti non ne possono beneficiare. La ricerca scientifica sta progredendo notevolmente nel campo degli antivirali, per cui il San Raffaele è un punto di riferimento internazionale.

Le ricerche del gruppo di Matteo Iannacone, in stretta collaborazione con l'unità diretta dal prof. Luca Guidotti, vice direttore scientifico dell'Istituto, hanno infatti contribuito in questi anni a sviluppare alcuni degli antivirali oggi comunemente utilizzati per trattare la malattia nella sua forma cronica.

Come risvegliare il sistema immunitario: la proposta del San Raffaele

Da cosa dipende l'inefficacia del sistema immunitario e come si può risvegliare la sua azione? A questa domanda i ricercatori avevano già risposto con alcuni dati pubblicati su Nature nel 2019. I ricercatori avevano dimostrato, attraverso un'analisi molecolare realizzata grazie a tecniche di microscopia intravitale, che i linfociti T, cellule del sistema immunitario deputate ad attaccare il virus HBV, non riescono a debellare l'infezione e risultano disfunzionali fin dalla loro attivazione.

Il lavoro di caratterizzazione dei linfociti T disfunzionali aveva anche permesso ai ricercatori del San Raffaele di identificare delle molecole più adatte ed efficaci a risvegliare queste cellule. Tra queste c'è l'interleuchina-2, una molecola-messaggero del sistema immunitario, che agisce come una sorta di immunoterapia, già sperimentata con successo sia in cellule in coltura, ottenute da campioni di pazienti, sia nel modello animale.

L'interleukina-2, purtroppo, se somministrata in maniera sistemica, produce gravi effetti collaterali: aumenta infatti la permeabilità dei vasi sanguigni, causando un grave edema. Questo accade perché la molecola non riesce a raggiungere unicamente il suo bersaglio, i linfociti T, ma agisce anche sulle cellule Natural Killer - che inducono tossicità, e inoltre su cellule regolatorie che inibiscono la risposta immune.

Il nuovo studio

I risultati appena pubblicati sulla rivista *Science Translational Medicine* aggiungono un tassello a quelli pubblicati nel 2019. Grazie alla collaborazione con l'azienda Asher Biotherapeutics che produce l'interleuchina-2, i ricercatori sono riusciti a sperimentare questa molecola, sviluppando un approccio detto di "cis-targeting": l'interleuchina-2, coniugata con un anticorpo specifico, riesce a indirizzarsi solo sui linfociti T, attivandoli in maniera corretta contro la malattia.

“Abbiamo visto - sui modelli murini di malattia - che, somministrando questo tipo di immunoterapia, i linfociti T si espandono di numero e aumentano la loro funzione, ovvero rilasciano citochine in grado di inibire la replicazione virale ed eliminano le cellule infette, abbattendo di fatto il virus”, commenta il prof. Matteo Iannacone.

I risultati hanno dunque dimostrato, in modelli preclinici di epatite B e nel sangue di persone sane, la sicurezza, la bassa tossicità e l'efficacia terapeutica di questo approccio innovativo.

“Oltre ad approcci antivirali, è possibile pensare finalmente a una strategia di immunoterapia. Il prossimo passo è quello di testare sull'uomo questo approccio, in combinazione con gli antivirali”, conclude il ricercatore.

La ricerca è stata sostenuta dallo European Research Council (ERC), da Fondazione AIRC per la ricerca sul cancro, dal Ministero della Salute e dal Ministero dell'Università e della Ricerca.