



*Dopo aver dimostrato che il farmaco bortezomib è in grado sia di attaccare direttamente le cellule tumorali che di attivare il sistema immunitario, gli scienziati dell'IRCCS Candiolo hanno messo in luce che il tumore può sviluppare una resistenza anche al riconoscimento da parte del sistema immunitario in seguito alla perdita del gene GABARAP. Lo studio apre la strada a nuove combinazioni terapeutiche in grado di contrastare la capacità del tumore di resistere al trattamento. L'utilizzo combinato del bortezomib con la rapamicina è in grado di rendere nuovamente le cellule del mieloma multiplo visibili e quindi attaccabili dal sistema immunitario*



Torino, 8 maggio 2024 - La resistenza del mieloma multiplo alla chemioterapia dipende anche dalla “scomparsa” di uno specifico gene nelle cellule tumorali che diventano così “invisibili” al sistema immunitario. A scoprirlo è uno studio condotto dall'IRCCS Candiolo, i cui risultati sono stati pubblicati sulle pagine della rivista *Blood*.

“Il farmaco bortezomib inibitore del proteasoma, organuli cellulari in grado di rimuovere le cellule danneggiate, contrasta il mieloma multiplo sia direttamente, colpendo le cellule tumorali, che indirettamente, attivando il sistema immunitario e provocando la cosiddetta morte cellulare

immunogenica - spiega Annamaria Gullà, responsabile del Laboratorio di Ematologia Traslazionale e Immunologia di Candiolo - La perdita di efficacia a lungo termine del farmaco può derivare dall'insorgenza di forme nuove di resistenza alla terapia, in cui il farmaco non è più in grado di stimolare il sistema immunitario a riconoscere il tumore. A causa della perdita di un gene noto come GABARAP, infatti, il mieloma multiplo diventa 'invisibile' al riconoscimento da parte del sistema immunitario".

Il mieloma multiplo è il secondo tumore del sangue in Italia, che colpisce ogni anno circa 2.700 donne e 3.000 uomini, ed è provocato da un'eccessiva riproduzione delle plasmacellule nel midollo osseo. La maggior parte delle persone con mieloma ha una recidiva di malattia dopo il primo trattamento. Con il progredire della malattia, il susseguirsi delle recidive e dei trattamenti, il mieloma diventa sempre più difficile da trattare.

“L'attuale paradigma terapeutico per il mieloma multiplo comprende una terapia di combinazione che può includere agenti immunomodulatori, inibitori del proteasoma, corticosteroidi e anticorpi monoclonali anti-CD38 - afferma Gullà - Tuttavia, numerosi pazienti recidivano e/o diventano refrattari a queste classi terapeutiche. Per questo i nostri sforzi sono concentrati sulla ricerca di nuove armi più efficaci per prolungare la risposta a lungo termine e migliorare la qualità di vita dei pazienti”.

Il team dell'IRCSS Candiolo è partito dallo studio del meccanismo d'azione del farmaco bortezomib, che agisce sia contro le cellule tumorali che stimolando il sistema immunitario ad attaccare.

“Tramite una serie di analisi in modelli preclinici abbiamo dimostrato che le cellule tumorali morenti, colpite direttamente da questo farmaco di prima linea, esprimono sulla loro superficie una proteina nota come calreticulina - evidenzia Gullà - che rende il tumore visibile al sistema immunitario che può così attaccarlo. Ma la perdita del gene GABARAP compromette l'esposizione della calreticulina, riducendo in questo modo l'azione del sistema immunitario contro il cancro”.

Non a caso un basso livello di espressione di GABARAP è stato associato in modo indipendente a una sopravvivenza più breve dei pazienti con mieloma multiplo e a una ridotta infiltrazione immunitaria del tumore.

I ricercatori del Candiolo hanno inoltre dimostrato che la rapamicina, un farmaco inizialmente usato nei casi di trapianto d'organo, può ripristinare l'effetto immunogenico del bortezomib.

“Riteniamo che l'uso combinato di bortezomib e rapamicina potrebbe migliorare gli esiti dei pazienti con mieloma multiplo, in caso di perdita di GABARAP - conclude Gullà - Abbiamo quindi individuato un possibile candidato, un farmaco già utilizzato in clinica, cioè la rapamicina, che potrebbe aggiungersi agli attuali trattamenti in uso nei pazienti con bassi livelli di questo gene. Il gene è localizzato sul cromosoma 17p, la cui delezione definisce pazienti di mieloma ad alto rischio. Questo meccanismo potrebbe quindi aggiungersi a quelli già noti che contribuiscono alla prognosi negativa di questi pazienti”.

“I risultati di questo lavoro sono un'ulteriore dimostrazione del nostro impegno continuo rivolto alla ricerca di nuovi approcci per la terapia dei tumori, anche quelli più difficili da curare, come appunto il mieloma multiplo - commenta Salvatore Nieddu, Direttore Generale dell'IRCSS Oncologico del Piemonte di Candiolo - Questo specifico tumore del sangue sembra essere in grado di difendersi dai farmaci attualmente in uso tramite diversi meccanismi di resistenza. È quindi necessario sviluppare un armamentario sempre più ricco di farmaci che, combinati assieme, possano ridurre o evitare che il tumore sviluppi la capacità di resistere ai trattamenti”.