



OSPEDALE SAN RAFFAELE



Fondazione
CENTRO SAN RAFFAELE



Milano, 10 dicembre 2015 –

Ricercatori e clinici dell'IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano, una delle 18 strutture di eccellenza del Gruppo Ospedaliero San Donato, hanno preso in esame il sistema immunitario di alcuni pazienti affetti da leucemia acuta che avevano ricevuto un trapianto di midollo osseo e la terapia genica TK sviluppata da MolMed. L'indagine dei ricercatori ha identificato un sottotipo di linfociti T della memoria immunologica che perdura negli anni e che potrebbe essere "armato" per combattere efficacemente i tumori. Lo studio, pubblicato sulla prestigiosa rivista scientifica *Science Translational Medicine*, è stato finanziato da AIRC e AIL.

Le équipe della prof.ssa Chiara Bonini, vicedirettore della Divisione di Immunologia, Trapianti e Malattie Infettive, e del prof. Fabio Ciceri, direttore dell'Unità di Ematologia, entrambi dell'IRCCS Ospedale San Raffaele e Università Vita-Salute San Raffaele si sono concentrate su pazienti arruolati nella sperimentazione clinica TK007. I pazienti, all'epoca affetti da leucemia acuta, avevano ricevuto a partire dal 2000 il trapianto di midollo osseo da donatore familiare parzialmente compatibile. La sperimentazione prevedeva l'infusione di linfociti T del donatore, modificati geneticamente con il gene "suicida" TK, al fine di poter fornire ai pazienti un nuovo sistema immunitario, capace di combattere la leucemia e di difenderli dalle infezioni, e suscettibile di essere controllato selettivamente nel caso di complicanze.

Gli scienziati hanno studiato il sistema immunitario di 10 pazienti appartenenti alla sperimentazione TK007. Afferma Giacomo Oliveira, primo autore della pubblicazione: "Per prima cosa abbiamo verificato che i parametri immunologici di questi pazienti, a distanza di anni dal trapianto e dalla terapia genica, fossero uguali a quelli che si trovano in soggetti sani e di pari età. Il passo successivo è stato

quello di identificare quali cellule del sistema immunitario resistono nel tempo e quali di queste potranno essere ‘armate’ in futuro per combattere più efficacemente le leucemie”.

Continua Chiara Bonini: “Siamo partiti avvantaggiati perché i linfociti erano stati modificati tramite la terapia genica ed era possibile quindi rintracciarli nei pazienti a distanza di tempo”. Attraverso dei marcatori molecolari è stato così possibile identificare i linfociti T nei pazienti a distanza di 2-14 anni dalla loro infusione. Ci siamo chiesti quale, tra tutti i sottotipi di linfociti T che erano stati infusi 2-14 anni prima, fosse capace di persistere a lungo termine e abbiamo notato che le cellule più capaci di espandersi e di mantenersi a lungo sono le cellule definite memory stem T cells. Da anni stiamo studiando il ruolo delle memory stem T cells nella memoria immunologica, in questo lavoro abbiamo verificato il loro effettivo contributo in pazienti con leucemia”.

Questa scoperta ha importanti conseguenze per lo sviluppo dell’immunoterapia dei tumori. “Oggi è possibile ‘armare’ geneticamente i linfociti T in modo che riconoscano ed eliminino le cellule tumorali residue con precisione ed efficacia – dice Chiara Bonini – grazie a questo studio possiamo supporre che se armiamo geneticamente la sottopopolazione di memory stem T cells, queste cellule sopravvivranno molto a lungo nel paziente, contribuendo a mantenere la remissione. La presenza del gene suicida ci permetterà inoltre di controllare le eventuali tossicità”.

“La strategia del gene suicida TK – aggiunge Claudio Bordignon, CEO di MolMed S.p.A – è attualmente testata nello studio clinico randomizzato in Fase III TK008, attivo in Europa e negli Stati Uniti e sponsorizzato da Molmed”. Conclude Fabio Ciceri: “Le risposte cliniche che si sono ottenute con linfociti geneticamente modificati aprono un nuovo scenario per i nostri pazienti, grazie al profilo di efficacia nella ricostituzione immunologica e nel controllo della malattia da trapianto verso l’ospite in pazienti trapiantati da donatore familiare parzialmente compatibile”.

Lo studio è stato possibile grazie ai finanziamenti di: Associazione Italiana per la Ricerca contro il Cancro (AIRC), Ministero Italiano dell’Istruzione, dell’Università e della Ricerca, FP7 – Unione Europea; Associazione Italiana contro leucemie, linfomi e mieloma (AIL).

Tracking genetically engineered lymphocytes long-term reveals the dynamics of T cell immunological memory - *Science Translational Medicine, December 9, 2015*

Giacomo Oliveira,^{1,2} Eliana Ruggiero,^{1,3} Maria Teresa Lupo Stanghellini,⁴ Nicoletta Cieri,^{1} Mattia D’Agostino,^{1,2} Raffaele Fronza,³ Christina Lulay,³ Francesca Dionisio,⁵ Sara Mastaglio,^{1,4} Raffaella Greco,⁴ Jacopo Peccatori,⁴ Alessandro Aiuti,⁵ A. Ambrosi,² Luca Biasco,⁵ Attilio Bondanza,^{4,6} Antonio Lambiase,⁷ Catia Traversari,⁷ Luca Vago,^{4,8} Christof Von Kalle,³ Manfred Schmidt,³ Claudio Bordignon,^{2,7} Fabio Ciceri,^{2,4,8} Chiara Bonini^{1,2}*

- 1. Experimental Hematology Unit, Division of Immunology, Transplantation and Infectious Diseases, Program in Immunology and Bio-Immunotherapy of Cancer (PIBIC), AQ3 San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy.*
- 2. Vita-Salute San Raffaele University, Milan, Italy.*
- 3. Department of Translational Oncology, National Center for Tumor Diseases and German Cancer Research Center, Heidelberg, Germany.*
- 4. Hematology and Bone Marrow Transplantation Unit, San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy.*

5. *Telethon Institute for Gene Therapy (HSR-TIGET), San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy.*
6. *Innovative Immunotherapies Unit, Division of Immunology, Transplantation and Infectious Diseases, PIBIC, San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy.*
7. *MolMed S.p.A, Milan, Italy.*
8. *Unit of Immunogenetics, Leukemia Genomics and Immunobiology, Division of Regenerative Medicine, Stem Cells and Gene Therapy, San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy.*

fonte: ufficio stampa