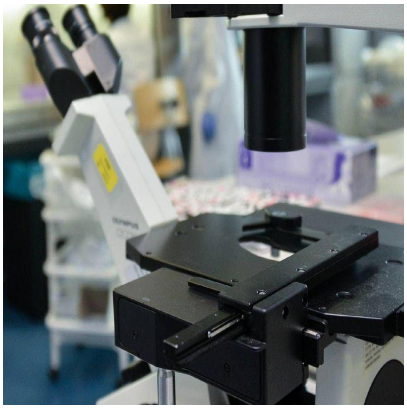

CosÃ¬ i tumori perdono il dono dellâ??invisibilitÃ , la nuova strategia in una ricerca italiana

Descrizione

default watermark

(Adnkronos) â?? Li chiamano tumori â??freddiâ??: sono neoplasie povere di segnali capaci di attivare le difese dellâ??organismo, praticamente â??invisibiliâ?? al sistema immunitario. Una caratteristica che accomuna alcuni tumori solidi, tra cui la maggior parte dei tumori del colon-retto, del pancreas e del seno, che non rispondono allâ??immunoterapia grazie a questo â??potere dellâ??invisibilitÃ â??. Un dono che adesso potrebbero perdere. Un team di ricercatori italiani, in collaborazione con colleghi internazionali, ha infatti scoperto una nuova strategia che sembra essere in grado di vincere la sfida di rendere visibile lâ??invisibile: gli esperti sono riusciti ad â??accendereâ?? dei piccoli â??segnalatori molecolariâ?? nelle cellule tumorali che il sistema immunitario puÃ² riconoscere piÃ¹ facilmente per sferrare il suo attacco.

Lâ??immunoterapia, sottolineano gli scienziati, rappresenta una delle rivoluzioni piÃ¹ importanti dellâ??oncologia moderna perchÃ©, invece di colpire direttamente il tumore, aiuta il sistema immunitario a riconoscerlo e combatterlo, con risposte che possono portare allâ??eradicazione anche in fase avanzata, come avviene in alcuni pazienti con melanoma e in alcune forme di tumore al polmone. Tuttavia altre neoplasie solide, cioÃ¨ proprio quei tumori freddi dal punto di vista immunologico (e invisibili), non rispondono oggi ai farmaci immunoterapici. E per la maggioranza dei pazienti con questi tipi di cancro lâ??immunoterapia non rappresenta dunque ancora una risorsa. â??Nel tumore del colon-retto solo una piccola quota dei casi metastatici, circa il 5%, presenta le caratteristiche molecolari che oggi permettono di predire una buona risposta allâ??immunoterapia; nel tumore del pancreas questa percentuale scende a circa lâ??1-3%, mentre nel tumore della mammella il beneficio Ã¨ per ora limitato soprattutto a sottogruppi selezionati, tra cui alcune forme di tumore triplo negativoâ?•, spiega Alberto Bardelli, direttore scientifico di Ifom (Istituto di oncologia molecolare di Fondazione Airc) e professore ordinario dellâ??universitÃ degli Studi di Torino.

I risultati dello studio sono stati pubblicati su â??Cancer Discoveryâ??, a cura dei ricercatori di Ifom, dellâ??ateneo di Torino e dellâ??universitÃ Statale di Milano. I dati ottenuti, spiegano gli esperti, hanno mostrato come una molecola sperimentale possa accendere dei segnalatori sul tumore, trasformarlo in un bersaglio per il sistema immunitario ed estendere il beneficio dellâ??immunoterapia a tumori che oggi ne sono esclusi.

EI SRL - P.IVA IT16017671005

I ricercatori si sono concentrati in particolare su uno dei sistemi che mantengono fedele lâ??informazione contenuta nel Dna, il cosiddetto â??mismatch repairâ??, meccanismo cellulare che corregge gli errori che si accumulano quando il Dna viene copiato durante la replicazione cellulare. In modo apparentemente controintuitivo, gli scienziati non hanno cercato di preservarne la funzione, ma hanno trovato il modo di bloccarne temporaneamente lâ??attivitÃ . â??I risultati dimostrano che Ã¨ possibile usare una molecola per trasformare un tumore inizialmente invisibile al sistema immunitario in uno riconoscibile e quindi trattabile con immunoterapia. Eâ?? un cambio di paradigma: non colpiamo solo la crescita del tumore, ma ne riscriviamo il dialogo con lâ??organismoâ?•, commenta Bardelli. Fino ad oggi si sapeva che i tumori con difetti naturali in questo sistema accumulano numerose mutazioni e diventano piÃ¹ facilmente riconoscibili da parte del sistema immunitario. Non era noto perÃ² che fosse possibile riprodurre farmacologicamente questo stato, inducendo artificialmente la stessa vulnerabilitÃ . I dati hanno mostrato che Ã¨ possibile grazie a NP1867, una piccola molecola sperimentale capace di bloccare in modo selettivo PMS2, una delle proteine chiave del sistema di mismatch repair.

I ricercatori hanno effettuato esperimenti con cellule tumorali in coltura e animali di laboratorio con alcuni tipi di cancro, effettuando analisi genomiche longitudinali per seguire lâ??evoluzione delle cellule dopo trattamento prolungato con lâ??inibitore del meccanismo di riparazione del Dna. Dopo il trattamento le cellule tumorali hanno acquisito le caratteristiche tipiche dei tumori naturalmente sensibili allâ??immunoterapia: un alto carico mutazionale, ovvero un grande numero di alterazioni genetiche, una presenza di nuovi antigeni e una maggiore immunogenicitÃ . Le nuove mutazioni generate dal trattamento agiscono come segnalatori, producendo proteine anomale che il sistema immunitario puÃ² riconoscere piÃ¹ facilmente e rendendo visibile un tumore che prima sfuggiva alle difese dellâ??organismo. Lâ??originalitÃ dellâ??approccio sta nel fatto di puntare a guidare lâ??evoluzione tumorale verso uno stato vulnerabile allâ??immunoterapia, si spiega in una nota. Un cambio di prospettiva: â??Nel 2017 abbiamo pubblicato su â??Natureâ?? la dimostrazione che i tumori con difetti naturali del mismatch repair rispondono in modo straordinario allâ??immunoterapia â?? ricorda Giovanni Germano, professore associato di istologia ed embriologia umana al Dipartimento di Biotecnologie mediche e Medicina traslazionale dellâ??universitÃ degli Studi di Milano e coautore dellâ??articolo â?? Quella scoperta ha posto una domanda precisa: possiamo indurre artificialmente questo stato nei tumori che oggi ne sono privi? Questo studio risponde di sÃ¬. Eâ?? un passo concettuale importante, con implicazioni molto concrete per il trattamento di tumori oggi ancora resistentiâ?•. Allo studio â?? che ha potuto contare sul sostegno di Fondazione Airc per la ricerca sul cancro ed European Research Council (Erc), hanno collaborato anche lâ??azienda inglese NeoPhore e altri partner internazionali.

default watermark

â??Decisivo Ã¨ stato osservare che, dopo unâ??esposizione prolungata al composto, le cellule tumorali accumulavano progressivamente le stesse firme mutazionali e lâ??instabilitÃ dei microsatelliti tipiche dei tumori con deficit del â??mismatch repairâ??. Quando poi questi tumori sono diventati sensibili allâ??immunoterapia, abbiamo capito che lâ??approccio non stava solo modificando il Dna, ma stava realmente riprogrammando la relazione tra tumore e sistema immunitarioâ?•, racconta la ricercatrice Ifom Eleonora Piumatti, prima autrice dellâ??articolo.

Il vero momento â??eurekaâ??, ripercorrono gli esperti, Ã¨ arrivato quando i tumori derivati da cellule pretrattate con NP1867 hanno mostrato un ritardo di crescita e in alcuni casi una regressione completa dopo lâ??immunoterapia con anti Pd-1, mentre quelli non pretrattati restavano completamente resistenti. Le analisi molecolari hanno evidenziato un aumento dei linfociti infiltranti e una maggiore attivazione dei geni coinvolti nella presentazione degli antigeni, i segnali che rendono il tumore visibile

EI SRL - P.IVA IT16017671005

alle difese immunitarie.

Che prospettive apre lo studio? La possibilitÃ di rendere sensibili allâ??immunoterapia tumori oggi refrattari, in particolare quelli colorettali e pancreatici, oltre ad altre neoplasie immunologicamente fredde, auspicano gli autori. Il prossimo passo sarÃ sviluppare molecole con proprietÃ farmacologiche adatte alla somministrazione prolungata in modelli piÃ¹ complessi e avviare studi preclinici piÃ¹ vicini ai pazienti, per definire tempi, dosi e combinazioni terapeutiche ottimali per la sicurezza e lâ??efficacia. â??Eâ?? unâ??avventura â?? dice Germano â?? nata da una scommessa scientifica: che fosse possibile indurre artificialmente la stessa vulnerabilitÃ immunologica dei tumori con difetto naturale del mismatch repair, che porta a risposte eccezionali allâ??immunoterapia. Oggi abbiamo la dimostrazione che quella scommessa era fondata, anche se il percorso verso i pazienti richiederÃ ulteriori validazioniâ?•. Lâ??obiettivo, conclude Bardelli, Ã¨ â??ampliare il potenziale dellâ??immunoterapia proprio nei â??big killerâ?? dellâ??oncologia moderna, come i tumori del colon-retto, del pancreas e della mammella, che ancora oggi restano in larga parte invisibili al sistema immunitario. La prospettiva Ã¨ arrivare a farmaci capaci di creare, in modo controllato, una vulnerabilitÃ immunologica laddove oggi non esiste. Il prossimo obiettivo Ã¨ di sviluppare una molecola da utilizzare in sperimentazione clinica, cosÃ¬ da ampliare il numero di pazienti potenzialmente candidabili allâ??immunoterapiaâ?•.

default watermark

â??

salute

webinfo@adnkronos.com (Web Info)

Categoria

1. Comunicati

Tag

1. Ultimora

Data di creazione
Aprile 23, 2026
Autore
redazione