



Così i tumori perdono il dono dell'invisibilità, la nuova strategia in una ricerca italiana

Descrizione

(Adnkronos) Li chiamano tumori freddi sono neoplasie povere di segnali capaci di attivare le difese dell'organismo, praticamente invisibili 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 all'immunoterapia grazie a questo potere dell'invisibilità. 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 l'invisibile: gli esperti sono riusciti ad accendere dei piccoli segnali molecolari nelle cellule tumorali che il sistema immunitario può riconoscere più facilmente per sferrare il suo attacco.

L'immunoterapia, sottolineano gli scienziati, rappresenta una delle rivoluzioni più importanti dell'oncologia moderna perché, invece di colpire direttamente il tumore, aiuta il sistema immunitario a riconoscerlo e combatterlo, con risposte che possono portare all'eradicazione anche in fase avanzata, come avviene in alcuni pazienti con melanoma e in alcune forme di tumore al polmone. Tuttavia altre neoplasie solide, cioè 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 l'immunoterapia non rappresenta dunque ancora una risorsa. 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 all'immunoterapia; nel tumore del pancreas questa percentuale scende a circa il 1-3%, mentre nel tumore della mammella il beneficio per ora limitato soprattutto a sottogruppi selezionati, tra cui alcune forme di tumore triplo negativo, spiega Alberto Bardelli, direttore scientifico di Ifom (Istituto di oncologia molecolare di Fondazione Airc) e professore ordinario dell'università degli Studi di Torino.

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

I ricercatori si sono concentrati in particolare su uno dei sistemi che mantengono fedele l'informazione contenuta nel Dna, il cosiddetto "mismatch repair", 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 l'attività. I risultati dimostrano che è possibile usare una molecola per trasformare un tumore inizialmente invisibile al sistema immunitario in uno riconoscibile e quindi trattabile con immunoterapia. È un cambio di paradigma: non colpiamo solo la crescita del tumore, ma ne riscriviamo il dialogo con l'organismo, commenta Bardelli. Fino ad oggi si sapeva che i tumori con difetti naturali in questo sistema accumulano numerose mutazioni e diventano più facilmente riconoscibili da parte del sistema immunitario. Non era noto però che fosse possibile riprodurre farmacologicamente questo stato, inducendo artificialmente la stessa vulnerabilità. I dati hanno mostrato che è 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 l'evoluzione delle cellule dopo trattamento prolungato con l'inibitore del meccanismo di riparazione del Dna. Dopo il trattamento le cellule tumorali hanno acquisito le caratteristiche tipiche dei tumori naturalmente sensibili all'immunoterapia: un alto carico mutazionale, ovvero un grande numero di alterazioni genetiche, una presenza di nuovi antigeni e una maggiore immunogenicità. Le nuove mutazioni generate dal trattamento agiscono come segnalatori, producendo proteine anomale che il sistema immunitario può riconoscere più facilmente e rendendo visibile un tumore che prima sfuggiva alle difese dell'organismo. L'originalità dell'approccio sta nel fatto di puntare a guidare l'evoluzione tumorale verso uno stato vulnerabile all'immunoterapia, si spiega in una nota. Un cambio di prospettiva: Nel 2017 abbiamo pubblicato su Nature la dimostrazione che i tumori con difetti naturali del mismatch repair rispondono in modo straordinario all'immunoterapia ricorda Giovanni Germano, professore associato di istologia ed embriologia umana al Dipartimento di Biotecnologie mediche e Medicina traslazionale dell'università degli Studi di Milano e coautore dell'articolo. Quella scoperta ha posto una domanda precisa: possiamo indurre artificialmente questo stato nei tumori che oggi ne sono privi? Questo studio risponde di sì. È un passo concettuale importante, con implicazioni molto concrete per il trattamento di tumori oggi ancora resistenti. Allo studio che ha potuto contare sul sostegno di Fondazione Airc per la ricerca sul cancro ed European Research Council (ERC), hanno collaborato anche l'azienda inglese NeoPhore e altri partner internazionali.

Decisivo è stato osservare che, dopo un'esposizione prolungata al composto, le cellule tumorali accumulavano progressivamente le stesse firme mutazionali e l'instabilità dei microsatelliti tipiche dei tumori con deficit del "mismatch repair". Quando poi questi tumori sono diventati sensibili all'immunoterapia, abbiamo capito che l'approccio non stava solo modificando il Dna, ma stava realmente riprogrammando la relazione tra tumore e sistema immunitario, racconta la ricercatrice Ifo Eleonora Piumatti, prima autrice dell'articolo.

Il vero momento "eureka", ripercorrono gli esperti, è arrivato quando i tumori derivati da cellule pretrattate con NP1867 hanno mostrato un ritardo di crescita e in alcuni casi una regressione completa dopo l'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

alle difese immunitarie.

Che prospettive apre lo studio? La possibilità di rendere sensibili all'immunoterapia tumori oggi refrattari, in particolare quelli coloretali e pancreatici, oltre ad altre neoplasie immunologicamente fredde, auspicano gli autori. Il prossimo passo sarà sviluppare molecole con proprietà farmacologiche adatte alla somministrazione prolungata in modelli più complessi e avviare studi preclinici più vicini ai pazienti, per definire tempi, dosi e combinazioni terapeutiche ottimali per la sicurezza e l'efficacia. «È un'avventura» dice Germano «nata da una scommessa scientifica: che fosse possibile indurre artificialmente la stessa vulnerabilità immunologica dei tumori con difetto naturale del mismatch repair, che porta a risposte eccezionali all'immunoterapia. Oggi abbiamo la dimostrazione che quella scommessa era fondata, anche se il percorso verso i pazienti richiederà ulteriori validazioni». L'obiettivo, conclude Bardelli, «è ampliare il potenziale dell'immunoterapia proprio nei «big killer» dell'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 è arrivare a farmaci capaci di creare, in modo controllato, una vulnerabilità immunologica laddove oggi non esiste. Il prossimo obiettivo è di sviluppare una molecola da utilizzare in sperimentazione clinica, così da ampliare il numero di pazienti potenzialmente candidabili all'immunoterapia».

»

salute

webinfo@adnkronos.com (Web Info)

Categoria

1. Comunicati

Tag

1. Ultimora

Data di creazione

Aprile 23, 2026

Autore

redazione