

## Verso una terapia genica "made in Italy" contro il cancro

DI TIZIANA MORICONI



*(Crediti: Brao via Unsplash)*

Modificare geneticamente le cellule staminali del sangue per attivare il sistema immunitario in modo controllato, selettivo e mirato. Dall'idea nata all'SR-Tiget di Milano allo studio clinico con Genenta Science, fino agli ultimi dati pubblicati oggi su Science Translational Medicine

La terapia genica con le cellule staminali del sangue, sviluppata in Italia e oggi impiegata per cinque malattie rare, potrebbe rappresentare una nuova frontiera contro il cancro. Le ricerche sono cominciate molti anni fa all'Istituto San Raffaele-Telethon per la terapia genica (SR-Tiget) di Milano (e cioè esattamente dove questi trattamenti sono stati messi a punto). E oggi, da *Science Translational Medicine*, arrivano nuovi dati incoraggianti. Ma andiamo con ordine.

## Da dove nasce l'idea

È noto che i tumori durante la loro crescita richiamano alcune cellule del nostro sistema immunitario - i macrofagi - che vengono "corrotte" e usate dal tumore stesso, per esempio per formare nuovi vasi sanguigni che portino nutrienti. Bene, è possibile sfruttare questo meccanismo e utilizzare i macrofagi come cavalli di Troia, per portare dentro al tumore molecole che lo inibiscano. Come? L'intuizione è stata quella di andare "alla base": modificare direttamente le cellule staminali del sangue che danno luogo alle cellule del sistema immunitario. In questo modo, quando i macrofagi modificati vengono richiamati dal tumore, possano esprimere al suo interno una molecola immunostimolante, come l'interferone alfa. Questa molecola è un noto immunomodulante che, oltre a inibire la crescita dei vasi sanguigni tumorali, può anche attivare e ripristinare la funzionalità del sistema immunitario. In pratica si riprogramma il micro-ambiente tumorale, trasformandolo da immunosoppressivo a immunostimolante.

## Usare i geni come fossero farmaci

"Usiamo i geni come fossero farmaci, questo significa terapia genica", spiega a *Salute* **Luigi Naldini**, direttore del SR-Tiget, professore dell'Università Vita-Salute San Raffaele e co-fondatore di Genenta Science (spin off del San Raffaele, nata nel 2014 proprio per portare in clinica la terapia genica in pazienti con tumore, e prima e unica biotech italiana quotata al

Nasdaq, nel dicembre 2021): “Non siamo certo i primi a pensare di riprogrammare il sistema immunitario per reindirizzarlo contro il tumore. Rispetto a quanto avviene nelle terapie CAR-T, però, dove vengono modificate le cellule immunitarie che portano l’attacco finale al tumore, noi interveniamo prima. Utilizzando dei vettori virali, ingegnerizziamo in laboratorio le cellule staminali emopoietiche che danno origine a tutte le cellule del sangue tra cui i monociti, che si distribuiscono nei tessuti diventando macrofagi e contribuendo al loro ricambio e alla risposta immunitaria. Un sistema di regolazione fa poi in modo che l’interferone - o un’altra molecola immunostimolante - si esprima solo dove c’è il tumore”.

## **Perché si parla di piattaforma**

Quella sviluppata da Naldini e dai ricercatori del SR-Tiget è, in realtà, una piattaforma di immunoterapia genica. “La parola ‘piattaforma’ - spiega l’esperto - vuol dire che può essere trasversale a diversi tipi di tumore. Per ora ci stiamo concentrando sul glioblastoma, il tumore cerebrale più comune e aggressivo negli adulti, sia perché per questa patologia non esistono trattamenti efficaci a parte la chirurgia e la radioterapia, sia perché è un tumore fortemente immunosoppressivo. Ma di base il nostro è un sistema di trasporto - selettivo, controllato e mirato - di molecole che potrà essere sperimentato su altri tumori solidi in futuro”.

## **La sperimentazione su 16 pazienti con glioblastoma**

Dal 2019, grazie al supporto di Genenta Science, è in corso il primo studio clinico (di fase 1/2a) su 16 pazienti con glioblastoma multiforme, arruolati presso l’Ospedale San Raffaele, l’Istituto Neurologico Carlo Besta di Milano e provenienti dal Policlinico Universitario Gemelli di Roma. L’obiettivo di questa sperimentazione è dimostrare la sicurezza della terapia genica e di validare la piattaforma. Le cellule staminali del sangue sono state prelevate dai pazienti, ingegnerizzate e poi reinfuse. “In questi tre anni - riprende Naldini - sono state somministrate ai pazienti le cellule modificate in dosi crescenti, e i primi dati indicano, oltre alla fattibilità e tollerabilità del trattamento, che si verifica quello che ci aspettavamo: riusciamo a far esprimere l’interferone nel tumore e ad attivare almeno in parte le cellule immunitarie che lo infiltrano”.

## Il nuovo studio dell'SR-Tiget

Nel frattempo, anche i ricercatori del SR-Tiget stanno proseguendo nei loro laboratori lo sviluppo della piattaforma e stanno indagando come potenziarne l'efficacia. Proprio oggi Science Translational Medicine pubblica un nuovo loro lavoro condotto grazie al supporto della Fondazione AIRC, che valida ulteriormente la piattaforma. Lo studio è stato condotto su modelli animali e, oltre all'interferone, è stata utilizzata l'interleuchina 12, un'altra molecola in grado di attivare il sistema immunitario. La principale novità, però, consiste nell'introduzione di un sistema "on-off" dell'espressione della citochina. La citochina è stata infatti resa instabile e inattiva finché non viene somministrato un farmaco che la stabilizza. "Questo ci consente di aggiungere un ulteriore livello di controllo per attivare o inattivare il rilascio delle citochine, a seconda delle esigenze terapeutiche e della crescita del tumore, rendendo quindi la piattaforma inducibile e regolabile nel tempo", spiega ancora Naldini. I risultati mostrano una riduzione significativa della massa tumorale e l'aumento, anch'esso significativo, della sopravvivenza a lungo termine dei modelli animali. In alcuni casi è stata osservata la scomparsa del tumore e lo sviluppo di una memoria immunitaria anti-tumorale. Dati molto incoraggianti, quindi: lasciano sperare che in un prossimo futuro la terapia genica *made in Italy* possa cambiare la storia di diversi tumori, così come è stato per le terapie CAR-T.

---