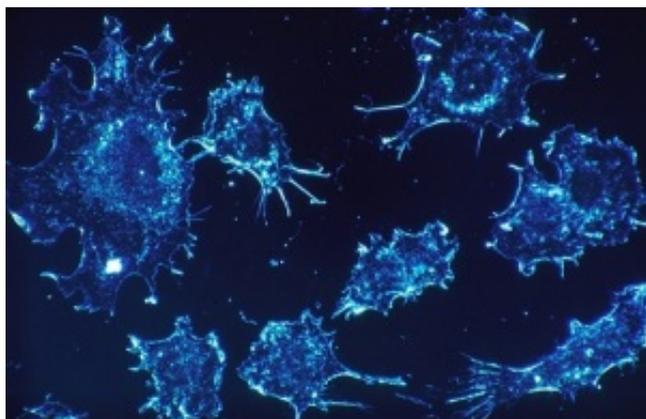




OSPEDALE SAN RAFFAELE



Milano, 19 agosto 2022 - In un articolo pubblicato oggi sulla rivista [Science Immunology](#) i ricercatori del Laboratorio di Immunologia Sperimentale dell'IRCCS Ospedale San Raffaele hanno dimostrato, in modelli preclinici, l'efficacia di una particolare popolazione di linfociti, chiamati NKT (Natural Killer T), come piattaforma cellulare universale da armare contro le cellule tumorali.

I ricercatori, sotto la guida di Paolo Dellabona e Giulia Casorati, hanno potenziato la naturale attività antitumorale dei linfociti NKT, armando queste cellule con un secondo recettore (TCR) specifico per antigeni tumorali attraverso metodiche di ingegneria genetica. In questo modo le cellule NKT hanno acquisito una doppia funzione, che consiste nella loro capacità naturale di modificare il microambiente neoplastico, mediata dal proprio TCR endogeno, combinata alla nuova abilità di uccidere in modo diretto le cellule tumorali, grazie all'espressione del TCR esogeno.

I risultati della ricerca, sostenuta da Fondazione AIRC per la ricerca sul cancro, dimostra le potenzialità delle cellule NKT armate con recettori antitumorali (TCR o anche CAR) per l'immunoterapia del cancro, applicabile a neoplasie sia solide che ematologiche.

## Le cellule NKT



*Gruppo di ricerca*

Le cellule NKT, scoperte nei primi anni Novanta grazie al fondamentale contributo di Giulia Casorati e Paolo Dellabona, sono un particolare tipo di linfociti che esprime un recettore antigenico in grado di riconoscere antigeni lipidici associati alla molecola di presentazione CD1d.

Ciò che rende le funzioni di queste cellule universali è il fatto che il loro recettore per l'antigene (TCR) e la molecola CD1d sono identiche in tutti gli individui. “Grazie a queste caratteristiche, le cellule NKT prelevate da un qualsiasi donatore possono essere utilizzate per trattare qualsiasi paziente e questo fa sì che esse rappresentino una piattaforma cellulare applicabile in modo universale nell'immunoterapia cellulare del cancro”, spiegano Dellabona e Casorati che, in studi recenti, hanno anche dimostrato il ruolo cruciale delle NKT nella risposta immunitaria antitumorale.

Nello specifico, questi speciali linfociti infiltrano il microambiente tumorale dove promuovono la risposta immunitaria diretta contro le cellule cancerose, attraverso l'eliminazione di particolari cellule del sangue, chiamate macrofagi, che esercitano una forte azione immunosoppressiva che sostiene localmente la progressione della neoplasia (Cortesi Cell Reports 2018).

Questo meccanismo d'azione delle cellule NKT è considerato di particolare interesse per la cura del cancro, poiché l'immunosoppressione che si genera a livello del microambiente tumorale è considerata uno dei principali ostacoli all'efficacia delle terapie antitumorali, in particolare per l'immunoterapia cellulare.

## **Lo studio**

In questo nuovo studio il gruppo di ricerca del laboratorio di Immunologia Sperimentale del San Raffaele ha ulteriormente potenziato l'attività antitumorale dei linfociti NKT, modificandoli geneticamente in modo da far loro esprimere un recettore antigenico (TCR) specifico per un antigene tumorale.

Le cellule NKT hanno così acquisito due funzioni antitumorali contemporanee: da un lato, la loro naturale capacità di eliminare le cellule che sopprimono il microambiente tumorale, dall'altro la nuova capacità di uccidere in modo diretto le cellule neoplastiche. Il risultato di questa azione antitumorale combinata delle cellule NKT è il controllo particolarmente efficace della progressione neoplastica in modelli sperimentali.

Spiega Gloria Delfanti, prima autrice dello studio che è stato oggetto del suo dottorato di ricerca presso l'Università Vita-Salute San Raffaele: “Una volta prelevate da un donatore e trasferite, queste cellule hanno la caratteristica di non aggredire i tessuti normali del ricevente, a differenza degli altri linfociti T. Questo è un enorme vantaggio perché permetterebbe di ottenere da pochi donatori sani una banca di cellule NKT che, una volta espanse e modificate geneticamente in laboratorio con recettori antitumorali, possono essere successivamente trasferite ad ogni paziente il cui tumore esprima il determinato antigene bersaglio”.

“Con il nostro lavoro abbiamo identificato i meccanismi di azione delle cellule NKT armate geneticamente contro antigeni tumorali. Abbiamo inoltre contribuito a fornire nuove informazioni utili per migliorarne l'uso nell'immunoterapia adottiva del cancro, una pratica che negli ultimi anni sta ottenendo risultati clinici promettenti. Con questo studio abbiamo anche dimostrato, in modelli sperimentali, la possibilità di combinare questa terapia cellulare con l'utilizzo di nano-tecnologie che stimolano specificatamente le cellule NKT. La combinazione permette di sostenere ulteriormente l'attività antitumorale delle cellule NKT nel tempo, per contrastare meglio i tumori più aggressivi e metastatici. Le cellule NKT modificate con CAR stanno attirando crescente interesse per l'immunoterapia del cancro grazie ai risultati estremamente incoraggianti ottenuti negli Stati Uniti nella cura sperimentale di tumori solidi pediatrici e linfomi dell'adulto. I nostri sforzi futuri saranno ora mirati verso l'applicazione clinica dei risultati ottenuti in questo studio sperimentale”, concludono i coordinatori dello studio.

