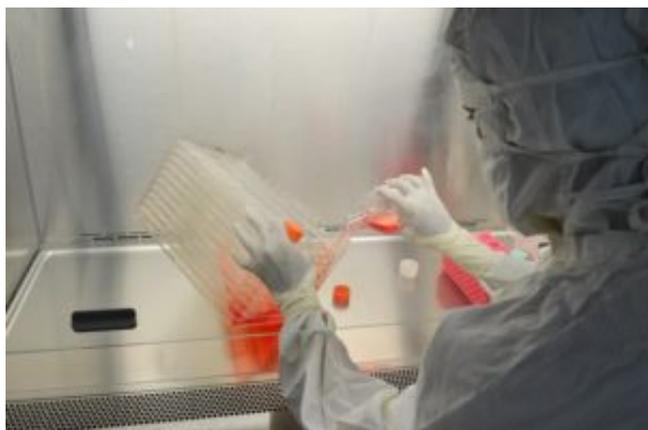




UniSR
Università Vita-Salute
San Raffaele

Lo studio condotto dai ricercatori dell'IRCCS Ospedale San Raffaele su modelli murini dimostra come i CAR-Treg sono in grado di spegnere l'infiammazione in modo permanente nel Lupus. La ricerca apre a nuove frontiere nella lotta contro le malattie autoimmuni e potrebbe diminuire le probabilità di rigetto d'organo in seguito a trapianto



Milano, 27 marzo 2024 - Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è una malattia cronica autoimmune che colpisce principalmente la popolazione giovane di sesso femminile e si caratterizza per la produzione da parte dei Linfociti B di anticorpi diretti erroneamente verso vari organi e tessuti dell'organismo. Il Lupus può manifestarsi in qualsiasi organo e apparato e per questo motivo risulta essere un esempio paradigmatico tra tutte le malattie autoimmuni cosiddette 'sistemiche'.

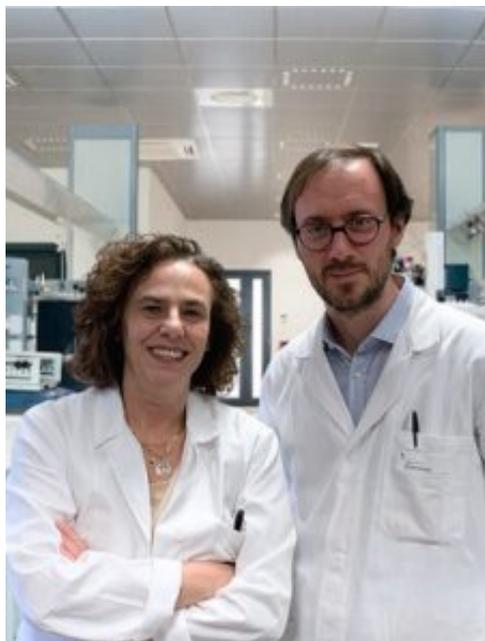
Diversi studi preclinici hanno attestato l'efficacia delle terapie a base di CAR T per ridurre selettivamente i linfociti B, responsabili nella patogenesi del LES, in modelli murini geneticamente predisposti al Lupus. Tuttavia questo tipo di approccio espone i soggetti al rischio di contrarre infezioni a causa della drastica diminuzione generale di Linfociti B, tra cui anche quelli deputati a produrre gli anticorpi protettivi nei confronti degli agenti infettivi.

La ricerca, appena pubblicata su [Nature Communications](#), ha testato per la prima volta su modelli murini umanizzati di malattia di LES, una nuova terapia a base di cellule CAR-Treg in grado di esercitare un effetto immunosoppressivo direttamente negli organi linfoidi, ovvero il luogo in cui avviene la presentazione dell'antigene e la generazione degli anticorpi responsabili dell'infiammazione nella patologia autoimmune.

Lo studio è stato coordinato dalla prof.ssa Chiara Bonini, responsabile dell'Unità di Ematologia Sperimentale e Ordinario di Ematologia all'Università Vita-Salute San Raffaele e dal dott.

Matteo Doglio, medico ricercatore presso l'Unità di Ematologia Sperimentale, entrambi dell'IRCCS Ospedale San Raffaele.

Le malattie autoimmuni e le terapie a base di CAR T e CAR Treg



Chiara Bonini e Matteo Doglio

Le malattie autoimmuni sono condizioni in cui il sistema immunitario del corpo attacca erroneamente i propri tessuti sani, considerandoli come agenti estranei. In condizioni normali, il sistema immunitario

svolge il ruolo di difesa, proteggendo l'organismo da batteri, virus e altre sostanze nocive. Tuttavia, nelle malattie autoimmuni, questo sistema diventa iperattivo e attacca erroneamente le cellule e i tessuti sani, causando infiammazione e danni.

“La terapia ideale per le malattie autoimmuni dovrebbe mirare a correggere la risposta immunitaria errata senza compromettere in modo eccessivo la capacità difensiva del corpo e da qui è nata l'intuizione di utilizzare i CAR-Treg. I CAR-T convenzionali, infatti, non sono in grado di distinguere i linfociti B responsabili dell'infiammazione da tutti gli altri linfociti, mentre i CAR-Treg riescono ad operare una selezione mirata spegnendo semplicemente le cellule iperattive senza provocarne la morte”, afferma la prof.ssa Bonini.

I CAR sono recettori sintetici, non esistenti in natura, generati in laboratorio per ridirigere i linfociti T contro specifici bersagli. Questa tecnologia è comunemente impiegata nei linfociti T per combattere i tumori, specialmente quelli ematologici, già attualmente in uso in clinica.

La stessa tecnologia può essere anche utilizzata sui linfociti T regolatori o Treg, un gruppo di linfociti T adibiti al normale controllo del sistema immunitario per evitare reazioni infiammatorie esagerate o deputati alla prevenzione dell'insorgenza dell'autoimmunità. In questo contesto, i CAR possono ridirigere le Treg contro bersagli rilevanti nel contesto delle malattie autoimmuni, potenziandone l'attività.

Lo studio

I ricercatori hanno creato un modello murino umanizzato, dichiara il dott. Doglio: “il sistema immunitario del topo è diventato in poco tempo molto simile a quello umano, a quel punto è stato possibile indurre la malattia LES e praticare l'iniezione di Linfociti T regolatori modificati con i CAR. È la prima volta che i CAR-Treg vengono studiati in modelli murini con un sistema immunitario completamente umanizzato.”

I ricercatori hanno così potuto osservare come nei modelli murini umanizzati di Lupus una sola iniezione di CAR-Treg è risultata sufficiente a ridurre l'infiammazione e a ristabilire l'equilibrio naturale del sistema immunitario. Gli organi intaccati dalla malattia, e in particolare gli organi linfoidi, in seguito all'infusione hanno riacquisito le normali funzionalità debellando del tutto la malattia.

Continua il ricercatore: "In seguito all'infusione dei CAR-Treg è stato possibile osservare la risposta di ciascun organo dapprima compromesso a causa della malattia. Per esempio i polmoni dei modelli murini lupoidi presentavano una reazione infiammatoria caratterizzata da lesioni di tipo granulomatoso, in seguito al trattamento non solo l'infiammazione si è ridotta del 60%, ma la struttura polmonare risulta preservata".

Una possibile terapia per le malattie autoimmuni e non solo

"Tutti i reagenti che sono stati utilizzati nello studio sono già compatibili con la clinica. Speriamo che la nostra ricerca intraprenda presto l'iter necessario allo sviluppo di un farmaco specifico anche per altre malattie autoimmuni, non solo per il Lupus. Inoltre, abbiamo ipotizzato, ma per il momento rimane solo un'ipotesi, di utilizzare i CAR-Treg nel trapianto d'organo per prevenire il rigetto o nel trapianto di midollo osseo per controllare la GVHD (malattia da trapianto contro l'ospite): grazie alla loro capacità immunoregolatoria potrebbero essere in grado di ridurre drasticamente le probabilità che l'organo trapiantato venga rigettato", conclude la prof.ssa Bonini.

La tecnologia CAR-Treg sviluppata in questa ricerca è stata brevettata ed è pronta ad intraprendere il percorso per trasformarla in una terapia innovativa per i pazienti affetti da LES.

Lo studio è stato finanziato dal Ministero della Ricerca e dell'Università (PRIN 2017WC8499; PRIN 2022SLL3YZ), dal Ministero della Salute e dell'Alleanza contro il Cancro (progetto Ricerca Corrente CAR T: RCR-2019-23669115), dall'iniziativa EU IMI (consorzio T2EVOLVE) a CB ed è stato parzialmente sostenuto dal Ministero della Salute (Ricerca Finalizzata Grant No. GR-2016-02364847).