



Scoperto meccanismo molecolare con cui i tumori ingannano le cellule “natural killer”. I ricercatori dell'ospedale pediatrico Bambino Gesù, insieme all'Università di Genova e con il sostegno di AIRC, hanno svelato come si attiva il check-point inibitore PD-1 sulle cellule NK. Lo studio pubblicato sul Journal of Allergy and Clinical Immunology



Roma,

18 maggio 2020 - Un falso comando. Un ordine ingannevole impartito dalle cellule tumorali frena la difesa immunitaria e disarmo, di fatto, le cellule “natural killer” (NK), preposte al riconoscimento e alla distruzione delle cellule tumorali stesse.

Il meccanismo molecolare è stato scoperto dai ricercatori dell'ospedale pediatrico Bambino Gesù di Roma, in collaborazione con il Dipartimento di Medicina sperimentale dell'Università di Genova e con il sostegno di Fondazione AIRC.

I dati hanno svelato la combinazione finora sconosciuta di citochine e cortisolo che induce inopportuna l'espressione sulle cellule NK della proteina PD-1, un potente freno inibitore della risposta immunitaria. I risultati sono appena stati pubblicati su una delle più importanti riviste internazionali di immunologia, il *Journal of Allergy and Clinical Immunology*.

Un falso segnale per il sistema immunitario

Il PD-1 è un check-point inibitore, un freno molecolare, che, in condizioni normali, controlla il sistema immunitario. La sua funzione è impedire reazioni di difesa eccessive che possono danneggiare l'organismo e i tessuti, causando a volte malattie autoimmuni e violente reazioni infiammatorie. I tumori sfruttano questo freno impartendo alle cellule soldato dell'organismo, i linfociti T e le cellule “natural killer”, l'ordine ingannevole di esprimere sulla propria superficie il PD-1.

“Il risultato è che le NK, fondamentali per le difese contro i tumori, vengono frenate e non riescono ad attaccare e a distruggere il tumore stesso, come da noi dimostrato in uno studio precedente”, spiega il prof. Lorenzo Moretta, direttore dell'Area Immunologica dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù.

“Scoprire il meccanismo con cui le cellule tumorali impartiscono quest'ordine, eludendo il controllo delle difese immunitarie - aggiunge la prof.ssa Maria Cristina Mingari, del Dipartimento di Medicina sperimentale dell'Università di Genova e direttore dei Laboratori di immunologia dell'IRCCS Policlinico S. Martino - può fornire un'arma in più per combattere e curare il cancro”.

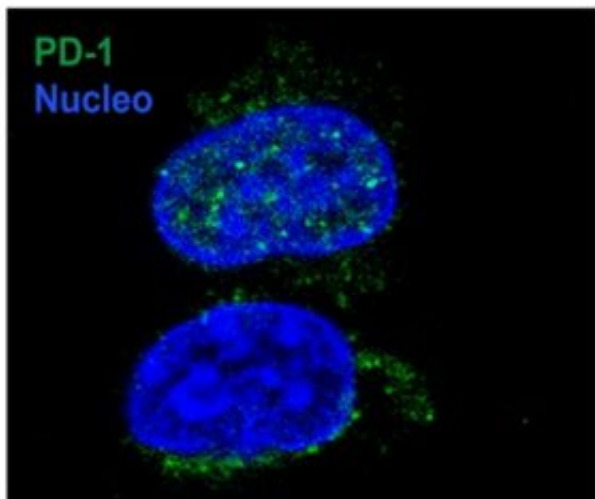


Immagine acquisita al microscopio laser confocale di cellule Natural Killer marcate con un anticorpo specifico nel riconoscere la proteina PD-1, coniugato a una sonda fluorescente (in verde). I nuclei delle cellule sono colorati in blu

Svelato il ‘trucco’ delle cellule cancerose

Dopo oltre due anni di studio i ricercatori sono riusciti a svelare in che modo le cellule cancerose riescano ad impartire alle cellule NK l’ordine di esprimere PD-1. Il contesto è quello del cosiddetto “micro-ambiente tumorale”.

“Questo ambiente - spiega la dott.ssa Linda Quatrini, ricercatrice dell’Area Immunologica del Bambino Gesù e vincitrice di una borsa di studio iCare-2 per il rientro dall’estero, sostenuta da AIRC ed Unione Europea - è creato dal tumore stesso che ‘corrompe’ cellule normali alterandone la funzione a proprio vantaggio. Esse iniziano a produrre una serie di sostanze chimiche in grado di inibire o disarmare le cellule difensive e le citochine, molecole proteiche che funzionano come veri e propri messaggeri del sistema immunitario”.

Quando tre particolari citochine - denominate IL-15, IL-18 e IL-12 - si combinano con il cortisolo, un ormone che viene prodotto in abbondanza dalle ghiandole surrenali in situazioni di stress, ma anche nel corso di malattie infiammatorie e di tumori, si forma una “miscela esplosiva”.

Questa

miscela, spiega la dottoressa, “è in grado di innescare il meccanismo ingannevole per cui le cellule natural killer, che avrebbero il compito di attaccare il tumore, iniziano invece ad esprimere PD-1. Abbiamo anche identificato il meccanismo molecolare di questo fenomeno: il cortisolo interviene, infatti, a diversi livelli della catena di montaggio della proteina PD-1, agendo sulla trascrizione del gene e sulla traduzione della proteina”.

Le implicazioni terapeutiche

La

scoperta dei ricercatori del Bambino Gesù offre importanti spunti per l'utilizzo dei farmaci in funzione antagonistica all'azione del tumore. “Identificare il meccanismo patogenetico di una malattia e le varie molecole coinvolte a più livelli - spiega Moretta - può fornire nuovi bersagli, finora ignoti, per farmaci già disponibili. Del resto, che PD-1 sia un bersaglio importante nella terapia di tumori molto aggressivi è testimoniato dai successi ottenuti con anticorpi che bloccano PD-1 nel melanoma e nei carcinomi polmonari. Non va poi dimenticato che farmaci analoghi al cortisolo, i glucocorticoidi, vengono utilizzati spesso nel corso delle terapie oncologiche. I nostri dati rafforzano il concetto che, quando possibile, il loro uso andrebbe limitato dato l'effetto negativo sulla risposta anti-tumorale”.