



*I ricercatori dell'Istituto San Raffaele Telethon per la Terapia Genica hanno scoperto un nuovo meccanismo di regolazione delle risposte immunitarie, con importanti implicazioni nella lotta alle malattie infettive e oncologiche e nell'ottimizzazione dei protocolli di terapia genica per malattie genetiche rare*



Milano, 15 giugno 2021 - Gli interferoni sono un insieme di molecole infiammatorie con un ruolo chiave: dal loro rilascio dipende infatti la capacità del sistema immunitario di eliminare con successo patogeni come SARS-CoV-2 o di contrastare lo sviluppo dei tumori.

In una ricerca pubblicata oggi sulla prestigiosa rivista *Immunity* e coordinata da Renato Ostuni - responsabile del laboratorio Genomica del Sistema Immunitario Innato presso l'Istituto San Raffaele Telethon per la Terapia Genica (SR-Tiget) di Milano - si descrive il ruolo di un nuovo gene che agisce come interruttore per la produzione di interferone ?.

La scoperta, che suggerisce un nuovo target terapeutico per modulare la risposta immunitaria, ha

importanti implicazioni nella lotta alle malattie infettive e oncologiche e apre la strada allo sviluppo di protocolli di terapia genica più efficaci.

### **Cosa sono gli interferoni di tipo I**

Gli interferoni di tipo I - di cui fa parte l'interferone  $\beta$  - sono tra le più potenti molecole ad azione infiammatoria. Come tali, queste proteine sono essenziali per la nostra sopravvivenza, ma anche potenzialmente pericolose: se infatti non vengono prodotte a sufficienza quando ce n'è bisogno, il sistema immunitario non riesce a difenderci con successo contro patogeni e tumori; se però vengono prodotte in eccesso e fuori contesto, possono favorire l'insorgenza di malattie autoimmuni e infiammatorie.

“Ecco perché l'evoluzione ha prodotto una serie ridondante di interruttori di sicurezza: geni diversi che devono essere attivati in serie prima di permettere la sintesi degli interferoni - spiega Renato Ostuni - Si tratta di un sistema di protezione, pensato per evitare che queste molecole infiammatorie vengano rilasciate nei tessuti quando non è strettamente necessario”.

### **La scoperta di un nuovo regolatore dell'interferone $\beta$**

Diversi geni coinvolti nei processi di regolazione degli interferoni sono stati scoperti da tempo. Ora, grazie alla ricerca condotta dal gruppo di Ostuni, ne conosciamo uno nuovo: si chiama MEF2A e codifica per una proteina (o “fattore di trascrizione”) già nota per il suo ruolo nello sviluppo del sistema nervoso e muscolare. Prima d'ora però nessuno sospettava che MEF2A potesse avere un ruolo così rilevante anche per il funzionamento del sistema immunitario.

I ricercatori sono arrivati a MEF2A studiando il meccanismo d'azione di una molecola - la prostaglandina E2, o PGE2 - conosciuta per la sua capacità di modulare le risposte immunitarie. Normalmente, la PGE2 impedisce che gli interferoni vengano rilasciati quando non necessario e quindi contribuisce a mantenere i tessuti in salute.

“La PGE2 è inoltre un ingrediente essenziale nei protocolli di terapia genica perché permette di coltivare e ingegnerizzare le cellule staminali del sangue, preservandone la piena funzionalità - aggiunge Ostuni - E studi internazionali suggeriscono che la PGE2 possa addirittura favorire la rigenerazione del midollo osseo dopo il trapianto”.

Come purtroppo spesso succede, le cellule tumorali sono in grado di alterare alcune proprietà fisiologiche

e di sfruttarle a proprio vantaggio. La prostaglandina E2 viene infatti prodotta in grandi quantità in alcuni tipi di tumori che, così facendo, sfuggono al controllo del sistema immunitario: “Il rovescio della medaglia nell’aver così tanti meccanismi di controllo per molecole infiammatorie come gli interferoni è che il sistema è particolarmente vulnerabile alle strategie di “hacking” delle cellule tumorali: basta bloccare uno degli interruttori per impedire il rilascio di interferoni e tenere a bada il sistema immunitario”, spiega Ostuni.

### **Le implicazioni della scoperta**

La scoperta di un nuovo gene che regola la produzione dell’interferone  $\gamma$  e della capacità di una molecola - la prostaglandina E2 - di limitarne la funzione ha molteplici applicazioni, che vanno dal trattamento delle malattie infettive allo sviluppo di nuove strategie di immunoterapia per i tumori. “Non solo, ci permetterà anche di migliorare i protocolli di terapia genica: la capacità rigenerativa delle cellule staminali del sangue viene infatti compromessa da fenomeni infiammatori, sia durante la correzione genetica in laboratorio che a seguito del trapianto nei pazienti”.

Il gruppo di ricercatori coordinati da Ostuni è già al lavoro per tradurre il risultato di questa ricerca di base - condotta attraverso tecnologie all’avanguardia e analisi bioinformatiche - in terapie cellulari avanzate, missione chiave dell’istituto SR-Tiget. “L’interferone  $\gamma$  è una molecola fondamentale nel regolare la risposta immunitaria in moltissime situazioni: conoscere i geni che ne controllano la produzione apre prospettive eccitanti, che non vediamo l’ora di esplorare!”, conclude Renato Ostuni.