



UNIVERSITÀ  
di VERONA

*Uno studio dell'Università di Verona, pubblicato su *Journal for Immunotherapy of cancer*, mostra come riprogrammando il microambiente tumorale, la neoplasia potrebbe rispondere ai trattamenti*



Verona, 31 gennaio 2022 - Il tumore del pancreas è, ad oggi, una delle neoplasie più aggressive, caratterizzata da un'elevata mortalità, anche perché è tra le meno responsive ai trattamenti di cura. Un nuovo studio, coordinato dall'ateneo di Verona, grazie a un team multidisciplinare che ha coinvolto numerosi gruppi di ricerca, ha ora dimostrato come un approccio multiplo, finalizzato a riprogrammare il microambiente tumorale possa favorire la risposta delle cellule ai trattamenti di immunoterapia.

La ricerca, dal titolo "Interrupting the nitrosative stress fuels tumor-specific cytotoxic T lymphocytes in pancreatic cancer", è stata pubblicata sulla rivista scientifica *Journal for Immunotherapy of cancer* e vede come primo autore e corrispondente Francesco De Sanctis, ricercatore del dipartimento di Medicina, e Vincenzo Bronte, direttore della sezione di Immunologia come autore senior e corrispondente. Finanziatori sono stati la Fondazione Cariverona, l'Airc, il bando nazionale PRIN, il Cancer Research Institute e l'Euronanomed III di Madrid.

I ricercatori hanno analizzato i meccanismi di evasione dal controllo immunologico messi in atto dal

tumore pancreatico, ovvero le modalità con cui resiste alle terapie, integrando dati istologici, fenotipici, funzionali e molecolari a singola cellula e sviluppato un approccio di immunoterapia efficace in modelli preclinici.

“Abbiamo scoperto che il tumore pancreatico recluta preferenzialmente cellule immunitarie di natura mieloide con elevata capacità immuno soppressiva a scapito di linfociti T, promuovendo uno stato immunologico incapace di ostacolare la progressione tumorale - spiegano i ricercatori - Le cellule mieloidi infiltranti il tumore contribuiscono a generare un ambiente altamente ostile per l'ingresso e la funzione dei linfociti T con attività anti-tumorale, attraverso Arginasi 1 (ARG1) e ossido nitrico sintasi 2 (NOS2). Questi due enzimi metabolizzano arginina producendo elevate quantità di composti radicali dell'ossigeno e dell'azoto, come i perossinitriti, che causano un rapido e progressivo accumulo di nitrotirosine nel microambiente tumorale. Le nitrotirosine generano una barriera chimica che ostacola l'ingresso dei linfociti nel tumore, sostenendo uno stato di progressiva immuno soppressione”.

Per contrastare questa resistenza ai trattamenti, il gruppo ha utilizzato un inibitore di ARG1 e NOS2 recentemente sviluppato, chiamato AT38, dimostrando di poter riprogrammare in vivo il microambiente tumorale da pro-tumorale ad anti-tumorale. La somministrazione di AT38 in modelli preclinici di tumore al pancreas riduce l'infiltrazione e l'abilità soppressiva delle cellule mieloidi e promuove l'ingresso nel tumore dei linfociti, supportando l'efficacia dell'immunoterapia adottiva di linfociti T citotossici specifici per l'antigene tumorale telomerasi.

“Lo studio - concludono - mette in discussione l'attuale dogma che il tumore del pancreas non sia responsivo all'immunoterapia, suggerendo piuttosto che un approccio multiplo finalizzato a riprogrammare il microambiente tumorale possa favorire l'ingresso e le azioni citotossiche di linfociti T specifici per antigeni tumorali, come la telomerasi”.