

LA RICERCA SI VEDE. OGNI GIORNO, INSIEME.

MEDICINA DI PRECISIONE

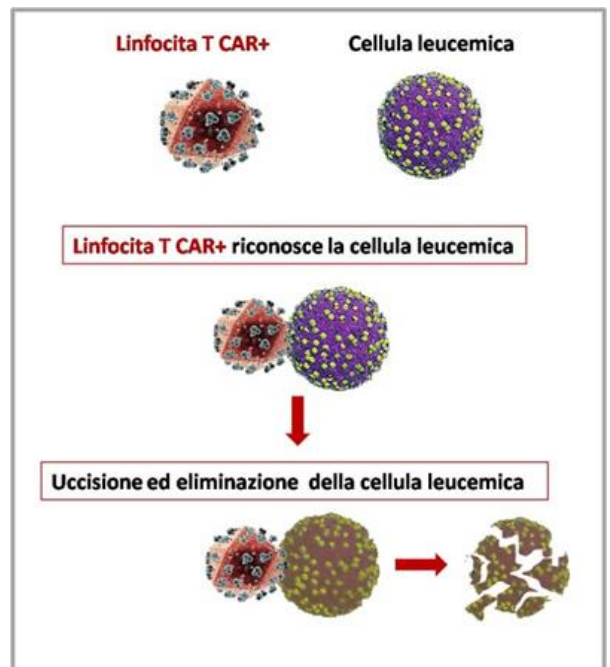
IMMUNOTERAPIA CELLULARE CON CELLULE GENETICAMENTE MODIFICATE

Il gruppo di Terapia Molecolare opera da anni all'interno del Centro di Ricerca "M.Tettamanti", al fine di identificare nuove strategie terapeutiche per la cura delle leucemie infantili.

In particolare, il team di ricerca è specializzato nel campo dell'immunoterapia cellulare con cellule geneticamente modificate, una branca della medicina avanzata che sfrutta le potenzialità intrinseche di difesa del sistema immunitario umano a fini terapeutici. In questo contesto, i linfociti T sono cellule del sistema immunitario normalmente presenti nel nostro organismo, deputate al controllo e all'eliminazione di possibili agenti patogeni e cellule tumorali quali quelle leucemiche.

La leucemia però trova spesso numerosi modi per evadere le difese immunitarie. Per reindirizzare e potenziare l'attività dei linfociti T verso le cellule leucemiche e renderli così dei veri e propri killer specializzati, è possibile dotarli di recettori chimerici (meglio noti come *CARs* in inglese).

I *CARs* sono molecole artificiali che vengono introdotte sulla superficie dei linfociti T, attraverso tecniche di ingegneria genetica, e agiscono da veri e propri "radar" permettendo così l'attacco della cellula tumorale e la sua successiva eliminazione (vedi figura qui a lato).



LA RICERCA SI VEDE. OGNI GIORNO, INSIEME.

MEDICINA DI PRECISIONE

Il successo terapeutico di questa innovativa strategia per il trattamento di forme aggressive e recidivanti di leucemia linfoblastica acuta (LLA) è stato raggiunto in vari studi clinici nel mondo, aprendo così una nuova frontiera nell'ambito di patologie difficili da curare con regimi di trattamento standard, quali la chemioterapia e il trapianto di midollo osseo.

A questo proposito, il nostro centro sarà fra i primi centri in Europa a sviluppare uno studio clinico di fase I/II per il trattamento della LLA ad alto rischio, utilizzando cellule T specifiche (CIK) e modificate geneticamente con un recettore chimerico specifico per l'antigene CD19, largamente espresso dalle cellule leucemiche di LLA. Questo risultato è stato permesso dall'ideazione da parte del gruppo di Terapia Molecolare di un approccio di terapia genica innovativo che sfrutta un sistema non virale cosiddetto "Sleeping Beauty", basato sull'uso di molecole di DNA circolari, dette Trasposoni, che, veicolate nel nucleo cellulare tramite esposizione della cellula a un campo elettromagnetico (tecnica di elettroporazione), sono capaci di inserirsi nel genoma umano. Questa metodica non virale ha il vantaggio di ridurre le preoccupazioni associate a problemi di fabbricazione, costo e sicurezza dei classici vettori virali che ne limitano l'applicazione clinica a pochi centri specializzati e quindi a un limitato numero di pazienti.

Il processo di manipolazione genetica e la successiva produzione delle cellule modificate avverrà all'interno del laboratorio di Terapia cellulare e Genica "Stefano Verri", una struttura approvata dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), che produce cellule-farmaco secondo regimi di Norme di Buona Fabbricazione (NBP), o GMP (Good Manufacturing Practices), ovvero un insieme di regole, procedure e linee guida in base alle quali vengono prodotti i farmaci.

Un'ulteriore linea di ricerca in corso di investigazione riguarda lo sviluppo di cellule CIK modificate con CARs specifici per la Leucemia Mieloide Acuta (LMA), leucemia meno frequente nel bambino ma ad oggi ancora molto aggressiva e associata ad alte percentuali di ricaduta.

In questo contesto, le molecole bersagliate dalle cellule CIK-CAR sono il CD33 e il CD123, altamente espresse dalle cellule di LAM.

La validazione preclinica di questo approccio ne permetterà la futura traslazione clinica attraverso il disegno di uno studio clinico per pazienti con LAM refrattaria alle terapie standard o ricaduti dopo trapianto.

Responsabili del progetto:

Dott.ssa Chiara Magnani, PhD senior post doc laboratorio immunoterapia molecolare

Dott.ssa Sarah Tettamanti, PhD senior post doc laboratorio immunoterapia molecolare

Centro Ricerca M. Tettamanti