

# Immunoncologia, alleanza vincente

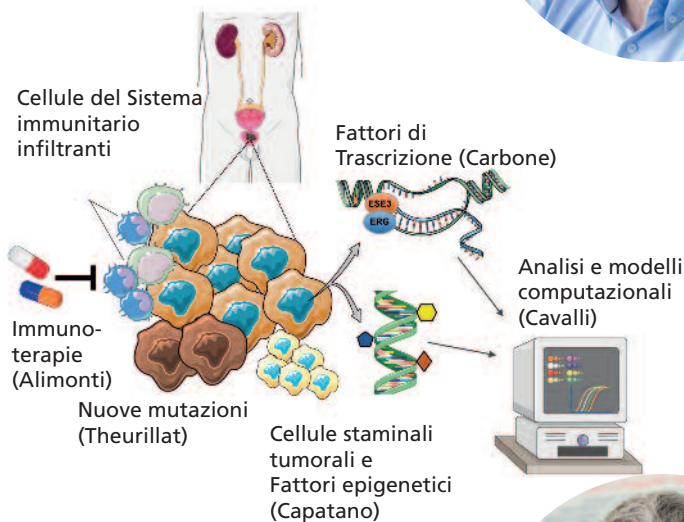
La collaborazione fra oncologia e immunologia ha dato inizio a una nuova era nel trattamento dei tumori. Al vertice dei rispettivi campi di ricerca, i due istituti bellinzonesi Ior e Irb si trovano in una posizione unica per sviluppare terapie innovative grazie al reciproco apporto, come prospettano i brillanti risultati già ottenuti dai loro Laboratori.



**S**e l'intuizione che il sistema immunitario potesse essere in grado di proteggere l'organismo contro il cancro risale già a inizio Novecento e a metà secolo datano le prime evidenze sperimentali, è nell'ultima manciata di anni che il campo dell'oncologia è stato concretamente rivoluzionato dallo sviluppo di nuove terapie che prendono di mira le cellule tumorali stimolando il sistema immunitario dei pazienti e rendendolo in grado di riconoscere e distruggere le cellule cancerogene, anche qualora queste cerchino di eluderlo. Il rapido progresso di questi approcci ha già arricchito e, in un prossimo futuro, completerà ulteriormente le tecniche classiche come chirurgia, chemio e radioterapia o le terapie a bersaglio molecolare per combattere la progressione delle neoplasie e per migliorare il tasso di sopravvivenza dei pazienti grazie all'efficacia sul lungo termine.



## Tumore alla prostata



Dall'alto: Giuseppina M. Carbone, capogruppo del Laboratorio di Biologia del cancro prostatico (Ior), Carlo Catapano, Direttore dello Ior e del Laboratorio di terapie sperimentali, Andrea Alimonti, capogruppo del Laboratorio di Oncologia molecolare (Ior), Andrea Cavalli, capogruppo del Laboratorio di Biologia Strutturale Computazionale (Irb) e Jean-Philippe Theurillat, capogruppo del Laboratorio di genomica funzionale del cancro (Ior).

di base e clinici del cancro, i secondi sono essenziali per capire come il sistema immunitario riconosce e distrugge i tumori.

I tumori possono avere diverse cause scatenanti, fra le quali alterazioni genetiche, epigenetiche, metaboliche, a livello di microambiente tumorale o attivazione di cellule staminali tumorali. Con il loro progredire possono acquisire la capacità di formare metastasi e diventare resistenti alle terapie. Questi aspetti vengono approfonditi da diversi gruppi dell'Istituto di ricerca in oncologia (Ior), sempre più in collaborazione con ricercatori dell'Istituto di ricerca in biomedicina (Irb), con l'obiettivo sia di capirne le cause sia di cercare una soluzione.

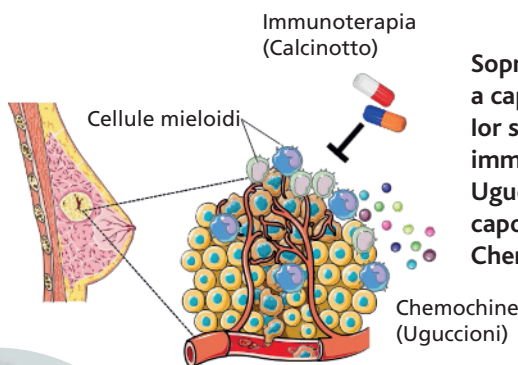
Situate a Bellinzona, queste due eccellenze della ricerca svizzera, entrambe affiliate all'Università della Svizzera italiana, si trovano in una posizione unica per generare nuove preziose conoscenze. Infatti, entrambi gli istituti vantano un'esperienza mondiale nello studio di importanti tipologie di tumore, come quello alla prostata, il cancro al seno, quello al fegato, il melanoma e i meccanismi generali del cancro. Le sinergie esistenti non potranno che uscire rafforzate a partire da questo autunno, quando i due istituti si troveranno sotto il medesimo tetto, nella nuova sede del Centro di ricerca biomedica della Svizzera italiana a Bellinzona.

**Cancro alla prostata.** È la tipologia di tumore più frequente nel mondo industrializzato, una delle più comuni cause di decesso nella popolazione maschile. Dei due principali programmi di ricerca che includono i vari laboratori attivi allo Ior, quello dedicato ai tumori solidi si caratterizza proprio per il suo particolare interesse nel tumore della prostata studiandone gli aspetti biologici, genetici, immunologici e terapeutici. Negli anni sono molti i prestigiosi riconoscimenti ottenuti che attestano una ricerca che si muove alla frontiera del settore.

Estremamente promettenti sono gli studi della Dr.ssa Giuseppina M. Carbone, capogruppo del Laboratorio di Biologia del cancro prostatico dello Ior, che si concentrano sul ruolo dei fattori di trascrizione della famiglia Ets nella genesi dei tumori

alla prostata che controllano la proliferazione, la differenziazione e la sopravvivenza cellulare in molti tessuti. Tra i brillanti risultati ottenuti, l'anno scorso il Fondo Nazionale Svizzero per la Ricerca Scientifica ha stanziato 700mila franchi per finanziare un suo progetto quadriennale. «I nostri studi sono stati i primi a indicare un ruolo di soppressore tumorale

## Tumore al seno



della proteina Ets3/Ehf nel carcinoma della prostata che agisce come una barriera impedendo la de-differenziazione delle cellule epiteliali e la trasformazione maligna nell'epitelio prostatico», spiega Giuseppina Carbone, il cui

Laboratorio conta importanti collaborazioni con ricercatori dell'Irb, in particolare con il Prof. Roger Geiger e con il gruppo del Dr. Andrea Cavalli.

Il Laboratorio di terapie sperimentali guidato invece dal Prof. Carlo Catapano, Direttore dello Ior e Responsabile del Programma di biologia dei tumori e terapie sperimentali dell'Istituto, si è concentrato sull'identificazione di fattori epigenetici iperattivi nei tumori umani e ha testato la capacità di farmaci specifici di contrastare la plasticità delle cellule tumorali e l'emergenza di fenomeni di resistenza alle terapie anticancro. «Una ristretta popolazione di cellule neoplastiche, definite 'cellule staminali tumorali', ha proprietà staminali e la capacità di autoriprodursi in maniera indefinita. Il nostro Laboratorio di terapie sperimentali ha sviluppato metodi e modelli sperimentali per studiarle e per testare gli effetti di interventi genetici e farmacologici. Un importante elemento che abbiamo riscontrato



Sopra, Arianna Calcinotto, a capo del gruppo di ricerca dello Ior specializzato nel campo della immunoncologia. Sotto, Mariagrazia Uguccioni, Vicedirettrice dell'Irb e capogruppo del Laboratorio Chemochine nell'immunità.

in vari modelli sperimentali è la stretta interazione tra la regolazione epigenetica del genoma cellulare e le funzioni di controllo di processi metabolici e dell'attività dei mitocondri. Questi piccoli organelli intracellulari costituiscono un nodo centrale di coordinamento, definendo e limitando la capacità proliferativa delle cellule staminali tumorali. I nostri dati recenti indicano che tali fattori di controllo del funzionamento dei mitocondri rappresentano una vulnerabilità specifica delle cellule staminali neoplastiche e possono essere sfruttati per sviluppare nuovi farmaci che ne inducano il progressivo esaurimento ed eliminazione», illustra il direttore dello Ior.

A più riprese si è distinto anche il Laboratorio di Oncologia molecolare e nel 2020 il Prof. Andrea Alimonti, suo capogruppo, ha aggiunto agli importanti titoli già ottenuti il rinomato Prostate Cancer Foundation Award, un riconoscimento raramente conferito a scienziati che operano al di fuori degli Stati Uniti. Il suo maggiore contributo riguarda la scoperta di un approccio terapeutico basato sull'induzione della senescenza cellulare e della risposta immunitaria contro il tumore alla prostata. «Il microambiente tumorale circonda il tumore e ne influenza l'evoluzione: è infatti composto da diversi elementi tra cui alcune cellule del sistema immunitario che a lungo andare possono infiltrare i tumori e promuoverne la crescita

e la resistenza alle terapie standard, come ad esempio le cellule mieloidi soppressorie. I due studi pubblicati su *Nature* testimoniano come il nostro team abbia scoperto che le MdsCs granulocitiche, un sottotipo di cellule mieloidi infiltranti i tumori, possono promuovere la resistenza alla terapia ormonale di soppressione androgenica producendo nel microambiente tumorale la proteina IL23, che funziona come un regolatore del segnale androgenico», spiega Andrea Alimonti.

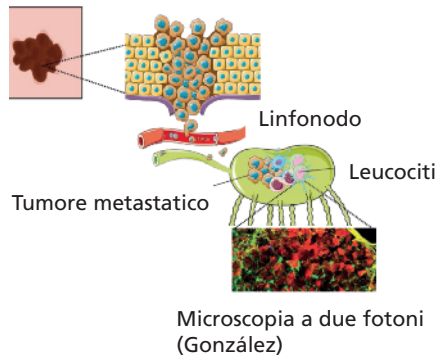
Un altro modello sperimentale ha consentito di testare l'efficacia di nuovi anticorpi monoclonali in grado di inibire Cdc1, un oncogene coinvolto nello sviluppo di metastasi. «Questa ricerca ha permesso la creazione di un'industria biotech che si occupa dello sviluppo preclinico di tali anticorpi che potranno in futuro essere usati come farmaci immunoterapici. Si tratta di risultati importanti nell'ambito della medicina personalizzata, che danno ulteriore conferma di quanto sia cruciale il corredo genetico del tumore per prevedere la risposta ai trattamenti chemioterapici», sottolinea il capogruppo del Laboratorio di Oncologia molecolare.

Il Prof. Jean-Philippe Theurillat, capogruppo del Laboratorio di genomica funzionale del cancro, studia invece nuovo sottotipo geneticamente diverso di tumore alla prostata con lo scopo di chiarire la funzione biologica di nuove mutazioni, al fine di stabilire modalità terapeutiche innovative.

Nuove prospettive le aprono anche le ricerche sul cancro del Dr. Andrea Cavalli, capo gruppo del Laboratorio di Biologia Strutturale Computazionale dell'Irb, focalizzate sullo sviluppo di inibitori di fattori di trascrizione quali Stat3 e Erg, che in diversi tipi di cancro risultano 'disregolati'. Uno dei risultati più incoraggianti ottenuti negli ultimi tempi è stato lo sviluppo di un anticorpo monoclonale che si è dimostrato estremamente efficace in modelli cellulari di tumori dove è in grado di bloccare completamente l'azione di Erg metilato, presente soprattutto in forme aggressive di tumore alla prostata, lasciando invece inalterata la funzionalità della forma naturale. Inoltre, studi preliminari indicano che l'anticorpo possa anche essere utilizzato quale strumento diagnostico per individuare le forme più aggressive di cancro alla prostata. «Oggi, i tempi per lo sviluppo di farmaci sono nell'ordine di 10-15 anni. Integrando metodi computazio-



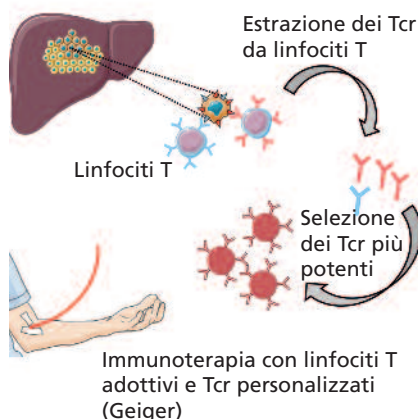
## Melanoma



Sopra, Santiago González, capogruppo del laboratorio Infezione e Immunità presso l'Irb, e sotto Roger Geiger, capogruppo del Laboratorio Biologia dei sistemi, sempre dell'Irb.



## Tumore al fegato



nali quali l'intelligenza artificiale, la modellizzazione 3D, ma anche dati di tossicità di composti organici, con esperimenti classici di laboratorio, è pensabile che in un futuro prossimo possano essere ridotti sensibilmente», prevede Andrea Cavalli. **Tumore al seno.** Tra i tanti riconoscimenti meritati dallo Ior, fresco di attribuzione, quello alla Dr.ssa Arianna Calcinotto, a capo del Gruppo di ricerca dello Ior specializzato nel campo dell'immunoncologia, assegnatole dalla Stiftung Experimentelle Biomedizin, fondazione zurighese che premia a cadenza biennale giovani ricercatori attivi in Germania, Austria e Svizzera nel campo della medicina molecolare.

«Recentemente l'immunoterapia ha ottenuto ottimi risultati clinici per diversi tipi di tumore. Mentre però la maggior parte delle immunoterapie attualmente sono mirate a riattivare il sistema immunitario bloccato dal tumore, i nostri studi pongono l'attenzione su un modo diverso di concepire l'immunoterapia, ovvero bloccando fattori prodotti dalle cellule del sistema immunitario che fungono da nutrimento per il tumore. Abbiamo recentemente scoperto che un tipo di cellule del sistema immunitario, le cellule mieloidi, conferiscono una spiccata resistenza alla terapia in pazienti malati di tumore alla prostata. Meccanismi molto simili sembrano essere condivisi anche da altri tipi tumorali. Ci stiamo ora focalizzando sullo studio del ruolo delle cellule immunitarie nel contribuire alla risposta alla terapia e alla ricaduta in pazienti affette da tumore al seno», spiega la dottoressa, che è la più giovane capogruppo dello Ior. In particolare si indaga sull'ipotesi che le cellule del sistema immunitario infiltranti il tumore abbiano la capacità di indurre alterazioni genetiche nelle cellule tumorali e, favorendo la formazione di cloni tumorali resistenti alla terapia, diano vita a recidive tramite riprogrammazione epigenetica». I risultati della ricerca contribuiranno a rivelare il ruolo delle cellule mieloidi e altre sottopopolazioni immunitarie nel contribuire alla risposta alla terapia e alla ricaduta e a identificare nuove terapie per le pazienti affette da carcinoma mammario.

Sul fronte dell'Irb, la Prof.ssa Mariagrazia Uguccioni, vicedirettrice dell'Istituto, focalizza i suoi studi sulle chemochine, molecole in grado di guidare le cellule dal sangue ai tessuti, nel modulare la patologia umana infiammatoria e tumo-



rale. «La collaborazione tra il Servizio d'Anestesia dell'Irb e il nostro laboratorio ha permesso di chiarire il meccanismo che consente a un anestetico locale di inibire la diffusione nel corpo delle cellule cancerogene del tumore al seno, producendo una sorta di effetto protettivo. L'anestetico impiegato durante l'operazione limita la possibilità che le cellule cancerogene migrino, il che potrebbe tradursi in una riduzione del rischio di successive metastasi nei tessuti della paziente operata di tumore», ipotizza Mariagrazia Ugucioni, capogruppo del Laboratorio Chemochine nell'immunità.

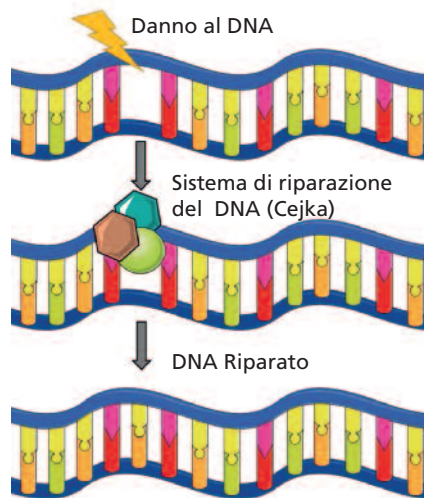
**Melanoma.** Tra le diverse tipologie di tumore, il laboratorio Infezione e Immunità diretto dal Dr. Santiago González, presso l'Irb, si è specializzato nello studio del melanoma, la forma più letale di cancro della pelle. Infatti, le cellule neoplastiche sono in grado di migrare dal tumore originario verso il linfonodo sentinella, un organo ricco di globuli bianchi, dal quale possono accedere al sangue e diffondersi in organi lontani, come polmoni o cervello. Qui, possono dare origine a nuove metastasi e complicazioni, rendere la terapia meno efficiente o comprometterne la possibilità. «Purtroppo si sa ancora molto poco su come il tumore cresca e si diffonda al linfonodo sentinella. Il nostro studio ha scoperto che particolari leucociti, chiamati macrofagi, producono proteine infiammatorie in grado di promuovere la crescita del tumore. Impieghiamo tecniche di imaging all'avanguardia come la microscopia intravitale a due fotoni che permette di eseguire gli studi in una dimensione completamente nuova, monitorando l'interazione tra cellule del sistema immunitario e cellule tumorali in tempo reale. Inoltre utilizziamo tecniche classiche di imaging, come la microscopia confocale ed elettronica, al fine di aumentare la risoluzione e le informazioni strutturali del tessuto o della cellula bersaglio. Attualmente stiamo studiando il meccanismo con cui l'infiammazione accelera la diffusione del tumore, con l'obiettivo finale di identificare nuove terapie immunitarie destinate a rallentare la diffusione del melanoma», anticipa Santiago González.

**Tumore al fegato.** Obiettivo del team di ricerca del Prof. Roger Geiger, che nel 2017 ha stabilito il suo gruppo di ricerca Biologia dei sistemi presso l'Irb, è quello di sviluppare nuovi metodi per l'immunoterapia del cancro. In particolare, si

concentra sulle terapie con cellule T adottive, già utilizzate con successo in pazienti con melanoma refrattario alle terapie convenzionali. «L'obiettivo è quello di ottenere linfociti T più potenti ed efficaci contro il tumore al fegato. I linfociti T sono dotati di recettori (Tcr) che riconoscono specificamente il loro bersaglio sulle cellule



### Meccanismi di riparazione del DNA



Sopra, Petr Cejka, capogruppo del Laboratorio di Meccanismi di ricombinazione dell'Irb.

tumorali (antigene tumorale). I recettori Tcr isolati dal paziente vengono trasferiti su cellule in coltura, e sottoposti a diversi test di laboratorio al fine di identificare quelli che meglio riconoscono gli antigeni tumorali. Una volta selezionati, i Tcr più efficaci vengono trasferiti sulle cellule T del sangue del paziente e re-infusi per essere utilizzati come killer tumorali personalizzati», spiega Roger Geiger, che per queste sue ricerche ha ottenuto nel 2018 un prestigioso Erc Grant, ricevendo un finanziamento di 1,4 milioni di euro a sostegno del progetto.

**Danni al Dna.** La ricerca nel laboratorio di Meccanismi di ricombinazione del Prof. Petr Cejka, all'Irb, è invece guidata dall'interesse di capire come funziona la riparazione del Dna a livello molecolare. Mutazioni prodotte da una riparazione impropria del Dna possono infatti accelerare l'invecchiamento e, a lungo termine, portare al cancro, ad esempio quello alla pelle, in seguito alle alterazioni prodotte da frequenti scottature solari, oppure quello ai polmoni a causa dell'inalazione di gas radon radioattivo, che si può accumulare nelle cantine delle vecchie case. Sorprendentemente, anche se il Dna si rompe in più punti, le cellule di solito capiscono come mettere insieme i singoli frammenti nell'ordine giusto, ma quando i processi di riparazione non funzionano correttamente il danno può essere permanente.

«La relazione tra la riparazione del Dna e il cancro non è lineare. Da un lato, la riparazione ci protegge dal cancro, dall'altro molte terapie antitumorali si basano sull'idea di 'causare' danni al Dna per annientare le cellule neoplastiche, come la radioterapia o alcuni farmaci chemioterapici. La nostra è una ricerca fondamentale: solo se comprendiamo processi come la riparazione del Dna, possiamo progettare terapie intelligenti per trattare il cancro e affrontare i problemi di resistenza emergenti», prevede Petr Cejka.

Ad aggiungere ulteriore fascino alla sfida, va sottolineato come non sempre le rotture del Dna dipendano dal caso. In circostanze speciali, come durante la riproduzione nelle cellule spermatiche e ovariche, il Dna si rompe intenzionalmente per combinare le informazioni genetiche materne e paterne. Errori in questi processi possono portare all'infertilità o ad anomalie, come le trisomie cromosomiche che causano la sindrome di Down. «Quindi, a seconda del contesto, le rotture del Dna possono essere pericolose o benefiche. Come le cellule distinguano tra questi scenari rimane un'area di ricerca molto affascinante, che guiderà la nostra curiosità», conclude Petr Cejka, che quest'anno è stato insignito del secondo Erc Grant della sua carriera, a conferma del valore dei suoi studi che potrà ora ampliare grazie a questo fondo di 1,8 milioni di franchi con un nuovo progetto che studierà la funzione dei geni del cancro al seno.

Susanna Cattaneo