

## COMUNICATO STAMPA

### UN INTERRUTTORE BIOLOGICO ATTIVA LE TERAPIE CELLULARI CONTRO IL CANCRO

*Ricercatori IEO scoprono come rendere più efficace la terapia con cellule CAR-T anche per quei tumori fino ad ora resistenti. I risultati dello studio, sostenuto da Fondazione AIRC, sono stati pubblicati sulla rivista "Cell Metabolism".*

Milano, 13 marzo - Un gruppo del **Dipartimento di Oncologia Sperimentale dell'Istituto Europeo di Oncologia**, guidato dalla giovane ricercatrice **Teresa Manzo**, ha scoperto che l'acido linoleico, un lipide presente in natura, è in grado di migliorare i risultati della terapia cellulare con CAR-T e renderla efficace per molteplici tumori.

La terapia con CAR-T è una delle ultime frontiere per il controllo dei tumori resistenti alle terapie tradizionali. Si tratta di un trattamento personalizzato, in cui alcune cellule del sistema immunitario, i linfociti T, vengono prelevati da un paziente, modificati in laboratorio per potenziarne l'azione antitumorale e infine reinfusi nel paziente stesso. Sebbene abbia prodotto straordinari risultati clinici nel trattamento delle neoplasie ematologiche, l'efficacia di questa terapia è ancora limitata per la cura dei tumori solidi, che rappresentano il 90% dei casi di cancro.

"Sapevamo da studi precedenti che l'efficacia della terapia con CAR-T è limitata, soprattutto nei tumori solidi, dalla difficoltà per i linfociti ingegnerizzati di infiltrare il tumore e mantenere la loro funzione anticancro nel tempo nel microambiente tumorale. Con le nostre ricerche abbiamo inoltre dimostrato che una delle cause di questa scarsa efficacia è l'alterazione del metabolismo lipidico: specifici lipidi danneggiano le cellule T CD8, diminuendo la loro capacità di attivarsi contro il tumore. Abbiamo allora pensato che questa relazione, fra lipidi e linfociti, potesse avere una valenza positiva, oltre che negativa: se ci sono tipi di lipidi "cattivi" che riducono la funzione anti-tumore, ce ne possono essere altri "buoni" che la potenziano. Nel corso dello studio abbiamo infatti identificato un lipide "buono", l'acido linoleico, e abbiamo dimostrato, prima in cellule in coltura e poi nel modello animale, la sua capacità di regolare le funzioni antitumore delle cellule T CD8. Questa scoperta potrebbe avere un riflesso immediato per le terapie CAR-T: le cellule T CD8 possono essere riprogrammate con acido linoleico durante l'ingegnerizzazione, prima di essere reinfuse nel paziente. Se i risultati saranno validati in successivi studi clinici, i linfociti così ingegnerizzati potranno diventare potentissimi farmaci in grado di infiltrare le cellule cancerose e distruggerle, senza perdere la loro energia, fino a che la missione è compiuta. Il nostro studio dimostra quindi che l'acido linoleico può essere usato come interruttore molecolare per potenziare l'azione anticancro dei linfociti T ingegnerizzati e mantenere tale azione persistente nel tempo, tramite il potenziamento della loro "fitness metabolica". Abbiamo così ottenuto una nuova strategia di cura cellulare, più efficace e applicabile a diverse forme di cancro. Una grande speranza per le forme di malattia oggi senza opzioni di cura" spiega **Teresa Manzo**.

"I più grandi ostacoli all'efficacia delle CAR-T nei tumori solidi sono l'acquisizione di uno stato disfunzionale delle cellule T CD8 durante l'ingegnerizzazione in laboratorio, che può portare alla perdita di quella plasticità metabolica essenziale perché queste cellule possano adattarsi e sopravvivere all'azione immunosoppressiva del microambiente tumorale. La strategia innovativa che abbiamo messo a punto, basata sull'uso di specifici lipidi, è in grado di superare queste barriere. I vantaggi sono risultati da subito evidenti: è un metodo economicamente sostenibile e comporta l'uso di composti lipidici per nulla tossici, che possono essere semplicemente aggiunti ai protocolli di produzione delle CAR-T. L'uso dei lipidi aumenta peraltro la proliferazione delle cellule ingegnerizzate e quindi può semplificare i processi di manifattura ed espansione", aggiunge **Carina Nava**, prima autrice dell'articolo.

"Abbiamo già depositato il brevetto per il nostro metodo, che può facilmente essere integrato in qualsiasi protocollo per la generazione di prodotti cellulari per terapie CAR-T, riducendone tempi e costi di produzione ed aumentandone l'efficacia. Stiamo ora cercando partnership e collaborazioni per portare il metodo in clinica per la cura di specifici tumori solidi" conclude **Teresa Manzo**.

**Link allo studio:** DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.02.013>