



## IL LABORATORIO

**S**tudia la complessa dinamica che governa l'interazione tra linfociti citotossici e cellule multi-forme di glioblastoma, un tumore cerebrale

primario molto aggressivo per il quale non esiste una cura. Parliamo del laboratorio coordinato dal professor Denis Martinvalet, principal Investigator dell'Istituto Veneto di Medicina Molecolare (VIMM), braccio operativo della Fondazione Ricerca Biomedica Avanzata, nonché ricercatore dell'Università di Padova presso il dipartimento di Scienze Biomediche. Forte di una laurea in biochimica e un dottorato in immunologia all'università di Parigi VI Pierre e Marie Curie, un anno trascorso all'Istituto di biologia cellulare Manitoba in Canada e otto all'Istituto di malattie immunitarie Harvard Medical School come post-dottorato, Martinvalet analizza il sistema immunitario, responsabile della difesa non solo dagli invasori patogeni come virus, batteri e parassiti, ma anche contro le cellule tumorali. «Ciò è possibile perché gli effettori dell'immunità hanno l'incredibile capacità di discriminare le cellule dell'ospite dagli agenti invasori o dalle cellule cancerose. In effetti - argomenta il ricercatore - il ruolo estremamente importante del sistema immunitario contro il cancro è stato dimostrato dal fatto che i pazienti con immunodeficienza primaria o acquisita hanno una maggiore suscettibilità a sviluppare il cancro. Inoltre, la dimensione dell'infiltrato immunitario nel tumore primario è una buona prognosi per la sopravvivenza del paziente, il che spiega perché il blocco dei recettori dei checkpoint immunitario (recettore che interrompe la funzione di alcune cellule

Il professor Martinvalet al VIMM di Padova studia i fattori microambientali che regolano l'interazione tra cellule tumorali cerebrali e i linfociti citotossici in grado di ucciderle in una lotta "uno contro uno"

# Così spianiamo la strada ai "nemici" dei tumori



Il professor Denis Martinvalet del VIMM di Padova

immunitarie) è una strategia di immunoterapia molto promettente».

Tuttavia, l'insorgenza di tumori e la resistenza al blocco di questi recettori dei checkpoint immunitario sono la dimostrazione diretta che le cellule tumorali sono in grado di eludere la sorveglianza immunitaria dell'ospite. Questo vale anche per il glioblastoma multiforme. «In laboratorio lo sforzo del mio gruppo di ricerca mira a caratterizzare i fattori microambientali che regolano la dinamica dell'interazione tra le cellule tumorali cerebrali e i linfociti citotossici, un sottotipo di cellule immunitarie in grado di uccidere le cellule tumorali in una lotta "uno contro uno". Pensiamo che sia necessaria una migliore comprensione di questa dinamica di interazione per sviluppare nuove terapie, che sfruttano il sistema immunitario del paziente per sconfiggere la malattia

## Tumori

### Nuove speranze per prostata e pancreas

Arrivano nuove speranze per la cura dei tumori della prostata e del pancreas in stadio avanzato. Per quelli i cui pazienti hanno mutazioni inattivanti il gene Brca 1 e 2, un farmaco già in uso contro l'inattivante il gene Brca 1 e 2, un farmaco già in uso contro il tumore ovarico, l'olaparib, sembra dare risultati positivi. Si tratta di un Parp-inibitore che viene usato per le terapie di mantenimento. Il trattamento con l'olaparib ha prodotto o risposte obiettive o una stabilità della malattia, per almeno 16 settimane, nel 68% dei pazienti con carcinoma prostatico avanzato e mutazioni inattivanti Brca 1 e 2.

## Lo sviluppo

### Un farmaco che previene le allergie agli alimenti

Un'allergia alimentare o ai farmaci potrà presto non essere più un incubo. Per la prima volta al mondo è stato sviluppato un medicinale in grado di prevenire Panaflassi. A sviluppare questo ritrovato sono stati gli studiosi della Northwestern University che hanno pubblicato i risultati del loro lavoro sul Journal of Clinical Investigation. I farmaci utilizzati nello studio sono noti come inibitori di Btk, un enzima che si trova all'interno delle cellule. Si tratta di una classe di farmaci già sul mercato come alternativa meno tossica alla chemioterapia per alcuni tipi di tumori. Questi inibitori lavorano per bloccare le reazioni allergiche inibendo o bloccando proprio l'enzima Btk. In questo modo le cellule mastocite non possono essere attivate dagli allergeni e dagli anticorpi allergici e non rilasciano, per esempio, l'istamina. La ricerca, condotta sui topi, ha dimostrato che questo ritrovato ha ridotto o prevenuto con successo reazioni allergiche, tra cui reazioni anafilattiche gravi e potenzialmente letali. Questo, secondo gli studiosi statunitensi sarebbe il primo trattamento noto per prevenire l'anafilassi. I risultati potrebbero aprire la strada a futuri studi clinici sull'uomo per farmaci orali da utilizzare come trattamento preventivo per evitare gravi reazioni allergiche.

L'attacco dei linfociti citotossici, hanno sperimentato una massiccia produzione di ROS necessaria per la loro morte. Ciò indica che l'eccessiva produzione di ROS è un segno distintivo delle cellule che muoiono».

Il fatto che le cellule tumorali producano più ROS della cellula normale anche prima di incontrare la cellula immunitaria potrebbe agire da mimetizzazione. In altre parole, sebbene siano bene, fingo di essere i ROS morti per evitare di essere attaccati dai linfociti. Un'importante domanda è capire come le cellule immunitarie percepiscono i ROS dal loro ambiente al fine di progettare linfociti che possono resistere al microambiente tumorale ossidante. Si prevede che tali linfociti ingegnerizzati uccideranno ancora le cellule tumorali indipendentemente dal loro camuffamento e saranno molto più efficaci in situazioni di tumore solido come il glioblastoma multiforme.

Ma il laboratorio è attivo anche sul fronte Covid, con uno specifico studio. «Come immunologo ero molto preoccupato per la pandemia di Coronavirus - continua il professor Martinvalet - quindi, in collaborazione con il professor Scorrano, il mio laboratorio ha iniziato ad occuparsi della caratterizzazione del meccanismo di riproduzione di citochine proinfiammatorie durante l'infezione SARS-CoV-2, che si trova nelle forme gravi e critiche della malattia e contribuisce alla mortalità della malattia stessa. L'emergere della pandemia mondiale di Covid-19 illustra perfettamente la necessità critica di una migliore comprensione della patogenesi dell'infezione da Virus Corona (CoV), non solo per lo sviluppo immediato della modalità terapeutica per attenuare la gravità della malattia, ma anche per essere migliore preparato per la futura comparsa di infezioni da CoV. Speriamo che la nuova linea di indagine - conclude speranzoso il professore - informi sul meccanismo e sulla cinetica della tempesta di citochine al fine di testare nel prossimo futuro se le terapie già in uso contro le malattie infiammatorie croniche possano essere riproposte per migliorare l'esito di casi critici».

Federica Cappellato