

SIMONE RIMEDIO

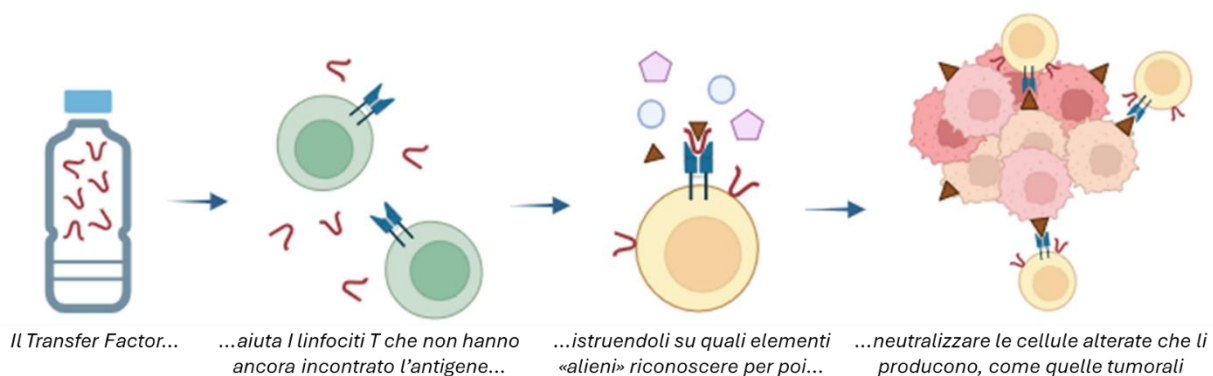
Dottorando al Dipartimento Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna

Un frullato proteico aiuterà i linfociti contro il tumore delle vie biliari

Il Transfer Factor, un gruppo di composti proteici, migliorerebbe le prestazioni delle cellule immunitarie per il trattamento del Colangiocarcinoma

Sembra quasi uno *slogan*, eppure il Transfer Factor potrebbe diventare una nuova risorsa per le terapie antitumorali. Si tratta di un “beverone” proteico in grado di regolare la risposta immunitaria: somministrato a linfociti ancora inesperti contro i patogeni, li rafforzerebbe e al tempo stesso li istruirebbe a riconoscere gli antigeni, le molecole “aliene” presenti nei tumori. Il Professor Giovanni Brandi e il suo team del dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche dell’Università di Bologna lo stanno sperimentando per la prima volta sul Colangiocarcinoma, un tumore che nasce dalle cellule (colangiociti) che rivestono i canali biliari.

Gli antigeni tumorali vengono riconosciuti da un gruppo specializzato del nostro esercito immunitario, i linfociti T: come soldati d’assalto, i linfociti reagiscono contro le cellule sovversive e le neutralizzano, reprimendo la rivolta interna. I tumori, tuttavia, hanno sviluppato a loro volta degli stratagemmi per sfuggire a questa “immunosorveglianza”: ad esempio, mascherando i propri antigeni o frenando l’attacco dei linfociti. Le immunoterapie hanno infatti lo scopo di “rieducare” il sistema immunitario a riconoscere nuovamente le cellule alterate.



Schema semplificato del meccanismo immunomodulatore del Transfer Factor. Immagine realizzata con BioRender.com

Il ruolo del Transfer Factor è quello di trasferire passivamente l’immunità specifica per un antigene, somministrando l’estratto linfocitario di un paziente immune per quell’antigene ad uno non ancora immunizzato. Come riporta infatti Brandi, “ci sono già degli studi che dimostrano l’azione del Transfer Factor sui modelli di alcuni tumori, come polmone e seno. Non è esattamente chiaro il meccanismo con cui questo composto opera, ma è evidente che i linfociti reagiscono meglio verso la neoplasia.”

Per un buon “frullato” servono però gli ingredienti giusti. Innanzitutto, bisogna capire quali elementi di un tumore sono in grado di attivare la risposta immunitaria. Alla base della patologia spesso ci

sono mutazioni nel DNA delle cellule che le spingono a proliferare in maniera incontrollata. “Queste mutazioni conducono le cellule verso una cattiva strada, come Lucignolo con Pinocchio”, spiega il Dottor Simone Rimedio, membro del team di ricerca, “ma grazie alla moderna tecnologia possiamo sequenziare il genoma delle cellule e studiare il loro profilo molecolare per capire quali mutazioni sono coinvolte nella nascita e nell’evoluzione del tumore.”

Queste analisi molecolari hanno svelato, per il Colangiocarcinoma, un “sottobosco” genetico complesso, aprendo la strada a nuove terapie mirate. Alcune di queste, come *Ivosidenib* e *Pemigatinib* sono state recentemente approvate in combinazione con la chemioterapia, migliorando molto l’aspettativa di vita dei pazienti.

Il primo bersaglio che la ricerca ha preso di mira è il gene *IDH1*, la cui mutazione risulta frequente nei pazienti con Colangiocarcinoma intraepatico. Brandi e i suoi collaboratori stanno indagando proprio la risposta immunitaria contro la proteina prodotta da *IDH1* mutato, attraverso linee cellulari di Colangiocarcinoma *in vitro*, campioni tissutali dei pazienti e modelli animali.

I risultati per il momento mostrano che questa proteina tende a rimanere dentro la cellula tumorale, rallentando la risposta linfocitaria. Come sottolineato da Rimedio, “è come se questa proteina giocasse a nascondino. Quindi, un Transfer Factor contro *IDH1* mutato attiverebbe i linfociti verso un antigene che non troverebbero, poiché confinato nella cellula”. I risultati sui modelli animali chiariranno queste prime considerazioni. Intanto, i ricercatori stanno valutando il potenziale del Transfer Factor anche su altre mutazioni geniche, alla base del Colangiocarcinoma, per svelare l’ingrediente segreto che completerà la ricetta di un frullato perfetto, “gustoso” per i linfociti e benefico per i pazienti.