

Relazione Attività Laboratorio 2023
Finanziato Associazione Nastro Viola
Dr.ssa Giulia Grisendi, Prof. Massimo Dominici

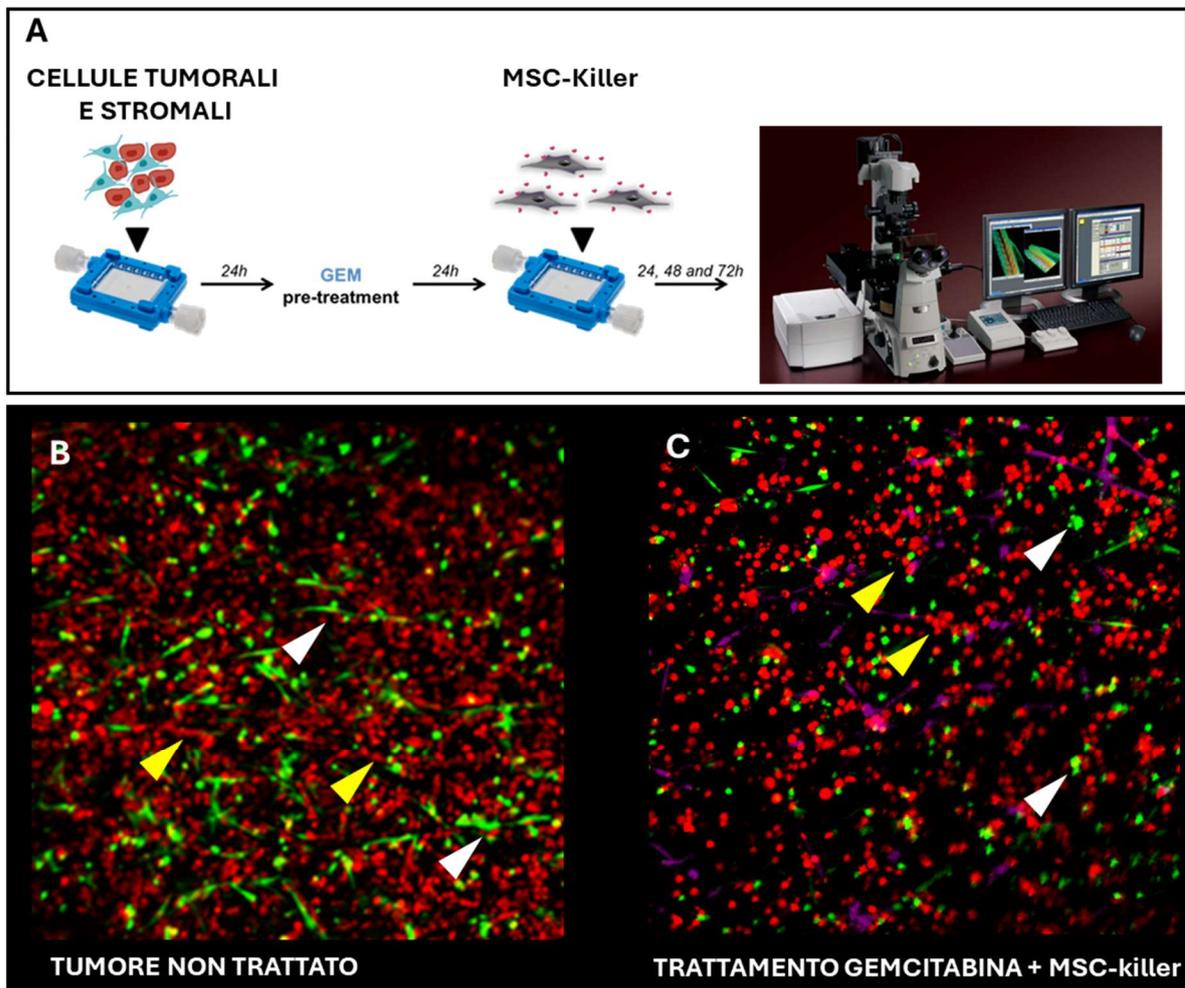
Quale è la finalità della ricerca e a che punto siamo al momento?

Il tumore del pancreas rappresenta circa il 4% delle diagnosi di nuovi tumori in Italia e ad oggi i trattamenti i farmacologici convenzionali non hanno migliorato significativamente la sopravvivenza dei pazienti affetti da questa letale neoplasia. La mancanza di una adeguata risposta terapeutica è essenzialmente dovuta alle caratteristiche cliniche di questo tumore caratterizzato dall'assenza di una sintomatologia chiara nelle prime fasi dell'insorgenza del tumore, che comporta una diagnosi tardiva, ed un tessuto tumorale ricco di elementi fibrotici e matrice proteica che rendono difficile l'azione dei farmaci chemioterapici. *“Il carcinoma pancreatico è ancora un tumore particolarmente aggressivo composto per la maggior parte da cellule di accompagnamento, dette stromali, piuttosto che dal tumore stesso”*- spiega il Prof. Massimo Dominici, Direttore della Oncologia di Modena e professore all'Università di Modena e Reggio Emilia- *“ad oggi i dati ci indicano che le cellule stromali sono fondamentali per la progressione del tumore del pancreas e senza di loro il tumore potrebbe essere più vulnerabile. Proprio per questo motivo a Modena stiamo lavorando per sviluppare nuove terapie capaci di colpire non solo le cellule tumorali ma anche la componente stromale”*.

Questa ricerca è già in fase di sperimentazione e quali caratteristiche devono avere i pazienti coinvolti per partecipare al trial?

La strategia sviluppata da anni dal gruppo di ricercatori del laboratorio di Terapie Cellulari, guidati da Massimo Dominici e generosamente supportati dall'Associazione Nastro Viola, prevede di isolare dal tessuto adiposo dei pazienti affetti da tumore del pancreas cellule normali, conosciute con il nome di cellule mesenchimali stromali (MSC), e di modificarne il DNA in laboratorio per far loro produrre sostanze tossiche capaci di distruggere il tumore. Queste cellule, chiamiamole MSC-killer, una volta reinfuse nel paziente svolgono il loro effetto antitumorale provocando la morte selettiva delle cellule maligne. *“I dati ad oggi raccolti dal nostro gruppo di ricerca”* - sottolinea la Dr.ssa Giulia Grisendi, Ricercatrice dell'Ateneo di Modena e Reggio Emilia e responsabile delle attività di ricerca - *“hanno dimostrato una grande azione antitumorale delle MSC-killer sia quando usate da sole sia in combinazione con classici farmaci chemioterapici impiegati nel trattamento del tumore del pancreas come il taxolo e/o la gemcitabina. In particolare, la combinazione di cellule MSC-killer con questi agenti chemioterapici si è rilevata particolarmente efficace nell'uccidere non solo la componente neoplastica ma anche quella stromale del tumore del pancreas (Figura sottostante). I risultati ottenuti da queste ricerche sono stati sottoposti all'attenzione di una importante rivista scientifica internazionale, per cui speriamo di vedere presto pubblicate e*

condivise le nostre scoperte". Grazie a questi incoraggianti risultati dai laboratori, è inoltre possibile una sperimentazione clinica sul primo gruppo di pazienti che partirà nel 2024. I pazienti affetti da tumori del pancreas localmente avanzati potranno essere reclutati nello studio in fase di allestimento in quanto già approvato da AIFA nel 2023.



Immagini al microscopio dell'effetto antitumorale delle MSC-Killer in combinazione con la chemioterapia. Nel pannello A in alto è rappresentato lo schema dell'esperienza condotta. Le cellule tumorali (colorate di rosso) e quelle stromali (colorante di verde) di pancreas sono state caricate in piccoli sistemi (detti bioreattori) per ricreare in vitro il tessuto tumorale in 3D. Successivamente, il tumore è esposto al trattamento con la chemio (gemcitabina) e le MSC-killer (colorante di viola). L'effetto tossico del trattamento sulle cellule tumorali e su quelle stromali è stato seguito al microscopio. Nell'immagine B è possibile osservare come le cellule tumorali del pancreas (colorate di rosso ed evidenziate con freccia gialla) e quelle stromali (colorate di verde ed evidenziate con freccia bianca) quando non sono trattate sono in grado di creare una struttura organizzata dentro al bioreattore, formando un fitto tappeto omogeneo di cellule connesse tra di loro con pochi spazi vuoti. Al contrario, in seguito al trattamento con gemcitabina e MSC-killer (immagine C) sia le cellule tumorali che quelle stromali vanno incontro a morte come dimostrato dall'acquisizione di una forma rotondeggiante (freccie bianche e gialle) con la riduzione del segnale rosso e verde ed un aumento delle aree nere, dovute agli spazi del bioreattore lasciati vuoti dalle cellule morte.

Programma per nuovi progetti o aspettative dei progetti in corso?

Il tumore pancreatico ha una prognosi sostanzialmente immutata negli ultimi venti anni ed i risultati raggiunti da questo gruppo di ricercatori sono incoraggianti non solo per le evidenze di laboratorio ma anche per i dati che potrebbero emergere dalla prossima sperimentazione clinica. Tutto questo potrebbe aprire nuovi scenari nell'ambito del trattamento per il tumore pancreatico che non vedano solo il tumore come target ma anche il tessuto stromale, fino ad oggi troppo poco considerato.

Tuttavia, lo sforzo di Massimo e Giulia e del loro gruppo nel ricercare nuovi modi con i quali "ingannare e sconfiggere" il tumore del pancreas non si arresta. In questi ultimi anni, grazie anche all'importante sostegno di Nastro Viola, il gruppo sta anche identificando alcune proteine prodotte dallo stroma del tumore da usare quali nuovi potenziali bersagli terapeutici con lo scopo di indebolire il tumore e renderlo ancora più sensibile all'azione dei farmaci e delle MSC-killer.

"Questi studi saranno particolarmente importanti per capire i meccanismi con cui lo stroma protegge le cellule tumorali e per identificare nuovi farmaci o combinazioni di farmaci capaci di interferire con i meccanismi di sopravvivenza mediati in particolare dello stroma – conclude Massimo Dominici. Si ha la sensazione di essere all'inizio di una nuova era nella quale le tecnologie di terapia genica potranno essere somministrate assieme alle tradizionali chemioterapie al fine di trarre il massimo da entrambe le strategie ma senza perdere di vista il fatto che il tumore del pancreas non è solo tumore, ma c'è altro da eliminare. E noi vogliamo farlo grazie anche alle associazioni quali Nastro Viola"

Il team dei Ricercatori



Publicazioni:

Grisendi G, et al. Targeting Pancreatic Adenocarcinoma and Their Stroma by Chemo and Gene Therapy Combination. *Submitted in 2023 and under revision.*