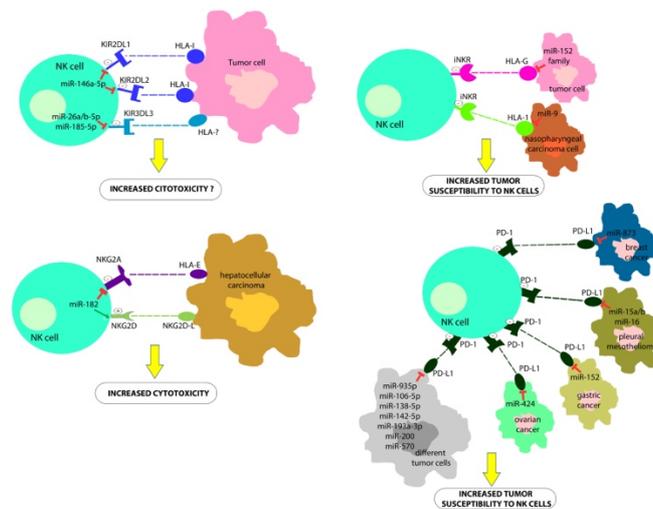


CITOLOGIA E ISTOLOGIA



Modificato da Front Cell Dev Biol 2020 8:119.

Checkpoint delle cellule NK come obiettivi terapeutici promettenti nell'immunoterapia contro il cancro

Le cellule natural killer (NK) sono linfociti citotossici della famiglia delle “cellule linfoidi innate” (ILC) che svolgono un ruolo essenziale contro i tumori e le cellule infettate da virus. La funzione delle cellule NK è regolata e mantenuta da un equilibrio tra segnali derivanti da recettori inibitori e segnali derivanti da recettori attivatori. Il bilanciamento tra questi segnali è responsabile della conservazione della corretta omeostasi delle cellule NK. E' ormai noto che la presenza di cellule NK infiltranti il tumore rappresenta un fattore prognostico positivo, tuttavia è anche noto che i tumori mettono in atto meccanismi che possono portare a un malfunzionamento delle cellule NK nel microambiente tumorale, come ad esempio un aumento della espressione dei recettori inibitori (detti checkpoint immunitari). Questi recettori, infatti, se in condizioni fisiologiche servono per riconoscere il self e a prevenire reazioni autoimmuni, in condizioni patologiche possono essere sfruttati dai tumori per sfuggire al controllo da parte del sistema immunitario e prevenire un attacco da parte di quest'ultimo. E' stato dimostrato, infatti, che i checkpoint immunitari, in seguito al riconoscimento del proprio ligando sulle cellule tumorali, generino un segnale inibitorio che porta a un blocco funzionale delle cellule NK e alla conseguente proliferazione incontrollata del tumore.

Per questo motivo, il gruppo di ricerca è coinvolto nell'identificazione di nuove strategie di blocco del funzionamento (e/o dell'espressione) dei checkpoint immunitari più espressi dalle cellule NK nel microambiente tumorale al fine di riattivare queste cellule contro il tumore. In questo contesto, è in corso di sviluppo un nuovo protocollo di trasfezione utilizzando siRNA specifici per i principali checkpoint immunitari delle cellule NK, nonché un approccio molecolare che coinvolge i mimici dei miRNA, che porterebbero a una modulazione della loro espressione e quindi a un blocco del loro funzionamento. Tali approcci saranno studiati in diversi tipi di tumore (solidi ed ematologici).

Pertanto, questo progetto mira a esaminare i meccanismi che regolano l'espressione e il funzionamento dei checkpoint immunitari NK espressi nel microambiente tumorale al fine di proporre nuovi approcci terapeutici antitumorali “su misura” che rispecchino sia le caratteristiche del paziente sia quelle del tumore.

Parole chiave: cellule NK, cancro, checkpoint immunitari, immunoterapia.

Personale DISTAV:

DOCENTI: Prof.ssa Simona Candiani, Prof. Mario Pestarino

COLLABORATORI: Dr. Matteo Bozzo

Personale DIMES:

DOCENTI: Prof. Emanuela Marcenaro, Dott.ssa Silvia Pesce

COLLABORATORI: Dr. Marco Greppi, Dr. Valentina Obino

Collaboratori esterni: prof. M. Lemoli, Responsabile della Clinica di Ematologia dell'IRCSS Ospedale Policlinico San Martino (Genova, Italia), Dr. P. Castagnola, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, UO Bioterapie, Genova, Italia.

Finanziatori: Contributi della Fondazione Compagnia di San Paolo