

9. Aprile

Macrofagi antitumorali telecomandati

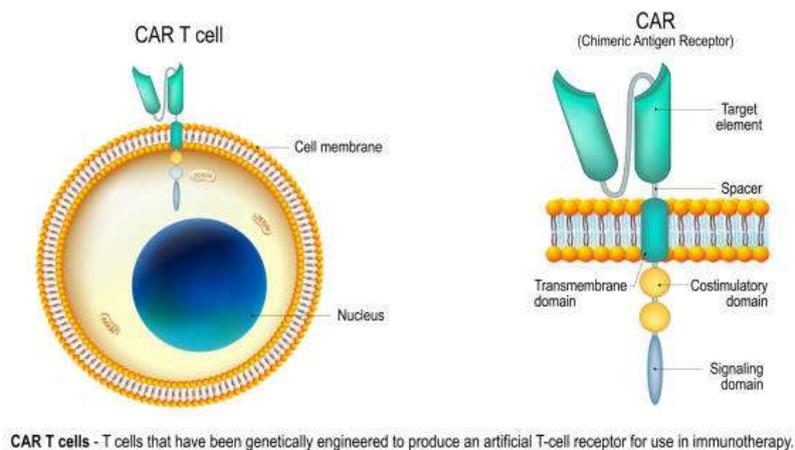
*E non ti convince per niente
il programma che stanno dando
ma che strano
nessuno lo può più cambiare con il telecomando.*
Francesco De Gregori

Le cellule del sistema immunitario possono essere trasformate in agenti antitumorali altamente efficaci, ma uno stretto controllo di tali cellule è essenziale per prevenire effetti collaterali e tossicità sistemica.

La terapia cellulare adottiva sta recentemente emergendo come uno degli approcci clinici più praticabili per l'immunoterapia contro il cancro .

Tra le varie terapie cellulari adottive, la terapia con cellule T con recettore **dell'antigene chimerico (CAR)**, in cui le cellule T sono ingegnerizzate per esprimere i **CAR**, ha mostrato un grande potenziale per il trattamento di pazienti affetti da cancro con tumori maligni delle cellule

Chimeric antigen receptor T cell



In particolare, la perdita dell'antigene **CD19** non è stata osservata nei pazienti che hanno avuto recidive o hanno avuto un fallimento terapeutico. In conclusione, la produzione e l'infusione in loco di cellule T CAR LV20.19 non crioconservate erano fattibili e terapeuticamente sicure, mostrando bassa tossicità ed elevata efficacia.

I **CAR bispecifici** possono migliorare le risposte cliniche mitigando la downregulation dell'antigene bersaglio come meccanismo di ricaduta.

Shah NN et al. Bispecific anti-CD20, anti-CD19 CAR T cells for relapsed B cell malignancies: a phase 1 dose escalation and expansion trial. Nat Med. 2020 Oct;26(10):1569-1575.

Nonostante i progressi clinici nelle neoplasie ematologiche, l'efficacia terapeutica della terapia con cellule CAR-T contro i tumori solidi rimane moderata, in gran parte a causa della limitata infiltrazione nel tessuto tumorale e dell'inibizione dell'attivazione nel microambiente tumorale (TME)

Wagner J et al. CAR T Cell Therapy for Solid Tumors: Bright Future or Dark Reality? Mol Ther. 2020 Nov 4;28(11):2320-2339.

Inoltre, anche gli effetti collaterali gravi, tra cui la sindrome da rilascio di citochine e la neurotossicità, rappresentano le principali preoccupazioni per la terapia clinica con cellule CAR-T

Brudno JN et al. Recent advances in CAR T-cell toxicity: Mechanisms, manifestations and management. Blood Rev. 2019 Mar;34:45-55.

I ricercatori del Carisma Therapeutics, Filadelfia,



hanno dimostrato come le terapie cellulari basate sui macrofagi hanno mostrato risultati promettenti nel superare diverse sfide critiche che la terapia con cellule CAR-T incontra nel trattamento dei tumori solidi e rappresentano un nuovo paradigma per l'immunoterapia del cancro .

Anderson NR et al. Macrophage-Based Approaches for Cancer Immunotherapy. Cancer Res. 2021 Mar 1;81(5):1201-1208.

In quanto cellule immunitarie innate, i macrofagi sono plastici e possiedono capacità uniche di polarizzarsi verso diversi fenotipi, che sono strettamente regolati dal microambiente circostante

Locati M et al. Diversity, Mechanisms, and Significance of Macrophage Plasticity. Annu Rev Pathol. 2020 Jan 24;15:123-147.

I tumori reclutano monociti circolanti e macrofagi residenti nei tessuti nella TME, dove vengono polarizzati verso un fenotipo simile a M2 per costituire i macrofagi associati al tumore (TAM) e sono coinvolti nella progressione del tumore, nell'immunosoppressione e nelle metastasi

Li C et al. Senior Correspondence. Tumor-associated macrophages: potential therapeutic strategies and future prospects in cancer. J Immunother Cancer. 2021 Jan;9(1):e001341.

Al contrario, i macrofagi M2 polarizzati possono essere ripolarizzati nel fenotipo M1 in risposta a stimoli esterni come le citochine e diventare proinfiammatori e antitumorali inducendo la fagocitosi, producendo abbondanti quantità di citochine proinfiammatorie e attivando i linfociti T citotossici

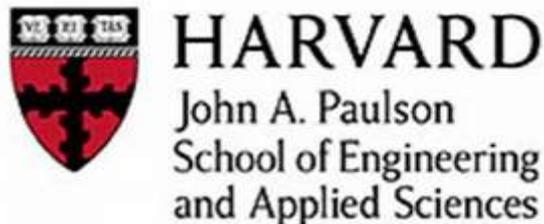
Cassetta L et al. *Targeting macrophages: therapeutic approaches in cancer. Nat Rev Drug Discov. 2018 Dec;17(12):887-904.*

A tal fine, notevoli sforzi sono stati dedicati a tale ripolarizzazione ex vivo o in vivo per aumentare la potenza immunoterapeutica dei macrofagi

Di questi sforzi, l'interferone gamma (IFN- γ), come un'importante classe di citochine proinfiammatorie, viene spesso sfruttato per ripolarizzare i macrofagi nel fenotipo M1

Tuttavia, l'IFN- γ viene rapidamente eliminato dal sangue in seguito alla somministrazione sistemica e la frequente risomministrazione di IFN- γ è quindi essenziale per garantire la concentrazione locoregionale sufficiente necessaria per la polarizzazione da M2 a M1, che spesso porta alla tossicità sistemica e effetti collaterali, come febbre, diarrea o addirittura neurotossicità .
Ong CEB Inducible IFN- γ Expression for MHC-I Upregulation in Devil Facial Tumor Cells. Front Immunol. 2019 Jan 14;9:3117.

Numerose ricerche recenti hanno inoltre indicato che un'elevata concentrazione sierica di IFN- γ può anche svolgere un ruolo pro-tumorigenico sottoregolando i principali complessi di istocompatibilità e sovraregolando gli inibitori del checkpoint (come il ligando di morte cellulare programmata



Recentemente il team

di **Samir Mitragotri** del *John A. Paulson School of Engineering & Applied Sciences, della Harvard University* ha riferito che la polarizzazione verso il fenotipo antitumorale M1 può essere indotta continuamente in vivo mediante il trasporto di particelle discoidali caricate con IFN- γ sulla superficie dei macrofagi, che evitano la polarizzazione reversibile indesiderata di M1 a M2 e avviano forti effetto antitumorale in un modello murino di cancro al seno con forte immunosoppressione .

Shields CW 4th. Mitragotri S. Cellular backpacks for macrophage immunotherapy. Sci Adv. 2020 Apr 29;6(18):eaaz6579.

Sebbene l'IFN- γ possa guidare continuamente la polarizzazione dei macrofagi verso il fenotipo M1, questi macrofagi sono limitati all'iniezione intratumorale, probabilmente a causa dell'effetto sistemico di perdita dell'IFN- γ dalle particelle discoidali.

Pertanto, la concentrazione locoregionale essenziale di IFN- γ nella TME è fondamentale per dirigere il successo della ripolarizzazione e per affrontare gli effetti avversi dell'IFN- γ .



Pochi giorni fa I ricercatori del *College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou* hanno pubblicato il report

Xue Y Et al

Proinflammatory polarization of engineered heat-inducible macrophages reprogram the tumor immune microenvironment during cancer immunotherapy.

Nat Commun. 2024 Mar 15;15(1):2270.

hanno dimostrato come controllare i macrofagi antitumorali localmente e temporalmente in un modello murino. In particolare hanno progettato macrofagi che producono interferone-g (IFN-g), che converte i macrofagi nel fenotipo antitumorale M1 sotto il controllo di un promotore dello shock termico (sensibile al calore).

L'espressione dell'IFN-g è controllata con un dispositivo di riscaldamento wireless su un animale controllato da uno smartphone o un computer.

Nel sistema modello, l'attivazione dei macrofagi ha ridotto le metastasi e aumentato la sopravvivenza.

Nel dettaglio: il macrofago ingegnerizzato (eMac) con un interruttore genetico inducibile dal calore può indurre sia l'autopolarizzazione dell'eMac trasferito adottivamente sia la ripolarizzazione dei macrofagi associati al tumore in risposta a un lieve aumento della temperatura in un modello murino.

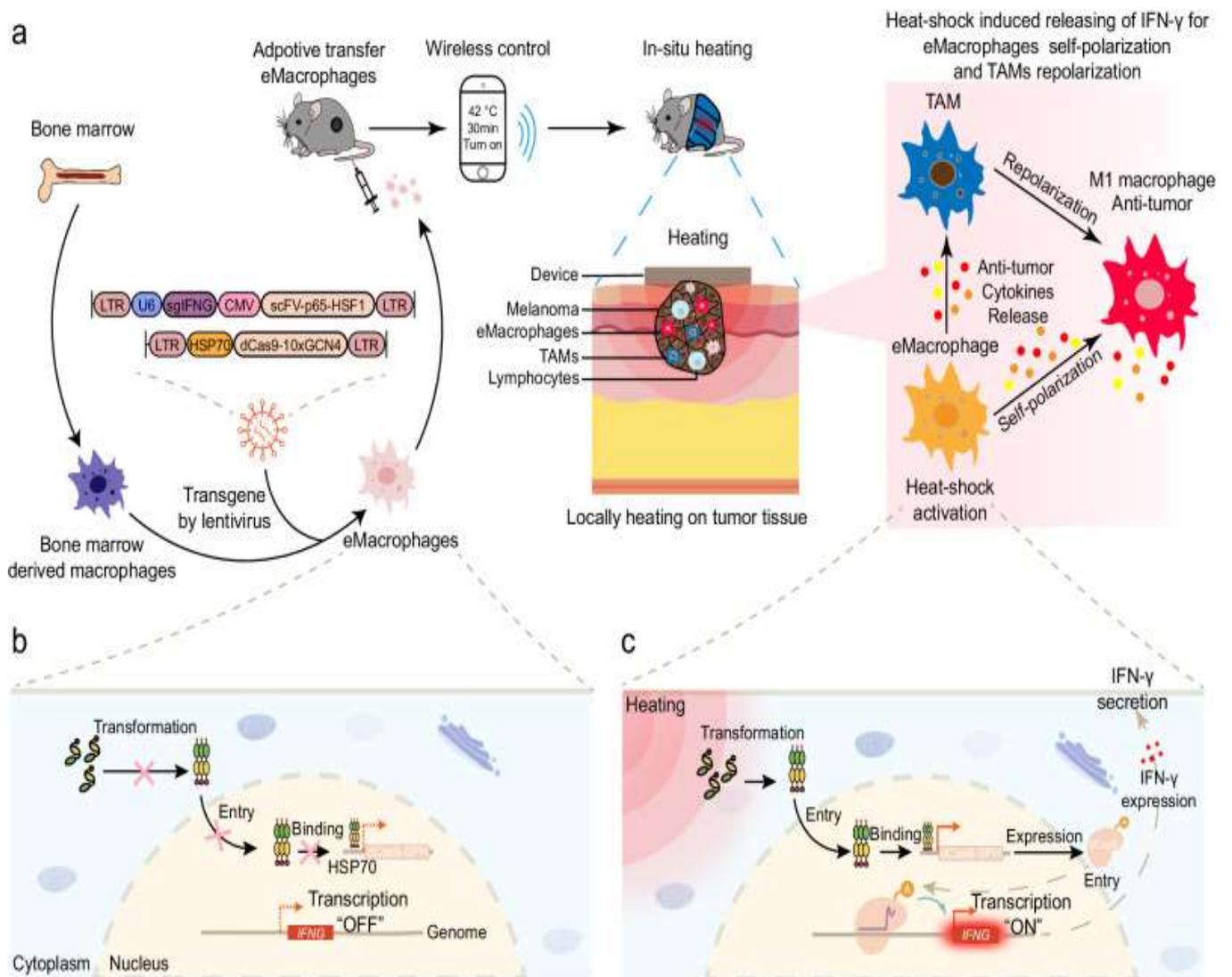
La produzione locoregionale di citochine proinfiammatorie da parte di eMac nella dose di TME non solo induce la forte polarizzazione dei macrofagi in un fenotipo attivato classicamente, ma garantisce anche che vengano evitati gli effetti collaterali tipici delle citochine proinfiammatorie somministrate sistemicamente.

In particolare è interessante e suggestiva la presentazione del dispositivo di riscaldamento indossabile che è adattabile ai pazienti umani e può essere controllato a distanza tramite uno smartphone.

Il lavoro è un brillante esempio di un metodo di immunoterapia di trasferimento adottivo sicuro ed efficiente con potenzialità translazionali interessanti

Sebbene la dimostrazione riguardasse il cancro della pelle, altre tecnologie come gli ultrasuoni potrebbero consentire una penetrazione più profonda dei tessuti nei tumori più profondi.

Illustrazione schematica del controllo remoto wireless della polarizzazione dei macrofagi mediante un dispositivo di riscaldamento intelligente (iWarm) per l'immunoterapia del melanoma.



a Ingegneria di BMDM e polarizzazione dei macrofagi mediante iWarm controllato da smartphone per l'immunoterapia tumorale. Meccanismo di regolazione dello shock termico inducibile (HS) dell'attivazione trascrizionale basata su dCas9 della secrezione di *Ifng* e IFN- γ prima (b) e dopo il riscaldamento (c).

L'ipertermia nel microambiente intracellulare induce la trasformazione del fattore di shock termico da monomeri inattivi a trimeri attivi in grado di traslocare nel nucleo. Successivamente, il legame tra i trimeri intranucleari e l'elemento di shock termico del promotore HSP70 determina la trascrizione del sistema dCas9. Il sistema di regolazione genetica CRISPR/dCas9 assemblato attiva quindi l'espressione di IFN- γ .

Giovanna

Giovanna 55 anni con una storia di fumo di **29 pacchetti-anno** si presentava con una storia di **dolore** da 1,5 anni alle **dita, ai polsi, alle anche, alle ginocchia e alle caviglie**.

All'esame obiettivo sono stati notati **ippocratismo digitale** e un leggero ispessimento della pelle delle dita delle mani e dei piedi (pannello A, piede destro).

Alla palpazione di tutte le articolazioni colpite si notava una **lieve dolorabilità**, ma nessun eritema o gonfiore.

Un esame cardiopolmonare era normale.



Le radiografie di avambracci, mani, femori, tibia e piedi mostravano una **periostite simmetrica delle ossa tubolari** (pannello B, piede destro, frecce; pannello C, ulna e radio destri, frecce).

La combinazione di **artropatia dolorosa**, periostite e ippocratismo digitale ha portato a ipotizzare una **OSTEOPATIA IPERTROFICA**

L'osteoartrite ipertrofica è una sindrome caratterizzata da ispessimento della pelle ed espansione delle ossa delle braccia e delle gambe distali ed è spesso associata al cancro del polmone.

La radiografia del torace mostrava una grande massa sul lato sinistro (pannello D), che veniva ulteriormente caratterizzata come **massa mediastinica** anteriore nella successiva tomografia computerizzata e la biopsia relativa rivelava un **carcinoma non a piccole cellule** scarsamente differenziato.

Tutto questo permetteva di confermare il sospetto diagnostico per:

OSTEOPATIA IPERTROFICA

secondaria a cancro del polmone non a piccole cellule.

Fu iniziata la chemioterapia sistemica, ma Giovanna morì di polmonite 2 mesi dopo.

Tratto da

Margarida Lucas Rocha, and Vitor Silvestre-Teixeira,

Secondary Hypertrophic Osteoarthropathy

N Engl J Med 2024;390:1218