

# Polmone: i linfociti T giovani sono i più attivi nel tumore

*Uno studio di Humanitas sostenuto da AIRC rivela nuove caratteristiche dei linfociti T nei tumori del polmone che, addormentati dalla malattia, sono un potenziale bersaglio dell'immunoterapia. Si tratta di un primo importante passo per generare in laboratorio cellule T armate in grado di migliorare la risposta ai tumori.*

Rozzano, 17 settembre 2018 - Perché l'immunoterapia risveglia solo alcuni tipi di cellule del sistema immunitario che vengono come narcotizzate dal tumore? Quali sono le caratteristiche delle cellule T che vengono riattivate da queste terapie? A queste domande risponde, per la prima volta, lo studio con i risultati pubblicati sulla prestigiosa rivista *The Journal of Experimental Medicine*, frutto di una **collaborazione** tra il **Laboratorio di Immunologia Traslazionale di Humanitas**, di cui **Enrico Lugli** è **Principal Investigator**, e la **Sezione di Chirurgia Robotica Toracica** di Humanitas guidata da **Giulia Veronesi**. Primi autori dello studio, l'**immunologa Jolanda Brummelman** (sostenuta da una borsa triennale AIRC) e la **bioinformatica Emilia Mazza** (sostenuta da una borsa postdoc della Fondazione Veronesi). Lo studio è stato in parte **sostenuto da AIRC**.

L'immunoterapia con anticorpi che bloccano i checkpoint immunitari, come anti-PD-1/PD-L1, ha recentemente rivoluzionato la storia clinica di diversi tipi di tumore, fra cui alcuni tipi di cancro al polmone, consentendo di aumentare la sopravvivenza dei pazienti.

I cosiddetti checkpoint sono freni naturali del nostro sistema immunitario: il nostro apparato di difesa è un po' come una straordinaria automobile, capace di viaggiare ad elevata velocità. Per funzionare bene e non andare fuori strada ha bisogno di acceleratori, che la facciano partire e correre, ma anche di freni (i checkpoint, appunto), che le consentano di rallentare e, quando è il caso, fermarsi.

L'immunoterapia agisce togliendo questi freni e risvegliando particolari cellule immunitarie, i linfociti T, che all'interno del tumore sono come narcotizzati dalla malattia.

“Nello studio - spiega **Enrico Lugli** - abbiamo preso in esame 53 pazienti con tumore al polmone non a piccole cellule (NSCLC), a uno stadio operabile e quindi sottoposti ad intervento chirurgico. Utilizzando una tecnologia particolarmente innovativa - la **citometria a flusso a 30 parametri** - siamo stati in grado di definire con notevole precisione le proprietà immunitarie delle cellule T che esprimono il checkpoint PD-1”. La citometria, che in Humanitas è utilizzata con le tecnologie più avanzate, permette di conteggiare, separare e riconoscere singole cellule sulla base di specifici marcatori. L'analisi di più parametri, fisici, fenotipici e funzionali, può avvenire simultaneamente per decine di migliaia di cellule al secondo. La citometria viene inoltre largamente utilizzata per la più precisa diagnosi di alcune malattie, come i tumori. Il particolare **citofluorimetro presente in Humanitas** permette di fare ricerca di base e traslazionale ad altissimi livelli, analizzando 30 parametri di ogni singola cellula.

“Abbiamo dimostrato – spiega ancora Lugli – che **queste cellule non sono tutte uguali**, ma sono organizzate in gerarchia: **le più giovani**, identificate dal recettore di membrana CXCR5, rimangono funzionali e **sono potenzialmente in grado di esercitare una potente attività anti-tumorale** mentre le più differenziate (le più anziane) perdono tale capacità. L'ipotesi, quindi, è che con l'immunoterapia vengano risvegliate soprattutto le cellule giovani.

Per il futuro, la sfida è identificare i segnali molecolari alla base della generazione e del mantenimento di queste cellule, così da **utilizzare tali informazioni per generare in laboratorio cellule T armate in grado di migliorare la risposta ai tumori**”.

Jolanda Brummelman<sup>1\*</sup>, Emilia M.C. Mazza<sup>1\*</sup>, Giorgia Alvisi<sup>1</sup>, Federico S. Colombo<sup>2</sup>, Andrea Grilli<sup>3,4</sup>, Joanna Mikulak<sup>5,6</sup>, Domenico Mavilio<sup>5,6</sup>, Marco Alloisio<sup>7</sup>, Francesco Ferrari<sup>8</sup>, Egesta Lopci<sup>9</sup>, Pierluigi Novellis<sup>7</sup>, Giulia Veronesi<sup>7</sup>, and Enrico Lugli<sup>1,2</sup>

DOI: 10.1084/jem.20180684 | Published August 28, 2018

<sup>1</sup>Laboratory of Translational Immunology, Humanitas Clinical and Research Center, Rozzano, Milan, Italy; <sup>2</sup>Humanitas Flow Cytometry Core, Humanitas Clinical and Research Center, Rozzano, Milan, Italy; <sup>3</sup>Department of Biological Sciences, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy; <sup>4</sup>PhD Program of Molecular and Translational Medicine, Department of medical Biotechnology and Translational Medicine, University of Milan, Segrate, Italy; <sup>5</sup>Unit of Clinical and Experimental Immunology, Humanitas Clinical and Research Center, Rozzano, Milan, Italy; <sup>6</sup>Department of Medical Biotechnologies and Translational Medicine, University of Milan, Milan, Italy; <sup>7</sup>Division of Thoracic Surgery, Humanitas Clinical and Research Center, Rozzano, Milan, Italy; <sup>8</sup>IFOM, the FIRC Institute of Molecular Oncology, Milan, Italy; <sup>9</sup>Nuclear Medicine department, Humanitas Clinical and Research Hospital, Milan, Italy.

\*J. Brummelman and E.M.C. Mazza contributed equally to this paper.