

Modificare il microambiente per rendere le cellule tumorali della mammella più riconoscibili al sistema immunitario

¹Sabina Sangaletti, ¹Serenella Pupa, ¹Vera Cappelletti V, ¹Marilena Iorio, ²Giulia Bianchi, ³Massimiliano Gennaro, ⁴Biagio Paolini, ⁵Mara Lecchi, ⁵Paolo Verderio ²Massimo Di Nicola

¹Dip. Oncologia Sperimentale, ²Dip. Oncologia Medica ed Ematologia, ³Dip. di Chirurgia, ⁴Dip. di Anatomia Patologia, ⁵SC Statistica Medica, Biometria e Bioinformatica; Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano

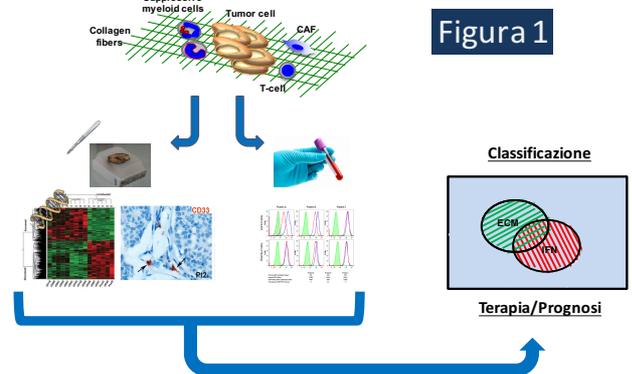
Introduzione

I tumori della mammella ad alto grado sono caratterizzati da rapida crescita e scarsa responsività all'immunoterapia. In Istituto abbiamo identificato un tipo particolare di tumori mammari aggressivi, definiti dalla firma molecolare ECM3 che sono caratterizzati dalla presenza di un microambiente altamente immunosoppressivo ("cattivo") in contrapposizione ad un altro tipo caratterizzato da un microambiente più predisposto ad una risposta immunologica antitumorale ("buono"). Nel nostro Istituto è stato dimostrato che l'acido Zoledronico è in grado di agire sulla matrice extracellulare del microambiente tumorale interrompendo la comunicazione negativa fra le cellule tumorali e le cellule del sistema immunitario "cattive".

Scopo del Progetto

Definire una firma molecolare di rapida applicazione che ci permetta di selezionare le pazienti che necessitando di riconversione del microambiente tumorale "cattivo" (ECM3) saranno eleggibili per un trattamento con acido Zoledronico, un farmaco che interferisce sul corretto funzionamento del sistema immunitario.

TASK 1 – Questa parte del progetto sarà dedicata al raffinamento di una firma molecolare precedentemente identificata che consentirà di diagnosticare più facilmente le pazienti con questo tipo particolare di microambiente tumorale "cattivo". La validità di questa nuova firma molecolare, ridotta tramite specifici approcci statistici, sarà verificata in casistiche di pazienti con tumore della mammella ad alto grado. Inoltre, in questa Task si valuteranno anche le differenze di microambiente fra il tumore primario e quello metastatico (Vedi Figura 1).

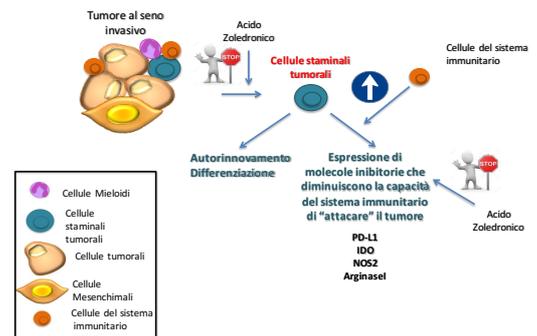


TASK 2 - La definizione della firma molecolare ECM3 ci permetterà di selezionare le pazienti con tumore della mammella ad alto grado in cui verificare se un farmaco utilizzato per la cura delle metastasi ossee, l'acido Zoledronico, sia in grado di riconvertire l'ambiente immunosoppressivo "cattivo" di tumori. Pazienti con tumore caratterizzato da microambiente tumorale "cattivo" verranno sottoposte, prima dell'intervento chirurgico, ad un ciclo di terapia con acido Zoledronico. La successiva analisi molecolare del tumore ci permetterà di valutare se il farmaco ha migliorato/riconvertito lo stato "cattivo" e cioè immunosoppressivo del microambiente tumorale permettendo una maggiore probabilità di successo con un trattamento immunoterapico. Questo studio rappresenta un tassello importante per proporre l'uso del acido Zoledronico in associazione alle nuove terapie immunologiche.

Figura 2

Può l'acido zoledronico interferire con le proprietà delle cellule staminali tumorali e revertire la loro capacità intrinseca di sfuggire all'attacco delle cellule del sistema immunitario?

TASK 3 - Nell'ultima parte dello studio si verificherà in modelli pre-clinici se le cellule inizianti il tumore della mammella cioè "le cellule tumorali staminali" implicate nello sviluppo e metastatizzazione del tumore primario sono un bersaglio terapeutico diretto dell'acido Zoledronico (Vedi Figura 2).



TAKE HOME MESSAGE

L'immunoterapia sta emergendo come un'arma importante per la cura dei tumori umani. Purtroppo, i tumori della mammella sono poco sensibili all'attività dei nuovi farmaci che hanno come bersaglio le cellule "cattive" del sistema immunitario. L'identificazione di pazienti che hanno un particolare microambiente tumorale che non favorisce l'attività di tali farmaci rappresenta un importante traguardo terapeutico da raggiungere.

Questo studio ci permetterà di capire se l'utilizzo di farmaci immunomodulanti, come l'acido Zoledronico, siano in grado di riconvertire il microambiente "cattivo" immunosoppressivo e rendere il tumore nuovamente visibile e disponibile all'attacco del sistema immunitario "buono".