

29. agosto

## Empowerment ed espansione in vitro di natural killer per la terapia del linfoma non Hodgkin (NHL)

*Madre natura è un serial killer. Il migliore al mondo. E il più creativo.  
Ma come ogni serial killer non riesce a reprimere il desiderio di farsi catturare.  
Perché compiere dei crimini perfetti se non puoi prenderti il merito?*

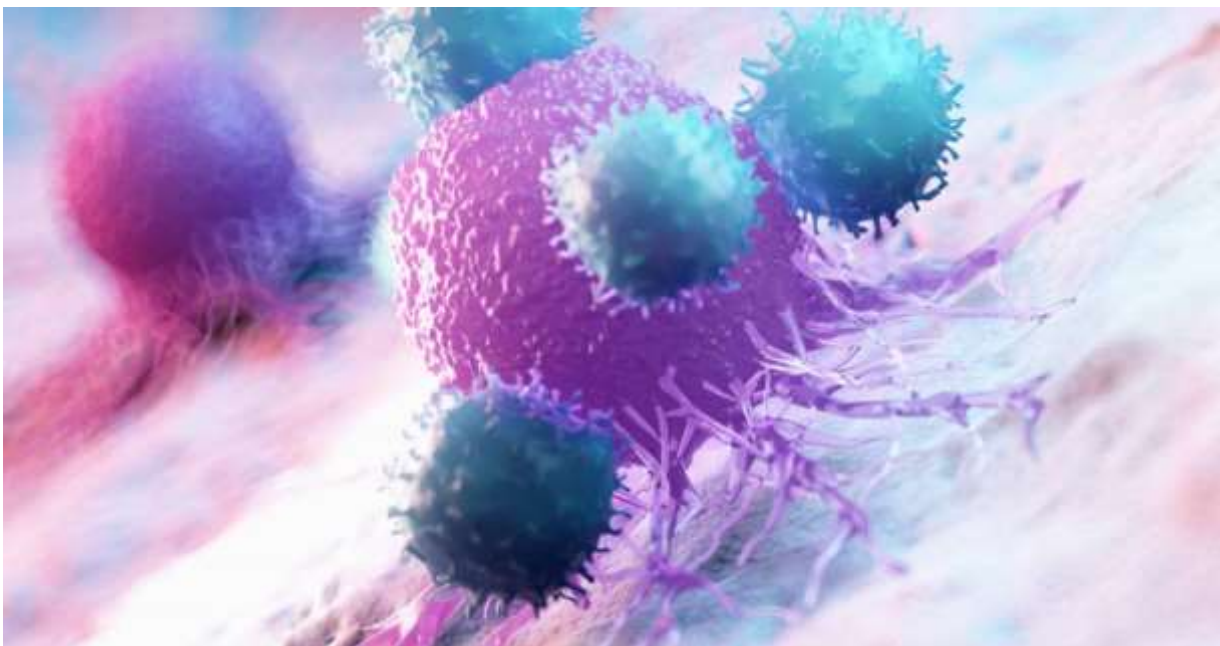
Doc Fassbach  
Elyes Gabel  
in World War Z, 2013

Le **cellule natural killer umane (NK)** sono un sottoinsieme di linfociti del sangue periferico definiti dall'espressione di **CD56 o CD16** e dall'assenza del recettore delle **cellule T (CD3)**.

Riconoscono e uccidono le linee cellulari trasformate in un complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) senza restrizioni e **producono citochine fondamentali** per la risposta immunitaria innata.

Le **cellule NK** rappresentano un lignaggio di linfociti citotossici che svolgono un ruolo chiave nell'immunosorveglianza delle cellule viralmente infette e trasformate.

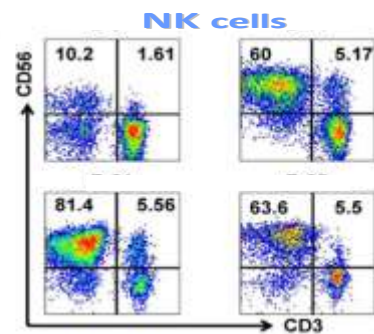
La funzione delle cellule NK, distinta dall'attività citolitica limitata dal MHC delle cellule T, può pertanto svolgere un "ruolo centrale" nella sorveglianza antitumorale.



Gli effetti delle infusioni di **cellule NK** sono stati studiati in studi clinici di immunoterapia adottiva. In questi studi, cellule killer autologhe attivate da linfocine ottenute da cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC) sono state somministrate ai pazienti insieme a interleuchina-2 esogena ad alte dosi (IL-2).

Fino al 20% dei pazienti ha risposto a queste infusioni di popolazioni contenenti cellule NK.

Nel 2005 il team del **Divisione Ematologia-Oncologia Medica e Pediatrica, University of Minnesota Cancer Center** coordinata da **Jeffrey Miller** fu il primo a dimostrare che le cellule **NK aploidentiche umane** trasferite adottivamente possono essere espanse in vivo



possono persistere ed espandersi in vivo e possono avere un ruolo nel trattamento di tumori maligni selezionati utilizzati da soli o in aggiunta all'HCT

**Miller JS et al. [Successful adoptive transfer and in vivo expansion of human haploidentical NK cells in patients with cancer. Blood. 2005 Apr 15;105\(8\):3051-7.](#)**

Successivamente, il campo della terapia antitumorale basata sulle cellule NK è cresciuto in modo esponenziale e attualmente costituisce un'importante area di innovazione dell'immunoterapia. In generale, lo sviluppo di terapie dirette alle cellule NK ha due punti focali principali: ottimizzare la fonte di cellule NK terapeutiche per il trasferimento adottivo e migliorare la citotossicità e la persistenza delle cellule NK in vivo.

Attualmente viene testata clinicamente un'ampia varietà di fonti di cellule NK terapeutiche, tra cui cellule NK aploidentiche, cellule NK del sangue del cordone ombelicale, cellule NK derivate da cellule staminali, linee cellulari NK, cellule NK adattative, cellule NK simili alla memoria indotte da citochine e cellule NK del recettore dell'antigene chimerico.

Sono inoltre in fase di studio clinico numerosi metodi per aumentare la citotossicità e la longevità delle cellule NK, tra cui agenti a base di citochine, molecole che coinvolgono le cellule NK e inibitori del checkpoint immunitario.

### **Lo stato dell' arte ad oggi**

-Le terapie basate sulle cellule natural killer (NK) stanno emergendo come **trattamenti sicuri ed efficaci** per alcuni tumori.

-In generale, le due considerazioni principali relative alle terapie con cellule NK sono:

la **scelta della fonte** di cellule NK e il **metodo di miglioramento** in vivo della funzione delle cellule NK; determinare approcci per ottimizzare entrambi questi aspetti è di grande interesse clinico.

-Le **cellule NK** terapeutiche includono cellule NK aploidentiche, cellule NK del recettore dell'antigene chimerico, cellule NK derivate da cellule staminali, cellule NK del sangue del cordone ombelicale, linee cellulari NK, cellule NK adattative e cellule NK simili a memoria indotte da citochine.

-Metodi ausiliari per migliorare l'attività terapeutica delle cellule NK in vivo includono agenti a base di citochine, molecole che coinvolgono le cellule NK (come TriKE, ROCK engagement, NKCE e TriNKET) e inibitori del checkpoint immunitario.

-I potenziali vantaggi che le terapie con cellule NK hanno rispetto alle terapie con cellule T includono profili di sicurezza più gestibili e minori restrizioni al trapianto (ad esempio, nessuna richiesta di cellule autologhe, offrendo opportunità per prodotti standardizzati).

-Le terapie con cellule NK rimangono soggette a importanti barriere immunosoppressive nel microambiente tumorale; il futuro successo di queste terapie richiederà una migliore comprensione di come operano questi fattori soppressivi e di come possono essere superati.

Attualmente La somministrazione di cellule natural killer (NK) da donatore aploidentico, rituximab e IL-2 a pazienti con linfoma non-Hodgkin (NHL) si è dimostrata sicura, ma il tasso di risposta obiettiva è sostanzialmente basso, suggerendo che sono necessarie ulteriori strategie per migliorare l'attecchimento e la funzione delle cellule NK.

Il team della *Division of Hematology, Oncology and Transplantation, Department of Medicine, University of Minnesota, Minneapolis*, coordinato da **Frank Cichocki**

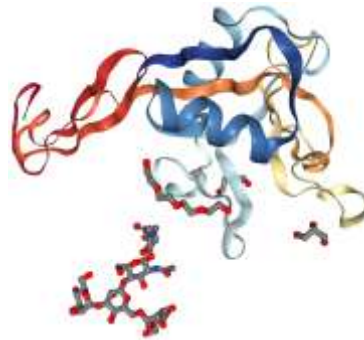


Ha dimostrato che l'integrazione con **nicotinamide** durante la coltura di cellule NK ex vivo ha portato all'up-regulation della molecola di homing dei linfociti CD26L, portando a una migliore persistenza e funzioni antitumorali.

In uno studio di fase 1 su cellule NK allogeniche espanse con nicotinamide, anticorpi monoclonali e IL2, 11 pazienti su 19 con NHL hanno dimostrato una risposta completa.

*Cichocki F et al*  
**Nicotinamide enhances natural killer cell function  
and yields remissions in patients with non-Hodgkin lymphoma.**  
*Sci Transl Med. 2023 Jul 19;15(705)*

Le cellule NK coltivate ex vivo con interleuchina-15 (IL-15) e nicotinamide (NAM) mostravano un'induzione stabile di L-selectina (CD62L), una molecola di adesione linfocitaria importante per l'homing dei linfonodi.



L-selectina (CD62L)

Le alte frequenze di CD62L erano associate a un elevato fattore di trascrizione forkhead box O1 (FOXO1) e NAM promuoveva la stabilità di FOXO1 prevenendo la degradazione proteasomale.

Le cellule NK coltivate con NAM hanno mostrato cambiamenti metabolici associati a un elevato flusso di glucosio e alla protezione contro lo stress ossidativo.

Le cellule NK incubate con NAM hanno anche mostrato una maggiore citotossicità e produzione di citochine infiammatorie e hanno persistito preferenzialmente negli esperimenti di trasferimento adottivo xenogenico.

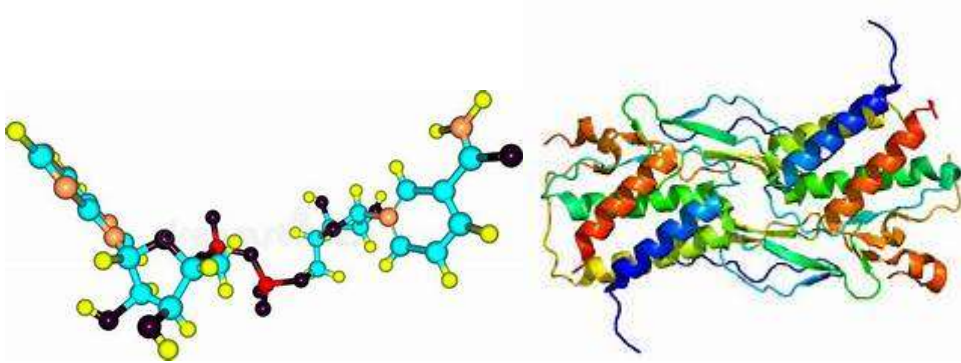
E' stato condotto un primo studio clinico di fase 1 sull'uomo testando il trasferimento adottivo di cellule NK espanse ex vivo con IL-15 e NAM (GDA-201) combinati con anticorpi monoclonali in pazienti con linfoma non Hodgkin (NHL) recidivante o refrattario, e mieloma multiplo (MM) ([NCT03019666](#)).

La terapia cellulare con GDA-201 e rituximab è stata ben tollerata e ha prodotto un tasso di risposta globale del 74% in 19 pazienti con NHL avanzato.

Tredici pazienti hanno avuto una risposta completa e 1 paziente ha avuto una risposta parziale. Le cellule GDA-201 sono state rilevate per un massimo di 14 giorni nel sangue, nel midollo osseo e nei tessuti tumorali e hanno mantenuto un profilo metabolico favorevole. La sicurezza e l'efficacia di GDA-201 in questo studio supportano l'ulteriore sviluppo come terapia contro il cancro.

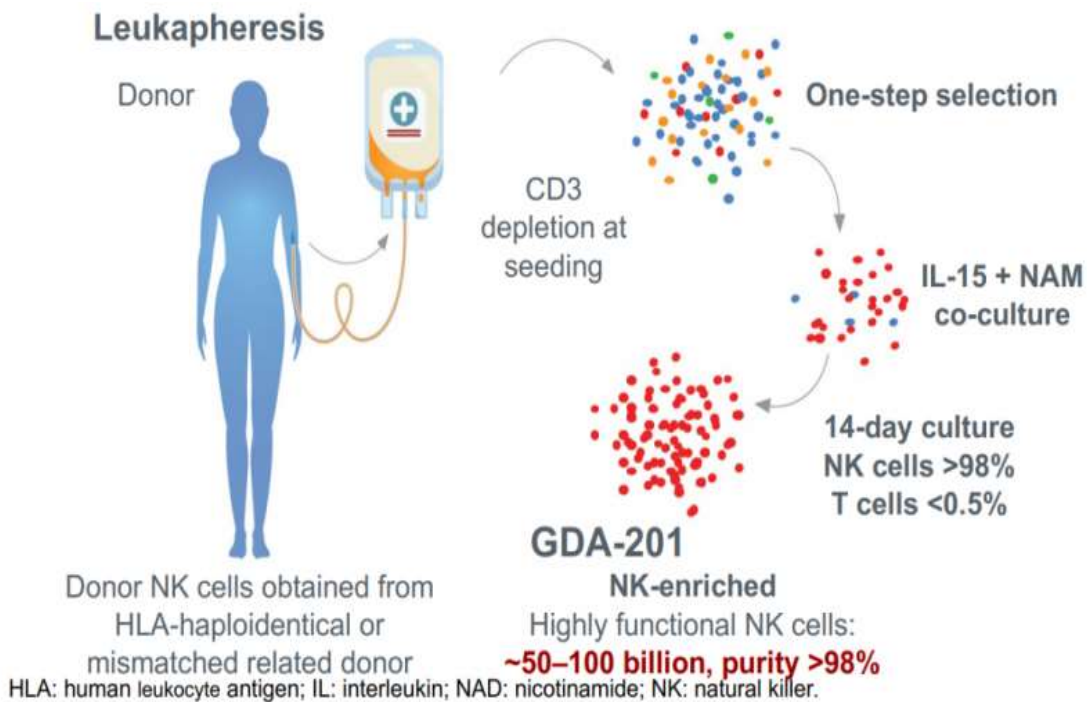
### ***In sintesi***

le cellule NK coltivate ex vivo con interleuchina-15 (IL-15) e nicotinamide (NAM) hanno mostrato un'induzione stabile di L-selectina (CD62L), una molecola di adesione linfocitaria importante per l'homing linfonodale.



Nicotinamide e Interleuchina-15

Alte frequenze di CD62L sono state associate a un fattore di trascrizione elevato forkhead box O1 (FOXO1) e NAM ha promosso la stabilità di FOXO1 prevenendo la degradazione proteasomica. Le cellule NK coltivate con NAM hanno mostrato cambiamenti metabolici associati a un elevato flusso di glucosio e protezione contro lo stress ossidativo. Le cellule NK incubate con NAM hanno anche mostrato una maggiore citotossicità e produzione di citochine infiammatorie e persistevano preferenzialmente negli esperimenti di trasferimento adottivo xenogenico.





Lo studio clinico di fase 1 sull'uomo ha avuto la finalità di testare il trasferimento adottivo di cellule NK espanse ex vivo con IL-15 e NAM (GDA-201) combinate con anticorpi monoclonali in pazienti con linfoma non Hodgkin recidivato o refrattario (NHL) e mieloma multiplo (MM) (NCT03019666).

La terapia cellulare con GDA-201 e rituximab è stata ben tollerata e ha prodotto un tasso di risposta globale del 74% in 19 pazienti con NHL avanzato. Tredici pazienti hanno avuto una risposta completa e 1 paziente ha avuto una risposta parziale.

**Le cellule GDA-201** sono state rilevate per un massimo di 14 giorni nel sangue, nel midollo osseo e nei tessuti tumorali e hanno mantenuto un profilo metabolico

### A proposito dell'utilizzo della Nicotinamide (NAM)

Può essere illuminante leggere Il report del [Gamida Cell Ltd., Jerusalem,](#)

Peled T et al.

**Nicotinamide, a SIRT1 inhibitor, inhibits differentiation and facilitates expansion of hematopoietic progenitor cells with enhanced bone marrow homing and engraftment.**

*Exp Hematol. 2012 Apr;40(4):342-55.e1.*

La nicotinamide (NAM), una forma di vitamina B-3, ritarda la differenziazione e aumenta l'efficacia dell'attecchimento delle cellule CD34(+) umane derivate dal sangue cordonale coltivate con citochine. In presenza di NAM, la frazione di cellule CD34(+)CD38(-) è aumentata e la frazione di cellule differenziate (CD14(+), CD11b(+), e CD11c(+)) è diminuita.

Le cellule CD34(+) coltivate con NAM hanno mostrato un aumento della migrazione verso il fattore 1 derivato dalle cellule stromali e si sono insediate nel midollo osseo con maggiore efficacia, contribuendo così alla loro maggiore efficacia di attecchimento, che è stata mantenuta nei trapianti competitivi con cellule concorrenti non coltivate. NAM è un noto potente inibitore di diverse classi di enzimi ribosilasi che richiedono NAD per la loro attività, nonché della sirtuina (SIRT1), deacetilasi istonica NAD(+)-dipendente di classe III.



Abbiamo dimostrato che EX-527, un inibitore specifico dell'attività catalitica di SIRT1, ha inibito la differenziazione delle cellule CD34(+) simili a NAM, mentre gli inibitori specifici degli enzimi NAD-ribosilasi non hanno inibito la differenziazione, suggerendo che l'effetto NAM è specifico di SIRT1. I nostri risultati suggeriscono una funzione critica di SIRT1 nella regolazione dell'attività delle cellule staminali ematopoietiche e implicano l'utilità clinica della NAM per l'espansione ex vivo delle cellule CD34(+) funzionali. un inibitore specifico dell'attività catalitica SIRT1, ha inibito la differenziazione delle cellule CD34(+) simili a NAM, mentre gli inibitori specifici degli enzimi NAD-ribosilasi non hanno inibito la differenziazione, suggerendo che l'effetto NAM è specifico di SIRT1.

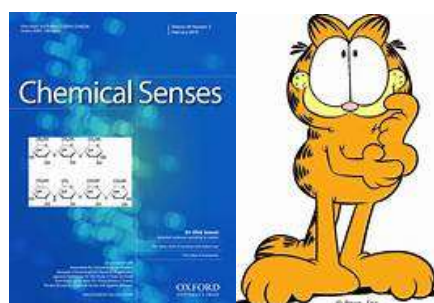
I nostri risultati suggeriscono una funzione critica di SIRT1 nella regolazione dell'attività delle cellule staminali ematopoietiche e implicano l'utilità clinica della NAM per l'espansione ex vivo delle cellule CD34(+) funzionali.

### Perché i gatti amano così tanto il tonno?



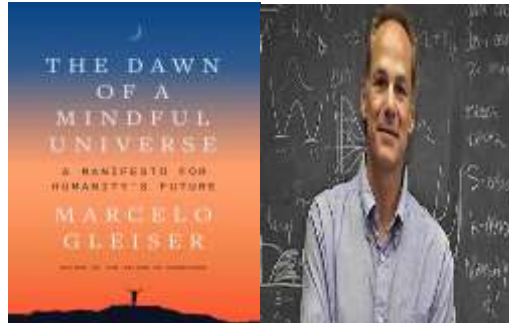
A parte il leggendario amore di Garfield per le lasagne, forse nessun cibo è più associato ai gatti del pesce e del tonno in particolare. Oltre il 6% di tutto il pesce catturato in natura finisce nel cibo per gatti. Eppure il tonno (o qualsiasi altro pesce) è strafavorito per un animale che si è evoluto nel deserto. Ora, i ricercatori affermano di aver trovato una spiegazione biologica per questo curioso desiderio. In uno studio pubblicato questo mese su *Chemical Senses*, dal team del *Waltham Petcare Science Institute, di Leicestershire (Regno Unito)* gli scienziati analizzando le papille gustative dei felini e i recettori del gusto a livello molecolare hanno scoperto i motivi e le cause epigenetiche che sono alla base di queste preferenze con informazioni anche per homo sapiens

I gatti si sono evoluti nei deserti del medio oriente circa 10.000 anni fa, dove difficilmente il pesce di qualsiasi tipo era presente nel menu. Perché i gatti abbiano voglia di tonno in particolare rimane un mistero a cui proveremo a dare una risposta domani 29 agosto.





*Attualmente sul mio comodino...*



A partire da Copernico, l'umanità si è vista sempre più alla deriva, un granello insignificante all'interno di un universo vasto e freddo. **Marcelo Gleiser**, fisico, astronomo e vincitore del **Premio Templeton 2019** brasiliano, sostiene che è perché abbiamo perso la scintilla dell'Illuminismo che ha guidato lo sviluppo umano negli ultimi secoli. Sebbene siano stati compiuti alcuni sforzi scientifici per superare questa prospettiva sempre più desolante: la continua ricerca di vita su altri pianeti, la recente idea del multiverso: non sono stati sufficienti a superare il problema fondamentale: abbiamo perso la nostra missione morale e il focus compassionevole nei nostri sforzi scientifici. **Gleiser** sostiene che stiamo usando il paradigma sbagliato per relazionarci con l'universo e la nostra posizione in esso. In questo libro profondamente studiato e splendidamente reso, ci invita ad abbracciare una nuova prospettiva incentrata sulla vita, che riconosca quanto sia rara e preziosa la vita e perché dovrebbe essere la nostra missione preservarla e coltivarla. **The Dawn of a Mindful Universe** affronta le attuali impasse ambientali e scientifiche e il modo in cui la comunità scientifica può trovare soluzioni ad esse. Il paradigma di **Gleiser** ripensa gli ideali dell'Illuminismo e propone una nuova direzione per l'umanità, guidata dalla ragione e dalla curiosità umana, il cui scopo è salvare la civiltà stessa.

**L'appello affascinante e urgente di un pluripremiato astronomo e fisico per un nuovo Illuminismo e il riconoscimento della preziosità della vita utilizzando la ragione e la curiosità, i fondamenti della scienza, per studiare, nutrire e, in ultima analisi, preservare l'umanità mentre affrontiamo la crisi esistenziale del clima modifica.**

Marcelo Gleiser è un fisico e astronomo brasiliano. Attualmente è professore di fisica e astronomia al Dartmouth College ed è stato il destinatario del Premio Templeton nel 2019. Studia la fisica dell'Universo primordiale, la natura della complessità fisica e le questioni relative all'origine della vita sulla Terra e altrove nell'Universo. Ha contribuito con idee fondamentali nell'interfaccia tra fisica delle particelle e cosmologia, in particolare sulla dinamica delle transizioni di fase e sulla rottura spontanea della simmetria. È il co-scopritore degli "oscillons", configurazioni di campo di lunga durata dipendenti dal tempo che sono presenti in molti sistemi fisici, dalla cosmologia ai grani vibranti. Nel 2012, è stato pioniere nell'uso di concetti della teoria dell'informazione come misura della complessità in natura. Autore di oltre cento articoli su riviste peer-reviewed, sei libri scientifici popolari negli Stati Uniti: *"Great Minds Don't Think Alike"* (2022), *"The Simple Beauty of the Unexpected"* (2016), *"L'isola della conoscenza"* (2014), *Una lacrima ai margini della creazione* (2010), *Il profeta e l'astronomo* (2002) e *L'universo danzante* (1997/2005). Tradotti in 17 lingue, i libri di Gleiser offrono una visione culturale unica e ampia della scienza e del suo rapporto con la religione e la filosofia. *"È membro dell'American Physical Society e attualmente ricopre il ruolo di consigliere generale. Ha ricevuto il Presidential Faculty Fellows Award dalla Casa Bianca e dalla National Science Foundation.* È anche membro dell'Accademia Brasiliana di Filosofia. In Brasile, ha ricevuto il Premio José Reis per la Comprensione Pubblica della Scienza del Consiglio Nazionale delle Ricerche Brasiliano e il Premio della Diaspora Brasiliana. È apparso in diversi documentari televisivi, tra cui "Stephen Hawking's Universe", "Beyond the Big Bang" (2007) e "How Life Began" (2008) di History Channel, "Through the Wormhole with Morgan Freeman" (2014), "Belief" di Oprah Winfrey, oltre a numerosi programmi radiofonici, tra cui Fresh Air, Radiolab, On Being e molti altri. In Brasile, le sue due serie scientifiche per "Fantastico" di TV Globo sono state viste da oltre 30 milioni di telespettatori. È co-fondatore del blog di scienza e cultura, ospitato dalla National Public Radio dal 2011 al 2018, un blog scientifico ora ospitato da BigThinksotto il nuovo nome 13.8: Scienza, cultura e significato. Nel 2015 ha fondato l'Institute for Cross-Disciplinary Engagement a Dartmouth, dedicato a promuovere un dialogo costruttivo tra le scienze e le discipline umanistiche. Il 19 marzo 2019 ha ricevuto il Premio Templeton per i suoi lavori che esplorano la complessa relazione tra scienza, filosofia e religione come percorsi complementari nella ricerca di significato dell'umanità.



# CANADA

## Una bomba al carbonio



La costa orientale degli Stati Uniti ha registrato un drammatico aumento delle visite ospedaliere legate all'asma dopo che il fumo causato dagli incendi canadesi ha ricoperto i suoi cieli di una foschia arancione, secondo due nuovi studi pubblicati giovedì dai Centri per il controllo delle malattie (CDC). 24 agosto).

Un rapporto, che ha utilizzato dati provenienti da circa 4.000 ospedali in tutto il paese, ha mostrato che le visite al pronto soccorso legate all'asma sono aumentate del 17% durante i 19 giorni di fumo degli incendi superiore alla media, concentrato principalmente a giugno.

Lo studio ha rilevato che l'aumento è stato riscontrato in modo sproporzionato nelle regioni 2 e 3 degli Stati Uniti (come definite dal Dipartimento americano della salute e dei servizi umani), un'area che si estende da New York attraverso la Virginia. L'aumento più marcato si è verificato a New York e nel New Jersey, che hanno visto un aumento del 46% dell'attività ospedaliera totale.

Un secondo studio, concentrato esclusivamente sullo Stato di New York, ha rilevato che le visite ospedaliere dovute all'asma sono aumentate dell'82% il 7 giugno: il giorno in cui l'indice di qualità dell'aria a New York City ha raggiunto il livello record di 480. (Qualsiasi valutazione superiore a 300 è considerata pericolosa per la salute umana).

Si stima che gli incendi da costa a costa del Canada di quest'anno abbiano già emesso circa un miliardo e mezzo di tonnellate. Si tratta del triplo dell'inquinamento climatico annuale derivante dalla combustione di combustibili fossili in Canada. È più delle emissioni *combinata* di 100 nazioni. E ci sono ancora mesi di stagione degli incendi in vista.

Nei prossimi giorni il report di Barry Sassifraga analista climatico del National Observer Canadese

