

21. Ottobre

Riprogrammazione delle cellule dendritiche in vivo per l'immunoterapia del cancro

Bisogna continuamente ricominciare dalla fine.
Stanislaw Jerzy Lec

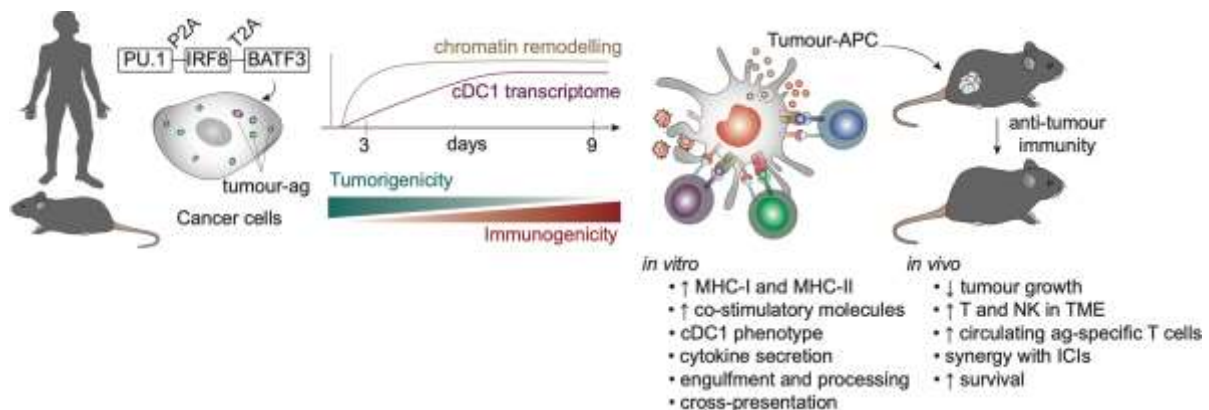
Il successo dell'immunoterapia contro il cancro dipende dall'innesco delle cellule T specifiche per il tumore. Tuttavia, le cellule tumorali spesso sottoregolano la presentazione dell'antigene e montano un *microambiente immunosoppressivo*, che esclude le cellule immunogeniche che presentano l'antigene dal tumore. Queste limitazioni ostacolano l'ampio successo delle immunoterapie contro il cancro, incluso il blocco dei checkpoint immunitari.

Le **cellule dendritiche convenzionali di tipo 1 (cDC1)**, un raro sottoinsieme di cellule dendritiche, sono fondamentali per il reclutamento e l'attivazione delle **cellule T citotossiche** e la loro presenza nei tumori è correlata a una migliore sopravvivenza.

Olga Zimmermanova, Alessandra Ferriera e Carlos Felipe Pereira nel 2023 hanno dimostrato la possibilità di "orchestrare" una risposta immunitaria al cancro attraverso una **riprogrammazione cellulare** dimostrando che fattori di trascrizione

PU.1, IRF8 e BATF3 (PIB)

possono riprogrammare direttamente i fibroblasti o le cellule tumorali in **cellule simili a cDC1** che presentano l'antigene in vitro entro 9 giorni.



È stato dimostrato che le cellule tumorali umane e di topo vengono riprogrammate in cellule presentanti l'antigene tumorale (APC) tramite sovraespressione dei fattori di trascrizione PU.1, IRF8 e BATF3. Il processo di riprogrammazione è stato rapido, con un rimodellamento globale della cromatina nei primi 3 giorni, seguito da un'adozione graduale del trascrittoma delle cellule dendritiche convenzionali di tipo 1 (cDC1) fino al giorno 9.

Le APC tumorali perdono tumorigenicità e regolano positivamente il macchinario di presentazione dell'antigene (MHC-I, MHC-II e molecole costimolatorie) che migliorano l'immunogenicità intrinseca del tumore. In particolare, le APC tumorali hanno acquisito caratteristiche funzionali cDC1 tra cui la capacità di assorbire cellule morte, la secrezione di citochine infiammatorie e l'elaborazione e la presentazione di antigeni endogeni ed esogeni (ag) alle cellule T CD8+.

In vivo, la somministrazione intratumorale di APC tumorali ritarda la crescita del tumore, promuove l'infiltrazione delle cellule T e NK nel microambiente tumorale (TME) e agisce in sinergia con gli inibitori dei checkpoint immunitari (ICI) per prolungare la sopravvivenza.

Tuttavia, la manipolazione cellulare ex vivo e la risomministrazione di queste cellule riprogrammate pongono sfide significative per l'applicazione clinica.

Il team di **Carlos Felipe Pereira** del *Molecular Medicine and Gene Therapy, Lund Stem Cell Centre, Lund University,*



pochi giorni fa ha pubblicato il report

Ascic E, Åkerström F, Sreekumar Nair M, Rosa A, Kurochkin I, Zimmermannova O, Catena X, Rotankova N, Veser C, Rudnik M, Ballocci T, Schärer T, Huang X, de Rosa Torres M, Renaud E, Velasco Santiago M, Met Ö, Askmyr D, Lindstedt M, Greiff L, Ligeon LA, Agarkova I, Svane IM, Pires CF, Rosa FF, Pereira CF.

In vivo dendritic cell reprogramming for cancer immunotherapy.

Science. 2024 Oct 18;386(6719):eadn9083.

In cui ha ipotizzato che la riprogrammazione delle cellule tumorali in **cellule simili a cDC1** potesse avvenire interamente in vivo all'interno del microambiente tumorale. Questo approccio favorirebbe l'attivazione delle **cellule T** sfruttando le **funzioni uniche di cDC1**.

Utilizzando una combinazione di modelli singenici, xenotrapianti e sferoidi di cancro umano da più tipi di cancro, sono state caratterizzate le risposte immunitarie locali e sistemiche innescate dalla riprogrammazione e sviluppato una piattaforma virale per fornire PIB direttamente ai tumori.

La **riprogrammazione delle cellule tumorali in vivo** ha dimostrato una cinetica più rapida e una fedeltà più elevata rispetto agli approcci in vitro e ha portato a cellule simili a **cDC1 residenti** nel tumore che mostravano una firma immunogenica matura. La riprogrammazione è progredita in modo efficiente negli sferoidi tumorali umani nonostante la presenza di fibroblasti immunosoppressori associati al cancro, cellule soppressorie derivate da mieloidi o periciti, **portando all'attivazione delle cellule T e all'eliminazione delle cellule tumorali.**

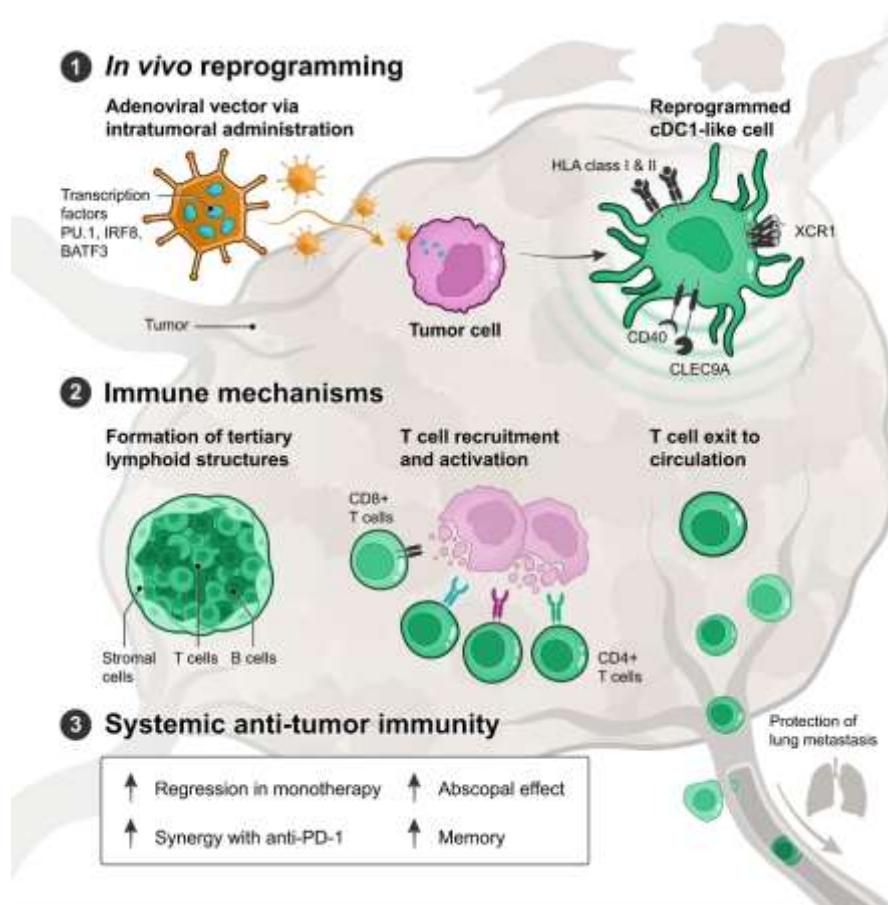
Nei modelli immunocompetenti murini, le cellule tumorali riprogrammate hanno reclutato ed espanso le cellule T citotossiche policlonali e della memoria all'interno del tumore, riducendo al contempo le popolazioni esaurite e regolatrici. È stata osservata la formazione di **strutture linfoidi terziarie contenenti cellule B, T e stromali**, che hanno cambiato la risposta immunitaria da "fredda" a "calda". Il rimodellamento immunitario ha portato alla regressione del tumore indipendentemente da cDC1 endogeno.

Le **cellule T CD4+** sono state identificate come mediatori critici, perché il loro esaurimento con anticorpi ha abolito la risposta terapeutica. Inoltre, la riprogrammazione in vivo ha stabilito un'immunità sistemica tumore-specifica e una memoria immunologica in modelli di melanoma con profili variabili di immunogenicità e reattività al blocco del checkpoint immunitario.

Oltre agli effetti della monoterapia, è stata osservata una marcata sinergia con le immunoterapie anti-proteina 1 della morte cellulare programmata (anti-PD-1) o anti-proteina 4 associata ai linfociti T citotossici (anti-CTLA-4). E' stato inoltre confermato che **la riprogrammazione <2% delle cellule era sufficiente per innescare la regressione del tumore, supportando la somministrazione intratumorale di fattori di riprogrammazione.**

Lo studio dimostra che la **somministrazione in situ di PIB** mediante vettori adenovirali induce la generazione di **cellule simili a cDC1 all'interno** dei tumori, portando al rimodellamento del microambiente tumorale, alla formazione di strutture linfoidi terziarie e all'espansione di cellule T citotossiche e di memoria policlonali.

Questo lavoro fornisce una prova di un utilizzo preclinico per un'immunoterapia specifica per tumore pronta all'uso, in grado di "orchestrare" un'immunità antitumorale sistemica e duratura.



Riprogrammazione in vivo delle cellule tumorali in cellule dendritiche. La somministrazione adenovirale di PIB ai tumori genera cellule simili a cDC1, contrassegnate dall'espressione di XCR1, CLEC9A, MHC-I/II e CD40. (2) Le cellule tumorali riprogrammate promuovono la formazione di strutture linfoidi terziarie, l'infiltrazione di cellule T CD8+ e cellule T citotossiche policlonali CD4+, (3) portando alla regressione del tumore, alla memoria immunologica e al controllo dei tumori abscopali e delle metastasi polmonari.