

8. Gennaio

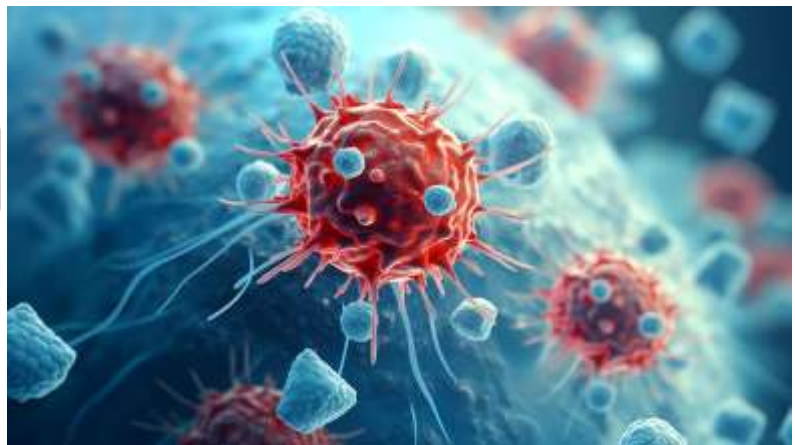
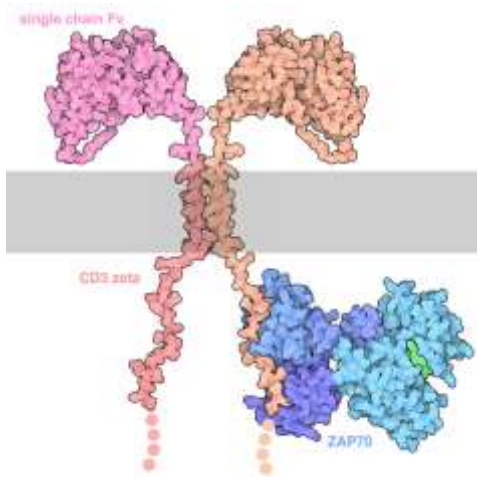
SNIPR: recettori di proteolisi intramembranaria sintetica

Niente di grande si fa senza chimere.

Ernest Renan,

Il futuro della scienza, 1848/90

Le cellule immunitarie ingegnerizzate come le cellule T del recettore antigenico chimerico (CAR) sono emerse come una strategia terapeutica efficace contro i tumori.



“CAR” è un acronimo che sta per *chimeric antigen receptor*, ovvero recettore chimerico dell'antigene. Si tratta di un recettore artificiale, progettato e ingegnerizzato in laboratorio, in grado di riconoscere alcuni antigeni specifici, per esempio quelli presenti sulla superficie di alcune cellule cancerose

Le CAR cell hanno dimostrato di avere successo contro le neoplasie ematologiche, ma la loro efficacia contro i **tumori solidi** rimane limitata.

Inoltre, la tossicità off-target come la **sindrome da rilascio di citochine (CRS)** e la **neurotossicità associata alle cellule effettrici immunitarie (ICAN)** rimane un altro ostacolo a causa della sovraattivazione delle cellule CAR-T.

Pertanto, la necessità di una regolazione precisa della funzione delle cellule immunitarie rimane un ostacolo nello sviluppo di terapie basate sulle cellule.

Il team del Department of Microbiology and Immunology, University of California San Francisco, San Francisco, CA, USA.



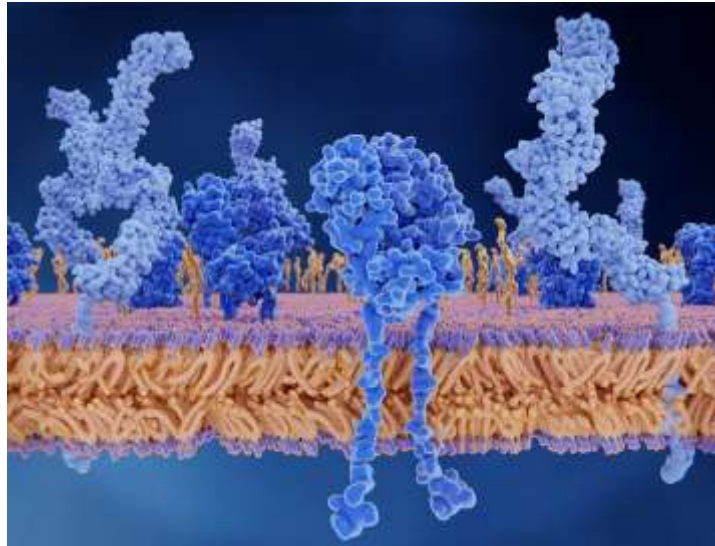
ha presentato nel report :

Piraner DI et al

Engineered receptors for soluble cellular communication and disease sensing.

Nature. 2024 Nov 14.

un sistema di sensori biologici altamente modulare, recettori di proteolisi intramembrana sintetica (SNIPR), che attiva le cellule immunitarie solo in risposta a stimoli specifici. SNIPR è costruito sull'architettura del recettore sintetico basato su Notch, ma è unico nella sua capacità di rilevare molecole solubili di origine sia naturale che sintetica, consentendo risposte robuste e selettive simili o ortogonali a percorsi di segnalazione naturali.



Dopo essersi legati al loro ligando affine, gli SNIPR segnalano tramite dimerizzazione dipendente dal ligando e subiscono un'internalizzazione endosomiale che porta al rilascio del fattore di trascrizione e alla successiva regolazione genica.

Per mostrare la modularità di SNIPR, gli autori hanno incorporato eterodimeri progettati computazionalmente, consentendo la regolazione trascrizionale bio-ortogonale ed evidenziando potenziali applicazioni per sistemi di comunicazione personalizzabili.

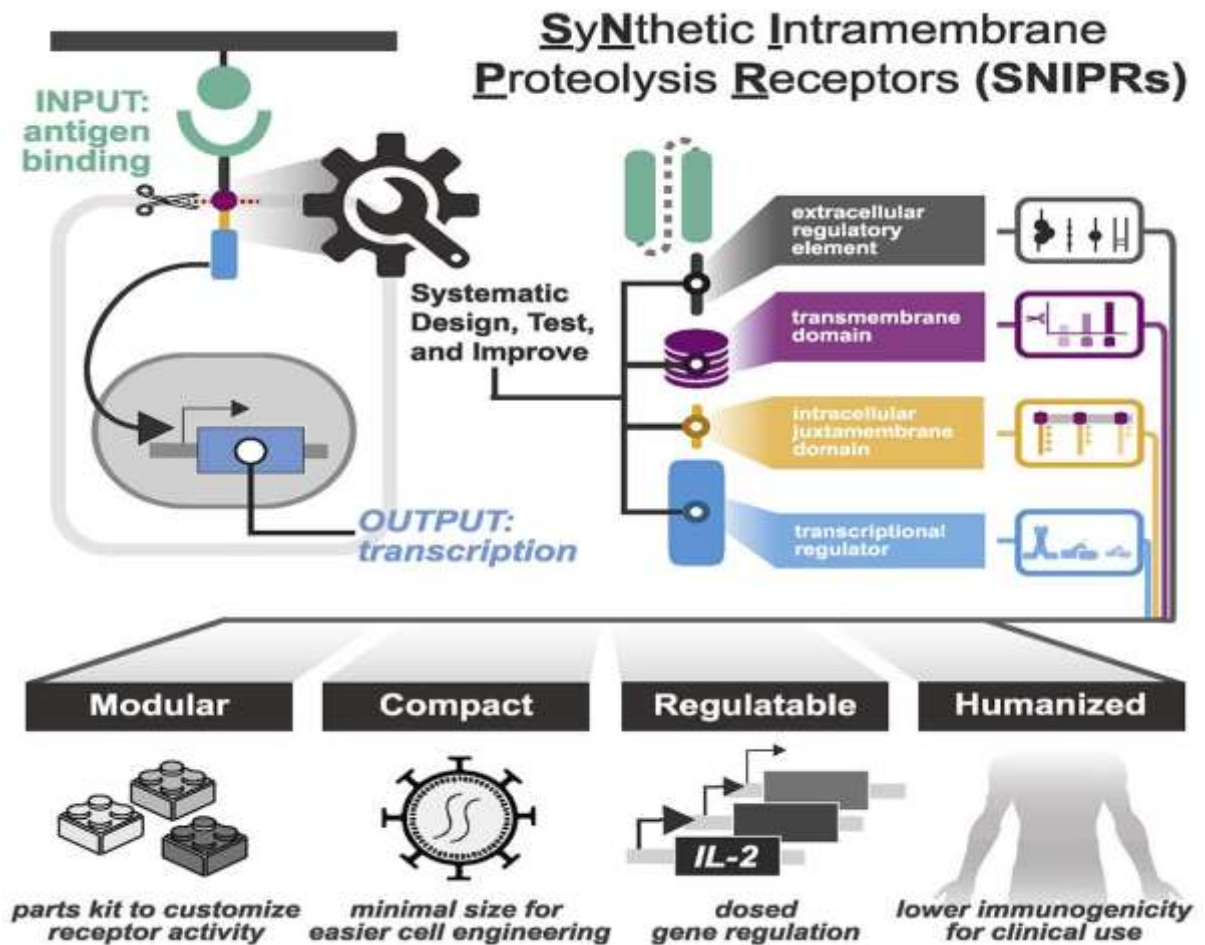
Per valutare il potenziale terapeutico degli SNIPR, gli autori hanno costruito **circuiti SNIPR-CAR** nelle cellule T per indurre l'espressione CAR in risposta al fattore di crescita trasformante- β (TGF- β) o al fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF), citochine che sono spesso associate all'immunosoppressione nel cancro.

Negli esperimenti di co-coltura, la produzione di TGF- β e VEGF da linee cellulari tumorali ha attivato la segnalazione SNIPR in modo dose-dipendente. Inoltre, le **cellule T SNIPR-CAR** hanno mostrato **una potente citotossicità specifica per le cellule in vitro.**

Analogamente, in vivo, le cellule T SNIPR-CAR hanno mostrato una migliore efficacia nel ridurre il volume del tumore nei modelli di xenotrapianto di adenocarcinoma polmonare umano e melanoma, mostrando al contempo una ridotta tossicità off-target rispetto alle cellule CAR-T costitutivamente attive.

Questo studio evidenzia SNIPR come una nuova piattaforma per progettare una specifica funzione cellulare e attivazione nel sito della malattia. Mentre gli autori dimostrano il suo utilizzo per l'immunoterapia del cancro, il riconoscimento dei ligandi bio-ortogonali espande le capacità di SNIPR oltre un ambiente "naturale", creando "ortoSNIPR" personalizzabili. Ciò consente la messa a

punto del comportamento cellulare progettato in ambienti distinti che possono essere utilizzati per scopi terapeutici (ad esempio, ambienti autoimmuni) o applicazioni di biologia di base.



La biologia sintetica ha creato potenti strumenti per un controllo preciso e complesso della funzione cellulare. Progettare tali sistemi per soddisfare i requisiti clinici rimane una sfida, ma ha enormi implicazioni per il trattamento di successo delle malattie umane. Il team di S. Francisco ha sviluppato un processo di progettazione guidato clinicamente per costruire e testare recettori per il controllo autonomo delle cellule terapeutiche. Ha esaminato la funzione dei domini chiave dei recettori della proteolisi intramembrana regolata (RIP) e dimostrato che l'assemblaggio modulare e la progettazione dei domini dei componenti possono generare una serie di recettori della proteolisi intramembrana compatti e sintetici (SNIPR) con capacità di risposta trascrizionale e di rilevamento sintonizzabili nelle cellule T. dimostrando la potenziale utilità trasformativa di questa nuova piattaforma recettoriale progettando cellule per il riconoscimento multi-antigene e la somministrazione di carichi utili bioattivi dosati rilevanti per il trattamento della malattia.

Il framework di progettazione consente lo sviluppo di una piattaforma di recettori trascrizionali completamente personalizzabile per la programmazione di cellule terapeutiche adatte alla traduzione clinica