

ISTITUTO GIUSEPPE TONIOLO

DI STUDI SUPERIORI

ENTE FONDATORE DELL'UNIVERSITÀ CATTOLICA DEL SACRO CUORE

BANDO DI CONCORSO “CELESTINA LOSA”
per l'assegnazione di 3 BORSE DI RICERCA sul tema:
**«Nuove opzioni terapeutiche per i pazienti con medulloblastoma:
l'immunoterapia adottiva diretta verso l'antigene tumorale prame»**

ALLEGATO 1

PREMESSA

Donazione Losa per il sostegno della ricerca scientifica in ambito neuro-oncologico pediatrico

Celestina Losa, ha speso la propria vita nella cura dei bambini e dei ragazzi. Laureatasi in Università Cattolica nel 1936 grazie ad una borsa di studio, dopo aver trascorso il periodo difficile della guerra in una scuola primaria di Bari, è rientrata a Milano dove ha insegnato in due prestigiosi istituti di scuola media. Ha acquistato un piccolo appartamento con grandi sacrifici e, per la gratitudine verso l'Università Cattolica che Le ha permesso di studiare nonostante mancasse delle risorse necessarie, ha fatto voto che “se il Signore le avesse concesso di pagare tutto il mutuo, avrebbe poi lasciato all'ente fondatore, l'Istituto Toniolo, l'appartamento di sua proprietà per la ricerca sul cancro”.

L'Istituto Toniolo, in memoria della benefattrice e nel rispetto delle sue volontà testamentarie, intende sostenere quindi un progetto di ricerca interuniversitario per la cura di una determinata patologia tumorale pediatrica (il medulloblastoma) dalla prognosi particolarmente severa. Il Fondo Losa permetterebbe di istituire una banca dati nazionale per la catalogazione e lo studio di queste particolari neoplasie pediatriche e consentirebbe l'accesso a cure immunologiche che prevedono l'addestramento delle cellule del sistema immunitario nei confronti del tumore.

Tale banca dati, intitolata a Celestina Losa, costituirebbe il primo progetto collaborativo di immunoterapia in Italia nei tumori pediatrici che coinvolge tre poli integrati di ricerca e assistenza tra i migliori in Europa.

Lo scenario

Ogni anno, in Italia, si ammalano circa 1600 bambini di cancro. I tumori cerebrali rappresentano la seconda neoplasia più frequentemente diagnosticata (subito dopo le leucemie).

Sebbene per alcune patologie tumorali pediatriche siano stati fatti passi significativi nella cura, raggiungendo probabilità di guarigione che sfiorano il 90% (tumori di Wilms non metastatici,

retinoblastomi, leucemie linfoblastiche acute), ancora oggi i tumori cerebrali rappresentano una sfida in campo terapeutico sia per l'elevata mortalità sia per la morbilità legata ai trattamenti. La radioterapia e la chemioterapia, efficaci per migliorare la sopravvivenza dei bambini affetti da tumore cerebrale, sono tuttavia gravate da effetti collaterali a lungo termine. In particolare, la radioterapia – soprattutto se effettuata in bambini molto piccoli – è responsabile di ritardo cognitivo tanto più significativo quanto più piccolo è il bambino, oltre che di secondi tumori che insorgono a distanza di anni sul letto di irradiazione; essa determina inoltre deficit endocrinologici multipli che condizionano significativamente la qualità della vita del bambino e del giovane adulto. Alcuni farmaci potenzialmente attivi contro i tumori cerebrali, quali i composti del platino, sono responsabili di progressiva perdita dell'udito, soprattutto se associati alla radioterapia. Pertanto i pazienti guariti da un tumore cerebrale spesso hanno una serie di effetti collaterali a lungo termine che condizionano la qualità della vita e limitano le attività della vita quotidiana.

Il medulloblastoma è uno dei tumori più frequenti del sistema nervoso centrale dell'età pediatrica. È un tumore localizzato a livello del cervelletto e origina da tessuti embrionari che normalmente non sono più presenti nella vita adulta. Spesso alla diagnosi, soprattutto quando colpisce i bambini molto piccoli, è già metastatico. Sebbene per tanto tempo si sia pensato che il medulloblastoma fosse un unico tumore, attualmente le nuove conoscenze biologiche hanno permesso di identificare differenti tipi istologici e sottogruppi molecolari che assumono un significato prognostico diverso e impongono quindi trattamenti differenziati a seconda della gravità della prognosi.

La prognosi dei pazienti affetti da medulloblastoma rimane severa: tumori non asportabili completamente, metastatici, con istologie anaplastiche e che insorgono in pazienti di età inferiore ai 3 anni hanno un comportamento estremamente aggressivo, con possibilità di sopravvivenza attorno al 50%. Viceversa ottimi sono i risultati raggiunti nel trattamento di pazienti con tumori localizzati, asportabili completamente e con altre istologie: la sopravvivenza per questi pazienti sfiora l'80%, ma rimane gravata da effetti collaterali a lungo termine estremamente invalidanti.

I nuovi protocolli di terapia hanno il difficile impegno di riconoscere e caratterizzare i fattori di rischio dei singoli tumori in modo da stratificare correttamente i pazienti in classi di rischio e somministrare loro le cure tanto più intensive quanto prognosticamente sfavorevole è la malattia: questo, da un lato, per migliorare la sopravvivenza e, dall'altro, per ridurre la quantità di terapia in pazienti con malattie meno aggressive limitando così gli effetti collaterali a lungo termine. Infine, ancora oggi, il medulloblastoma in recidiva è una malattia virtualmente incurabile.

Il progetto

Nel tentativo di offrire maggiori possibilità di guarigione ai pazienti affetti da medulloblastoma, abbiamo ipotizzato di sviluppare un approccio di immunoterapia come nuova ed efficace strategia per curare i tumori cerebrali, in virtù dei notevoli successi raggiunti in alcuni *trial* clinici nei quali si è ampiamente dimostrato il chiaro potenziale di tale terapia. In particolare, tale approccio terapeutico mira a *insegnare al sistema immunitario come combattere il cancro*. Infatti, questa strategia tende a rafforzare il sistema immunitario dei malati attraverso anticorpi o vaccini (per lo più creati in laboratorio sulla base delle caratteristiche delle cellule tumorali) che

«insegnano» così all'organismo come aggredire le cellule malate. Tale approccio è basato sulla caratterizzazione fenotipica e/o genotipica della cellula neoplastica al fine di evidenziare le peculiarità che la differenzino in maniera sostanziale dalla cellula nervosa non neoplastica. Tali caratteri distintivi vengono considerati dei potenziali *target* per un approccio di immunoterapia, poiché si cercherà di attivare il sistema immunitario del paziente proprio a riconoscere questi ultimi. Tra i diversi *target* oggi noti che caratterizzano i tumori cerebrali, nel nostro progetto ci riferiremo alla proteina PRAME (Proteina Preferenzialmente Espressa nel Melanoma). Tale proteina è stata scoperta per la prima volta nei pazienti affetti da melanoma, ma oggi la sua presenza è stata dimostrata in tumori del sistema ematologico (leucemie e linfomi), nonché nei tumori solidi, come carcinomi della mammella e del polmone, osteosarcomi, medulloblastomi, neuroblastomi. Inoltre, è stato provato che la presenza di tale proteina correla strettamente con una cattiva prognosi per il paziente.

Come attivare, quindi, il sistema immunitario a riconoscere ed eliminare quelle cellule neoplastiche che presentano PRAME? Nel nostro progetto ci serviremo di cellule del sistema immunitario definite cellule T citotossiche, che verranno selettivamente e specificamente attivate in laboratorio verso porzioni ben definite della proteina PRAME. Una volta ottenuti linfociti citotossici specifici per PRAME, selezioneremo dei cloni T che abbiano la più elevata attività antitumorale, al fine di caratterizzarne il recettore TCR, da cui deriva direttamente la specificità del linfocita T. Tale caratterizzazione ci permetterà di ridirigere verso il tumore i linfociti T derivanti dal paziente stesso in un approccio di immunoterapia cellulare adottiva, nel quale la cellula T modificata viene reinfusa al paziente per ottenere il "rigetto" del tumore.

Gli enti coinvolti

Il progetto prevede la collaborazione tra le Unità di **Neurochirurgia infantile del Policlinico Gemelli**, l'Unità di **Onco-ematologia** e di **Neurochirurgia dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù**, il **Laboratorio di Immunoterapia dei tumori** dell'Ospedale Bambino Gesù e il **Laboratorio di Medicina Molecolare dell'Università "La Sapienza" di Roma**. Le cellule del sistema immunitario saranno addestrate presso una struttura dedicata alla terapia cellulare.

In particolare, i bambini affetti da medulloblastoma afferenti alle Neurochirurgie dei due ospedali saranno arruolati allo studio. È necessario infatti che sia raccolto il pezzo tumorale a fresco e che successivamente siano prelevati mediante procedura aferetica i linfociti del paziente.

Nell'area metropolitana romana afferiscono presso le due strutture all'incirca 15-20 pazienti affetti da medulloblastoma per anno. In Italia, allo stato attuale, non sono ancora attivi progetti di immunoterapia contro i tumori infantili. Il progetto attuale, unico per il trattamento dei medulloblastomi, pertanto avrebbe una innovativa valenza scientifica e importanti ricadute terapeutiche potendo anche coinvolgere nel tempo pazienti seguiti presso altre strutture ospedaliere sul territorio nazionale.

Per la realizzazione di questo progetto si prevede il reclutamento di personale addestrato afferente all'Università Cattolica del Sacro Cuore attraverso Borse di Ricerca della durata triennale. I costi relativi allo sviluppo della sperimentazione, al netto degli importi delle Borse di Ricerca, sono quantificabili nell'ordine dei 35.000-50.000 mila Euro annui.