FONDAZIONE SCIENTIFICA MAURIZIANA Onlus
Via Magellano, 1 - 10128 Torino - Italy
tel. +39 011 5082 508 - fax +39 011 5082 047
codice fiscale 97587140019
e-mail: fondazionescientifica@mauriziano.it
www.mauriziano.it

FONDAZIONE SCIENTIFICA MAURIZIANA Onlus

SCHEDA RESOCONTO PROGETTO DI RICERCA

Titolo del progetto:

Studio osservazionale, ambispettico, clinico e traslazionale, per lo sviluppo di nuovi approcci di medicina personalizzata in oncologia (Long-term Observational Personalized Assessment of canceRs of the aDults) (LEOPARD)

Durata progetto: 12 mesi rinnovabili

Tipologia di ricerca:

Ricerca Innovativa: intesa all'acquisizione di nuove conoscenze ed a favorire lo sviluppo, anche in fase precoce, di innovazioni potenzialmente trasferibili nella pratica dei servizi sanitari

Descrizione del progetto

Nonostante gli importanti avanzamenti nella terapia oncologica, come l'avvento delle terapie a bersaglio molecolare e dell'immunoterapia, la biologia molecolare dei tumori solidi maligni rimane un campo ancora parzialmente inesplorato. Le alterazioni genetiche uniche di ogni paziente sono spesso decisive nel determinare l'evoluzione e le specificità della malattia; tuttavia, i meccanismi alla base delle diverse manifestazioni cliniche osservate non sono stati ancora del tutto chiariti.

Esistono comunque dei principi unificanti: diversi tipi di cancro possono essere accomunati sulla base dei cosiddetti "hallmarks of cancer" (i tratti distintivi del cancro, secondo Hanahan D. et al., Cancer Discovery 2022) e dalla presenza di specifici oncogeni driver. Nel contesto delle terapie mirate, inoltre, è possibile identificare e classificare le mutazioni che conferiscono resistenza ai farmaci. Questo processo permette di stratificare i pazienti, individuando chi potrebbe rispondere positivamente alle nuove generazioni di inibitori.

La notevole diversità tra i vari tipi e sottotipi di cancro rende ogni singolo caso clinico una risorsa preziosa di informazioni. Lo studio approfondito di ogni paziente è fondamentale per migliorare la nostra comprensione della patologia e per aprire nuove vie nella ricerca, nello sviluppo di farmaci e, in definitiva, nel fornire cure migliori.

In quest'ottica, si procederà alla creazione di una raccolta sistematica e dettagliatamente documentata di dati clinici, strettamente associata a campioni biologici selezionati. Tale iniziativa fornirà una solida piattaforma per lo sviluppo di strategie terapeutiche d'avanguardia, fondate sui principi della medicina di precisione. L'obiettivo è ampliare il nostro patrimonio di conoscenze cliniche e pato-biologiche, nel trattamento dei tumori solidi, per poter affrontare bersagli terapeutici emergenti e superare le sfide ancora irrisolte.

Obiettivi dello studio

Lo scopo primario di questo studio è stato quello di fornire campioni biologici e dati clinici per la creazione di modelli preclinici. L'obiettivo di questi modelli di laboratorio è duplice: da un lato, investigare i fattori patobiologici che guidano lo sviluppo dei tumori solidi negli adulti e, dall'altro, identificare nuove terapie personalizzate e anticipare i possibili meccanismi di resistenza ai trattamenti.

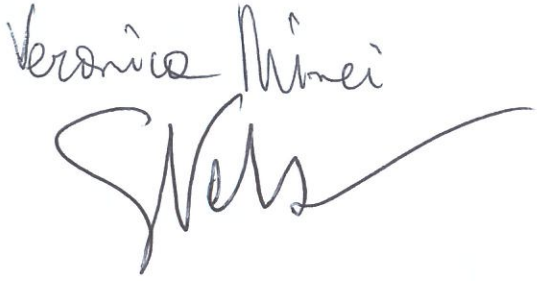
Il progetto prevedeva di collegare in modo prospettico i campioni ottenuti dai pazienti arruolati con le relative informazioni cliniche, seguendo un approccio che va dal letto del paziente al laboratorio (*bedside to bench*).

In una logica traslazionale, qualsiasi scoperta significativa e promettente emersa dai modelli preclinici sarebbe stata la base per un successivo sviluppo in ambito clinico. Questo avrebbe comportato l'ideazione di un protocollo di studio separato e specifico, completando così il ciclo che va dal laboratorio alla pratica clinica (*bench to bedside*).

Risultati ottenuti

L'attività di ricerca si è focalizzata su un gruppo di 10 pazienti con tumori solidi, prevalentemente carcinomi ovarici e gastrointestinali, in cura presso la SCDU Oncologia diretta dal Prof. Valabrega. La selezione era mirata alla raccolta di campioni biologici, come sangue periferico e liquido ascitico, seguendo il protocollo LEOPARD per far coincidere i prelievi con le procedure cliniche di routine, senza aggiungere manovre invasive per le pazienti. Parallelamente, è stata avviata una raccolta prospettica dei dati clinici e traslazionali associati. I campioni ottenuti dalle pazienti con carcinoma ovarico sono stati poi processati presso l'Experimental Cell Therapy Laboratory del Prof. Sangiolo per ingegnerizzare linfociti T specializzati, noti come cellule CAR-CIK, diretti contro l'antigene mesotelina (MSLN). L'obiettivo

era simulare in laboratorio una potenziale terapia cellulare intraperitoneale, un approccio molto promettente per la carcinosi peritoneale da carcinoma ovarico, una condizione complessa che presenta sia cellule tumorali libere sia masse solide. In questo contesto, i modelli sperimentali 3D si sono rivelati cruciali. I risultati hanno mostrato che le cellule MSLN-CAR.CIK eliminavano efficacemente le linee cellulari tumorali e, in modelli 3D con sferoidi fluttuanti, un flusso di liquido potenziava significativamente sia la localizzazione del tumore sia l'azione citotossica. Inoltre, le cellule CAR-CIK hanno dimostrato la capacità di muoversi attraverso la matrice extracellulare per raggiungere aggregati tumorali solidi e di penetrare attivamente al loro interno, esercitando un'efficace azione antitumorale. In conclusione, questo lavoro ha agito come un ponte virtuoso tra la clinica e la ricerca traslazionale, permettendo una gestione ottimale di preziosi campioni primari e creando una forte sinergia tra laboratorio e reparto, a supporto di un promettente studio sull'immunoterapia cellulare adottiva.

01/09/2025

Dottoressa Veronica Minei