

Sostenere la ricerca per sostenere il progresso scientifico

Sostenere la ricerca scientifica significa sostenere il progresso della nostra società, superando anche i confini territoriali. La ricerca scientifica, attraverso il raggiungimento di obiettivi innovativi, salvaguarda il diritto alla salute e garantisce un futuro di crescita e benessere a ciascun individuo.

I progetti di ricerca onco-ematologica, che la nostra Associazione sostiene con costante impegno, sono un punto di riferimento per l'attività clinica che, con un'analisi centrata sul paziente, orienta la ricerca verso una cura sempre più personalizzata.

Grazie a una fitta rete solidale, AIL Milano si fa carico della risposta generosa di cittadini, privati e aziende e permette di realizzare l'obiettivo scientifico più importante: migliorare le cure e la qualità di vita dei pazienti.

Liquid Biopsy (LB)

Le terapie con cellule CAR-T si stanno dimostrando efficaci per le neoplasie ematologiche recidivate/refrattarie. Obiettivo di questo progetto è verificare l'efficacia del monitoraggio della risposta utilizzando la LB per stabilire se possa, correttamente e precocemente, identificare i pazienti in ripresa di malattia. Lo studio ha inizialmente preso in esame una coorte di 26 pazienti con Linfoma Primitivo del Mediastino (PML) trattati con cellule CAR-T. I dati suggeriscono che elevati livelli di DNA tumorale circolante rilevati prima della terapia e al giorno 30 correlano con una più elevata probabilità di progressione di malattia entro i 3 mesi. La LB pertanto potrebbe valutare l'efficacia dell'infusione in maniera non invasiva e agire tempestivamente sui casi che non rispondono. Lo studio è in corso e stiamo utilizzando la LB per profilare tutti i campioni dei pazienti trattati con cellula CAR T (n=80) prima dell'infusione per cercare caratteristiche genetiche del tumore associate a risposta e sopravvivenza.

Terapia CAR-T cells nel linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (PMBCL O PML)

Abbiamo utilizzato la metodica non invasiva della Biopsia Liquida (LB) per il monitoraggio dei pazienti affetti da Linfomi non-Hodgkin aggressivi (Primitivi del Mediastino – PMBCL vs. Diffusi a Grandi Cellule B - DLBCL) trattati con terapia CAR-T. I dati mostrano un andamento migliore in termini di sopravvivenza e assenza di recidiva di malattia dei Linfomi Diffusi. Stiamo, pertanto, conducendo un'analisi mirata a questo sottogruppo istologico. La casistica è stata ampliata con i pazienti arruolati nel progetto italiano CART-SIE (Società Italiana di Ematologia) all'interno del quale, dal 2019 ad oggi, sono stati registrati i dati di 70 pazienti affetti da PMBCL e di 190 affetti da DLBCL. Abbiamo paragonato i due gruppi di pazienti: dopo l'infusione di CAR T, la risposta a novanta giorni è stata migliore nei PMBCL (risposta completa del 65% (42 pazienti) nel PMBCL e 47% (76 pazienti) nel DLBCL. Anche la sopravvivenza globale a 12 mesi è stata migliore nei PMBCL (86% rispetto al 71%). Questi dati ci portano a concludere che, a parità di prodotto infuso, i PMBCL mostrano risposte più durature e suggeriscono la necessità di continuare ad indagare le differenze biologiche alla base di andamenti clinici distinti.

Terapia CAR-T cells nei linfomi: biomarcatori di risposta precoce e tossicità

La terapia cellulare CAR-T ha mostrato un'efficacia promettente nei tumori maligni delle cellule B recidivanti/refrattari (R/R). Tuttavia, le recidive si verificano nel 60-65% dei pazienti e, quindi, una migliore comprensione della risposta è fondamentale per migliorare la sopravvivenza a lungo termine. Obiettivi dello studio sono: (a) valutare se l'espansione delle cellule CAR-T dopo l'infusione è cruciale per sostenere risposte antitumorali efficaci; (b) identificare le caratteristiche dei prodotti per infusione CAR-T.

Abbiamo analizzato campioni di 61 pazienti trattati con 2 prodotti CAR-T. I nostri dati indicano che lo stato di differenziazione delle cellule infuse è il parametro più importante che determina la risposta antitumorale. (*Dati pubblicati sulla rivista scientifica Clinical Cancer Research in agosto 2022*). Ci siamo concentrati sull'identificare marcatori in grado di predire la risposta prima dell'infusione delle cellule CAR T in modo da mirare la produzione e indirizzare i pazienti meno reattivi a terapie alternative tempestivamente. Abbiamo identificato un profilo genico in grado di discriminare due gruppi di pazienti con probabilità di sopravvivenza libera da malattia (PFS) estremamente diversi. Sorprendentemente però questi geni non sono espressi dai linfociti T ma dai monociti, a suggerire un ruolo di questa popolazione nel determinare la risposta alla terapia con cellule CAR T. Sono in corso studi per caratterizzare meglio questo aspetto.

Studio pilota su DSP - Digital Spatial Profiling - IN PMBCL

Il progetto vuole studiare il microambiente tumorale (TME) di pazienti affetti da PMBCL (Linfoma Primitivo del Mediastino a Grandi Cellule B) trattati con cellule CAR-T per definire le caratteristiche chiave associate alla risposta. Lo studio prevede l'utilizzo del Digital Spatial Profiling (DSP), una nuova tecnologia multiplexing di alto livello (una tecnologia che combina le migliori tecniche di profilazione spaziale e molecolare grazie alla generazione di un'immagine del tessuto con una risoluzione a livello di singola cellula) che consente la caratterizzazione qualitativa, quantitativa e spaziale dell'espressione di proteine e RNA su campioni biologici.

Il TME è manipolato dai tumori PMBCL per evitare la distruzione mediata dai linfociti T. Pertanto, l'ipotesi centrale di questo studio pilota è che la composizione del microambiente tumorale influenzi gli esiti dei pazienti con PMBCL che ricevono le CAR-T. La tecnologia DSP potrebbe essere utilizzata per determinare la differenza tra i geni coinvolti nel TME. Abbiamo analizzato il DNA libero circolante di 26 pazienti con PMBCL al momento della linfodeplezione per identificare mutazioni somatiche ed un pannello di sequenziamento mirato (analisi di 154 geni). Mutazioni sono state rilevate in 14/26 pazienti (53,8%) ed è in corso l'analisi di correlazione tra la presenza di mutazioni e l'espressione dei geni monocitari.