



Cod. progetto 5M-2023-23687300

Responsabile Scientifico:

Prof.ssa Daniela Montagna

Unità Operativa:

SC Pediatria

Titolo progetto:

Molecular and functional characterization of Tumor infiltrating lymphocytes (TILs) and tumor cells for development of adoptive immunotherapy approaches in patients affected by tumors of the gastrointestinal tract- Production of TIL as advanced therapy medicinal product (ATMP) in compliance with GMP requirements.

Sintesi Progetto - Abstract:

Negli ultimi anni il trattamento del carcinoma del colon-retto (CRC) ha mostrato significativi progressi mediante l'ottimizzazione dei trattamenti esistenti e l'introduzione di nuove terapie con conseguente prolungamento significativo della sopravvivenza, soprattutto per i tumori rilevati nelle fasi iniziali della malattia. Nonostante i programmi di screening, circa il 25% dei pazienti all'esordio presenta però tumori in stadio avanzato. I progressi nella chirurgia e l'espansione delle opzioni terapeutiche sistemiche consentono di ottenere solo un modesto miglioramento della sopravvivenza mediana nei pazienti con CRC metastatico (mCRC), per questo sono necessarie nuove strategie terapeutiche soprattutto nei pazienti con mCRC refrattario. L'immunoterapia basata sull'impiego di anticorpi inibitori dei checkpoint immunitari ha dato risultati apprezzabili solo nel CRC con deficit di riparazione del mismatch e instabilità dei microsatelliti elevata (dMMR-MSI-H), che rappresenta il 15% dei pazienti con CRC. La terapia cellulare adottiva (ACT), che utilizza cellule immunitarie dirette verso le cellule tumorali, si è affermata come un'opzione terapeutica promettente che potrebbe integrare le terapie oncologiche convenzionali. In particolare, i linfociti infiltranti il tumore (TIL) hanno dimostrato di essere efficaci contro i tumori solidi in diversi studi clinici, ma sono ancora pochi i dati disponibili sulla potenziale efficacia dei TIL isolati dal tessuto tumorale di pazienti con CRC. Ad oggi, gli studi sull'ACT con TIL spesso mancano di processi di espansione controllati e comparabili, così come di popolazioni selezionate di cellule T rilevanti per l'ACT. Gli studi finora effettuati dal nostro gruppo di ricerca hanno fornito informazioni importanti sulle vie che controllano la citotossicità mediata dai TIL e sul ruolo di diverse proteine e meccanismi nel favorire l'apoptosi e la morte delle cellule tumorali. Tuttavia, l'approccio migliore per espandere i TIL non è ancora stato definito con precisione. Recentemente, è stato documentato che il metodo di espansione dei TIL influenza le loro caratteristiche, in particolare l'impiego di alte dosi di IL-2 causa una riduzione della diversità del repertorio del TCR, parallelamente ad un aumento della clonalità rispetto ai TIL presenti nel sito tumorale. Il nostro gruppo di ricerca ha inoltre dimostrato che utilizzando alte dosi di IL-2 la maggior parte dei TIL espansi da mCRC era composta da cellule effettrici terminali/esauste con scarsa capacità di lisare le cellule T autologhe. Negli ultimi anni, è stato proposto l'uso di citochine omeostatiche (IL-7, IL-15 e IL-21) per l'espansione delle cellule T con elevata capacità effettrice.

Gli obiettivi di questo studio sono:

- 1) Valutazione di TIL espansi utilizzando due diversi protocolli che abbiamo definito in via preliminare negli studi precedenti e caratterizzazione delle loro caratteristiche immunologiche, ovvero capacità di espansione, vitalità, fenotipo e diversità del TCR Vbeta.
- 2) Ottimizzazione di diversi saggi biologici per definire la potenza di TIL e ottenere un quadro completo delle capacità effettrici delle cellule espanse.
- 3) Sviluppo di un protocollo di espansione rapida GMP dei TIL mediante l'utilizzo di un bioreattore.

Verrà testata la possibilità di coltivare TIL in un bioreattore al fine di ridurre i tempi di espansione e facilitare la produzione GMP. Le caratteristiche delle cellule saranno confrontate con il metodo di coltura standard e verrà selezionato il protocollo migliore in termini di velocità e tasso di espansione, attività biologica e caratteristiche fenotipiche. I TIL saranno prodotti in GMP e validati dopo la definizione dei criteri di rilascio in base ai risultati ottenuti negli esperimenti pre-clinici.

Lo scopo finale è ottenere un prodotto per terapia cellulare in grado di esercitare una efficace azione litica specifica verso le cellule tumorali senza l'insorgenza di gravi reazioni avverse.

Inizio Progetto:

01/09/2025

Fine Progetto:

31/08/2027

Costo complessivo del progetto:

60.000,00

Totale quote 5 x mille:

15.705,72

Anno riferimento 5 x mille:

2023

Data percezione fondi 5 x mille:

31/10/2024

Budget

Voce	Quota assegnata
Personale di ricerca	0,00
Apparecchiature	0,00
Materiale uso destinato alla ricerca	15.705,72
Spese di organizzazione	0,00
Elaborazione dati	0,00
Spese amministrative	0,00
Altro (indicare quali)	0,00
	15.705,72