

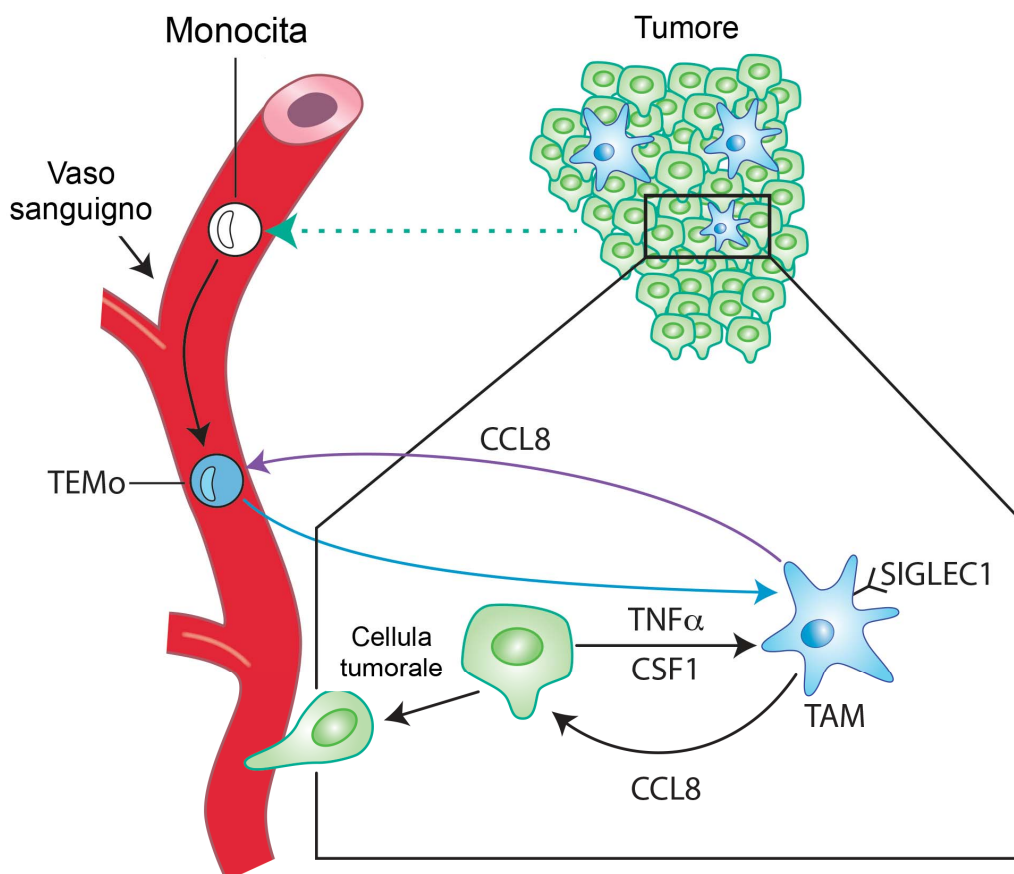
# Identificati nuovi bersagli molecolari in macrofagi associati al tumore al seno e all'endometrio

di Luca Cassetta  
Revisionato da Valentina Speranzini



Parole Chiave: Biologia, Biologia Molecolare, Macrofagi, Medicina, Ricerca di Base, Tumori

Permalink: <http://informa.airicerca.org/it/2019/04/26/airircercatori-news-nuovi-bersagli-molecolari-macrofagi-associati-tumore-seno-endometrio/>



**Luca Cassetta, ricercatore nel gruppo di Jeffrey Pollard a Edimburgo, ha ottenuto nuovi importanti risultati nell'indagine dei macrofagi associati al tumore al seno e all'endometrio. Questi risultati sono stati pubblicati sulla rivista Cancer Cell [1].**

Diversi studi preclinici hanno ormai dimostrato il fondamentale ruolo rivestito dal microambiente tumorale nella progressione della malattia; i tumori solidi, infatti, sono caratterizzati non solo da cellule "impazzite" che proliferano senza controllo, ma anche da molte cellule del sistema immunitario (principalmente Cellule T, Natural Killer, Neutrofili e Macrofagi) che vengono attratte all'interno della massa tumorale [2]. La risposta immunitaria contro il tumore dipende principalmente dal tipo di cellule attratte, della loro quantità e livello di attivazione: ad esempio, in caso di prevalenza di cellule T citotossiche (CD8+ T cells) e Natural Killer (NK cells), la massa tumorale sarà attaccata con lo scopo di essere distrutta. Questi tipi di tumori solitamente rispondono molto bene all'immunoterapia, che ha la funzione di attivare ulteriormente la risposta anti tumorale. Tuttavia molti tumori sono infiltrati da cellule chiamate macrofagi; i macrofagi associati a tumore (TAM, tumor associated macrophages) derivano dai monociti nel sangue e sono attratti dal tumore che produce segnali per guidarli all'interno della massa, dove maturano e diventano appunto TAM [3].

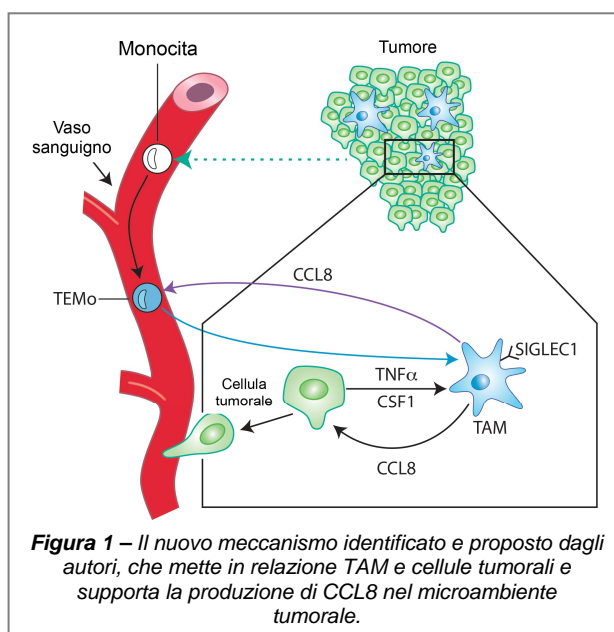
I TAM sono "corrotti" dalla presenza del tumore e lo aiutano a sopravvivere attraverso diversi meccanismi, come la formazione di vasi sanguigni, la soppressione immunitaria delle cellule anti tumorali (CD8 e NK) e la metastatizzazione in altri organi. È anche ormai noto da diversi anni, grazie agli studi effettuati su topi, che l'infiltrazione tumorale di TAM è associata a resistenza alla chemioterapia e, più recentemente, all'immunoterapia [4].

I TAM rappresentano quindi un importante bersaglio terapeutico per il trattamento dei tumori solidi; tuttavia le informazioni disponibili su TAM nell'uomo sono insufficienti per agire in maniera efficace e sviluppare strategie terapeutiche vincenti [5].

Nell'articolo scientifico pubblicato da Cassetta et al. nella rivista Cancer Cell [1] gli autori hanno ottimizzato un protocollo per la dissociazione di biopsie e l'estrazione di TAM umani da tumori al seno e all'endometrio e di macrofagi "normali" da tessuto sano. Tramite la tecnica di sequenziamento(RNA-Seq) dell'RNA messaggero, l'acido nucleico che contiene le informazioni per sintetizzare le proteine nella cellula, sono riusciti ad ottenere il profilo trascrizionale, una sorta di identikit molecolare, dei TAM umani.

I risultati ottenuti hanno mostrato come TAM presenti in tumori al seno e all'endometrio abbiano un profilo trascrizionale molto diverso, suggerendo che ogni tumore è in grado di sviluppare un microambiente distinto.

Inoltre, comparando il profilo trascrizionale dei TAM in tumore al seno con quello dei macrofagi normali, Cassetta e colleghi hanno identificato diversi bersagli presenti principalmente in TAM. In particolare, hanno identificato SIGLEC1 e CCL8 come principali bersagli nel tumore al seno. SIGLEC1 è un recettore che si lega all'acido sialico presente abbondantemente sulla superficie delle cellule tumorali e appartiene all'omonima famiglia di recettori coinvolta nella risposta tumorale da parte del sistema immunitario [6]. Oltre ad aver dimostrato che i TAM dotati di SIGLEC1 sono abbondanti in tumori al seno molto aggressivi, gli autori hanno identificato un meccanismo molecolare attraverso il quale le cellule tumorali sono in grado di regolare la presenza di questo recettore sulla superficie dei TAM.



**Figura 1** – Il nuovo meccanismo identificato e proposto dagli autori, che mette in relazione TAM e cellule tumorali e supporta la produzione di CCL8 nel microambiente tumorale.

## Bibliografia

- [1] Cassetta, L., Fragkogianni, S., Sims, A. H., Swierczak, A., Forrester, L. M., Zhang, H., Soong, D. Y. H., Cotechini, T., Anur, P., Lin, E. Y., Fidanza, A., Lopez-Yrigoyen, M., Millar, M. R., Urman, A., Ai, Z., Spellman, P. T., Hwang, E. S., Dixon, J. M., Wiechmann, L., Coussens, L. M., Smith, H. O., Pollard, J. W. (2019) Human Tumor-Associated Macrophage and Monocyte Transcriptional Landscapes Reveal Cancer-Specific Reprogramming, Biomarkers, and Therapeutic Targets. *Cancer Cell*, 35, 588-602.
- [2] Binnewies, M., Roberts, E. W., Kersten, K., Chan, V., Fearon, D. F., Merad, M., Coussens, L. M., Gabilovich, D. I., Ostrand-Rosenberg, S., Hedrick, C. C., Vonderheide, R. H., Pittet, M. J., Jain, R. K., Zou, W., Howcroft, T. K., Woodhouse, E. C., Weinberg, R. A., Krummel, M. F. (2018) Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy. *Nat Med* 24, 541-550.
- [3] Galon, J. and Bruni, D. (2019) Approaches to treat immune hot, altered and cold tumours with combination immunotherapies. *Nat Rev Drug Discov* 18, 197-218.
- [4] Yang, M., McKay, D., Pollard, J. W., Lewis, C. E. (2018) Diverse Functions of Macrophages in Different Tumor Microenvironments. *Cancer Res* 78, 5492-5503.
- [5] Cassetta, L. and Pollard, J. W. (2018) Targeting macrophages: therapeutic approaches in cancer. *Nat Rev Drug Discov*.

[6] Rodríguez, E., Schetters, S. T. T., van Kooyk, Y. (2018) The tumour glyco-code as a novel immune checkpoint for immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 18, 204-211.

**Autore: Luca Cassetta**

Co-fondatore e attuale Presidente di AIRIcerca, Luca Cassetta è laureato in Biotecnologie Industriali presso l'Università di Milano Bicocca. Ha svolto il dottorato di ricerca in medicina molecolare, sezione immunologia, all'Università Vita Salute San Raffaele di Milano, studiando l'interazione del virus Hiv con le cellule del sistema immunitario. Ha da poco concluso un post-doc all'Albert Einstein Medical College di New York, dove segue un progetto sull'immunologia dei tumori. L'obiettivo è capire come i tumori sfuggano al controllo del sistema immunitario per sviluppare nuove strategie terapeutiche. Attualmente vive a Edimburgo.