

Quarta Giornata Scientifica “Giovanna Tosi”: Patogeni, Tumori e Difese dell’Ospite

Il giorno 23 settembre scorso si è svolta la Quarta Giornata Scientifica “Giovanna Tosi” nella cornice della prestigiosa Aula Magna dell’Università degli Studi dell’Insubria a Varese, Università dove la Dott.ssa Tosi ha svolto per 18 anni la sua attività di docenza e ricerca. Senza ombra di dubbio l’evento è stato un successo sia per la partecipazione che per i contenuti scientifici e divulgativi che l’hanno contraddistinto. La nota piacevolissima è stata la notevole affluenza di giovani, per lo più universitari dei corsi di Medicina e Chirurgia e di Scienze Biologiche che hanno ascoltato con molto interesse i vari interventi che si sono succeduti a partire dalle 9,30 e fino alle 16,00. Questa partecipazione di giovani ha un significato importante per l’Associazione perché dimostra come la propria missione di formare, informare e supportare continuamente la diffusione della Scienza in campo oncologico è accolta positivamente dalla popolazione e in particolare da quella fascia che rappresenta il futuro della nostra società.

Un ringraziamento alla Provincia di Varese per aver dato il suo patrocinio all’evento. Un particolare ringraziamento va al Rettore dell’Università dell’Insubria, Prof. Angelo Tagliabue, per il suo continuo supporto alle iniziative della nostra Associazione. Il Rettore ha ufficialmente aperto i lavori dell’evento scientifico-divulgativo ricordando come Giovanna Tosi abbia sempre svolto con passione e entusiasmo la sua attività di docente e ricercatrice. Le Giornate Scientifiche a lei intitolate rappresentano quindi, ha continuato il Rettore, la più tangibile testimonianza di questa sua opera. Dopo il Rettore è intervenuto il Prof. Alberto Passi, direttore della Scuola di Medicina, che ha ricordato le sue personali relazioni professionali e di amicizia con Giovanna Tosi durante gli anni in cui si costruivano i gruppi di ricerca della Facoltà di Medicina. Il Prof. Passi ha menzionato in particolare l’opera di Giovanna nell’istituire i seminari interdisciplinari di ricerca per fare in modo che i ricercatori del nostro ateneo nelle sue varie discipline, potessero informare e interagire tra di loro facilitando la possibilità di collaborazioni. Successivamente ha portato i suoi saluti ai partecipanti la Prof.ssa Luigina Guasti, direttrice del Dipartimento di Medicina e Chirurgia, che si è soffermata sulla funzione del Dipartimento da lei diretto ponendo l’accento sulla missione e forte propulsione per la ricerca che si svolge nelle varie discipline che ne costituiscono il corpo. Non hanno potuto partecipare per ragioni personali la Prof.ssa Negrini Coordinatrice del Dottorato di Medicina Sperimentale e Traslazionale e la Dott.ssa Flavia Tosi, fondatrice e segretaria dell’Associazione.

Sono quindi iniziate le presentazioni scientifiche focalizzate nella prima sessione sulle ricerche dei giovani scienziati premiati dalla Associazione con il “Best Publication Award” per gli anni 2020 e 2021.

La prima presentazione è stata svolta dalla Dott.ssa Maria Raffaella Petrara dell’Università di Padova ed ha riguardato un aspetto particolare delle patologie associate ai trapiantati di rene, in particolare alle infezioni da virus EBV (Epstein-Barr Virus) che questi pazienti spesso presentano. La Dott.ssa Petrara si è soffermata sugli effetti della terapia con inibitori della via metabolica mTOR nell’attivazione immune e nell’infiammazione cronica associati alla riattivazione di EBV, dimostrando come questa terapia riduca sensibilmente i rischi di disordini linfoproliferativi delle cellule B associati alla riattivazione da EBV nei soggetti trapiantati.

La seconda presentazione è stata della Dott.ssa Elise Ramia, dell’Università dell’Insubria ora ricercatrice presso l’Ospedale San Raffaele di Milano. La sua ricerca ha riguardato l’espressione delle molecole HLA sia di classe I che di classe II e delle molecole immunitarie checkpoint nei tumori del fegato. La Dott.ssa Ramia ha dimostrato come le molecole HLA-II non vengano mai espresse nelle cellule epatiche sia tumorali che normali e come anche la molecola PD-L1 abbia lo stesso comportamento a differenza da quanto precedentemente descritto in letteratura. Al contrario, le molecole HLA-I sono iper-espresse nelle cellule tumorali. Queste caratteristiche possono da un lato spiegare il relativo insuccesso nella terapia con inibitori dei checkpoint, ma dall’altro offrono la possibilità di utilizzare vaccini a base di peptidi tumorali che si legano all’HLA-I. La totale impossibilità di esprimere invece le molecole HLA-II potrebbe in parte spiegare perché il fegato rappresenti un ambiente particolarmente tollerante agli antigeni “esterni” non potendo le cellule epatiche

fungere mai da antigen-presenting cells accessorie e scatenare risposte immunitarie contro per esempio antigeni di natura alimentare.

La terza presentazione è stata della Dott.ssa Alice Bertocchi dell'Università Humanitas di Milano, attualmente ricercatrice presso l'Università di Oxford, che è intervenuta per via telematica dalla sua attuale sede. La Dott.ssa Bertocchi ha spiegato come nei pazienti affetti da tumore del colon la barriera vascolare dell'intestino giochi un ruolo molto importante nel percorso ematico che da logo a metastasi epatiche. Infatti lesioni della barriera generate dal tumore permettono ad alcuni ceppi batterici di penetrare nel torrente circolatorio e stabilirsi nel fegato dove creano delle "nicchie premetastatiche" che favoriscono l'attecchimento delle cellule tumorali migranti. Una opportuna terapia contro questi batteri associati ai tumori potrebbe impedire quindi la creazione delle nicchie e lo stabilirsi delle metastasi.

La quarta presentazione è stata svolta dalla Dott.ssa Francesca Maria Consonni, dell'Università del Piemonte Orientale che ha descritto come il catabolismo dell'eme in una sottopopolazione macrofagi che infiltrano il tumore sia coinvolto nel meccanismo di formazione delle metastasi. L'enzima heme ossigenasi-1 (HO-1) è fortemente espresso in questa sottopopolazione di macrofagi prevalentemente localizzata al margine delle cellule tumorali proliferanti. La Dott.ssa Consonni ha dimostrato in un sistema sperimentale animale come l'ablazione dell'enzima HO-1 nelle cellule mieloidi previene la formazione di metastasi del sarcoma murino-MN-MCA. Di notevole interesse è il fatto che in pazienti con melanoma l'espressione di HO-1 nei monociti circolanti sia associata ad una prognosi peggiore. Questo insieme di dati fa ritenere che farmaci specifici atti a bloccare HO-1 in pazienti con tumore possa contrastare, se non impedire, l'evoluzione metastatica del tumore stesso.

L'ultima presentazione dei premiati è stata svolta dal Dottor Giovanni Galletti del Centro di Ricerche Humanitas di Milano, ora alla University of California, San Diego (UCSD). La ricerca del dottor Galletti si è concentrata su un aspetto particolarmente complesso dell'Immunologia riguardante la funzione e le origini delle cellule memoria T CD8+, cellule che possono dar luogo a effettori citotossici contro cellule infettate da virus o contro cellule tumorali. Mediante uno studio sia molecolare che fenotipico, il dottor Galletti ha potuto dimostrare l'esistenza di due sottopopolazioni distinte di cellule memoria progenitrici T CD8+ che co-esprimono o non esprimono i marcatori PD-1 e TIGIT. Mentre le prime sono destinate ad essere "exhausted" cioè esaurite, non funzionali, le seconde maturano verso stadi funzionali effettori delle cellule T. La possibilità di modulare l'attività di queste due sottopopolazioni di cellule memoria potrebbe avere implicazioni importanti in particolare per la risposta immunitaria anti-tumorale e la durata della stessa.

La Giornata ha avuto come evento saliente la premiazione della Dott.ssa Genoveffa Franchini, direttrice del Centro "Animal Models and Retroviral Vaccines" del National Cancer Institute, presso i National Institutes of Health (NIH) di Bethesda, USA. Nel conferire il "Giovanna Tosi Award for Excellence in Science" per le sue fondamentali scoperte sulla struttura e i meccanismi di azione dei retrovirus umani HIV e HTLV, il presidente dell'Associazione Prof. Accolla ha sottolineato come la Dott.ssa Franchini abbia scoperto e chiarito la funzione di geni del virus HTLV che sono coinvolti nella sua attività oncogenica. Nel campo dell'HIV, la Dott.ssa Franchini ha dimostrato come il gene Vpr sia coinvolto nell'infettività delle cellule macrofagiche e nel campo dei vaccini essa ha dimostrato per la prima volta la possibilità di costruire vaccini protettivi contro il virus HIV delle scimmie (Simian Immunodeficiency Virus o SIV) che hanno aperto la strada alla costruzione di nuovi vaccini contro HIV. In effetti da questi studi preclinici e clinici, la Dott.ssa Franchini ha elaborato in questi ultimi anni un protocollo per un possibile vaccino contro HTLV che, come ha ricordato nella sua lettura, è un virus oncogeno umano che induce una forma di leucemia e linfoma delle cellule T tuttora purtroppo senza una efficace terapia. Nel suo seminario la dott.ssa Franchini ha spiegato come questo vaccino sia giunto finalmente nelle ultime fasi di sperimentazione e sarà testato sull'uomo prossimamente. Alla premiazione, il Prof. Accolla ha voluto sottolineare come la Dott.ssa Franchini sia stata e sia una figura di attrazione e di aiuto nella formazione di una schiera di giovani ricercatori di diverse nazionalità, molti dei quali dopo aver

lavorato nel suo istituto occupato adesso posizioni accademiche di responsabili di ricerca in mole istituzioni sia americane che europee.

Il pomeriggio è stato completato e arricchito dalle presentazioni di due illustri colleghi oncologi della nostra Università che si occupano di tumori della mammella (Prof.ssa Francesca Rovera) e di tumori al polmone (Prof. Francesco Grossi). Nella sua presentazione la Prof.ssa Rovera ha sottolineato non solo gli aspetti epidemiologici e diagnostico-terapeutici del tumore della mammella ma anche gli aspetti psicologici e sociali che la patologia implica per le donne colpite. In Italia un tumore maligno su tre è un tumore mammario e circa una donna su 500 ogni anno, indipendentemente dall'età, riceve una diagnosi di neoplasia mammaria con un'incidenza maggiore nella fascia di età 0-49 anni. La Prof. Rovera aldilà della sua attività chirurgica come direttrice della Breast Unit di Varese, svolge un preziosissimo ruolo nell'associazionismo in qualità di Presidente dell'ANDOS (Associazione Donne Operate al Seno). La sua missione, come da lei stessa sottolineato, consiste nel lavorare in team per avere sempre più strumenti per supportare le donne che affrontano il cammino complesso come quello di una malattia senologica e quello di lavorare affinché le associazioni di volontariato collaborino tra loro in una logica di rete.

La Giornata è terminata con il seminario del Prof. Francesco Grossi, direttore dell'Oncologia Medica del nostro Ateneo. Il Prof. Grossi ha sottolineato i recenti progressi nel campo della terapia del tumore più diffuso nel sesso maschile, dopo l'adenocarcinoma prostatico. L'immunoterapia basata sugli anticorpi contro i checkpoints immunitari (anti-PD-1, anti-PD-L1 in particolare) ha permesso di controllare meglio l'evolvere del carcinoma bronchiale non a piccole cellule (NSCLC) e in una certa percentuale di casi a curarlo. Il Prof. Grossi ha poi sottolineato come anche la terapia mirata con farmaci di nuova generazione che attaccano specifiche vie metaboliche alterate nel tumore al polmone stanno dando risultati molto soddisfacenti. Tra questi, il Prof. Grossi ha illustrato i nuovi inibitori della famiglia KRAS che attaccano una mutazione di questo gene particolarmente frequente nei tumori polmonari. L'associazione di queste nuove terapie, immunologiche e farmacologiche, si spera renderà sempre più curabile questo tumore che è ancora il maggior "killer" nel sesso maschile.

In conclusione, il mio ringraziamento va a tutti i relatori, all'Università dell'Insubria e al suo Rettore, e ai membri fondatori, Il Prof. Guido Poli vicepresidente dell'Associazione, il Prof. Luigi Chieco-Bianchi, il Dottor Franco Buonaguro, la Prof.ssa Greta Forlani, il Prof. Giuseppe Zardo, la Dott.ssa Donna D'Agostino e il Prof. Vincenzo Ciminale che con la loro partecipazione anche in veste di moderatori delle sessioni scientifiche hanno reso possibile l'evento che ancora una volta ha dimostrato la vitalità dell'Associazione nel perseguire le sue più alte finalità.

Roberto Accolla

Presidente AGTT