



Trentino



«La battaglia contro le cellule che sono complici del cancro»

Kirschenbaum: «Il Rising Star Award conferma una visione»

di **Marco Ranocchiari**

Il cancro è in grado di «convincere» le cellule immunitarie, invece di combatterlo, a lavorare per lui. È un processo noto, ma finora ne osservavamo soprattutto il risultato finale. Oggi è possibile seguire l'evoluzione nel tempo, come in un film anziché in una fotografia, e capire come provare a interromperla. È quanto è riuscito a fare Daniel Kirschenbaum del German Cancer Research Center (DKFZ) di Heidelberg, studiando uno dei tumori cerebrali più aggressivi, il glioblastoma. Per questo lavoro ha ricevuto il premio «Rising Star Award» 2026 della Fondazione Pezcoller e dell'European Association for Cancer Research (EACR) e della Mark Foundation for Cancer Research, dedicato ai giovani ricercatori. Nato e cresciuto a Budapest, dove ha studiato medicina, Kirschenbaum ha lavorato a Tübingen, all'Ospedale universitario di Zurigo e al Weizmann Institute of Science di Rehovot. Nelle scorse settimane ha ricevuto il premio a Trento, dove ha incontrato colleghi e studenti del Cibio, il Dipartimento di Biologia cellulare, computazionale e integrata dell'università, e ha tenuto un seminario.

Daniel Kirschenbaum, partiamo da un dato alla base del suo lavoro, ma che spesso sorprende i non addetti ai lavori. Anziché combatterlo, il nostro sistema immunitario può diventare «complice» del cancro, aiutandolo a crescere. È vero?

«Sì. Osservando un tessuto tumorale al microscopio, ci accorgiamo che spesso una parte consistente della massa non è composta da cellule tumorali, ma da altre cellule dell'organismo, tra cui quelle immunitarie, che contribuiscono a creare una struttura di supporto per il

tumore, una sorta di nido. Per spiegarlo, si può immaginare il cancro come una "ferita che non guarisce mai". Se ci tagliamo, il nostro corpo risponde attivando le cellule immunitarie e avviando i processi di riparazione e ricostruzione del tessuto. Nel cancro, le cellule tumorali riescono a dirottare questi meccanismi per creare una sorta di falsa ferita che continua a crescere».

Questo accade soltanto nel glioblastoma o in tutti i tumori?

«Accade in generale nei tumori solidi, cioè quelli che formano una massa. I tumori del sangue funzionano in modo diverso».

Facciamo un passo indietro.

Prima di dedicarsi alla ricerca, lei ha lavorato come medico neurologo. Cosa l'ha portata a concentrarsi sui tumori al cervello?

«Dopo aver studiato medicina a Budapest, ho iniziato a lavorare come neurologo in Germania, ma era difficile conciliare la pratica clinica quotidiana con la mia passione per la ricerca. Così sono passato alla neuropatologia, una specialità che mi permette di lavorare a stretto contatto con i pazienti, ma anche di avere il laboratorio praticamente accanto e dedicarmi alla ricerca di base. È ho iniziato a confrontarmi sempre più con i tumori cerebrali. Anche alcune esperienze personali, con conoscenti colpiti da queste malattie, hanno alimentato la mia curiosità e mi hanno spinto a concentrarmi su questo campo».

Torniamo al «tradimento» delle cellule immunitarie. Che cosa accade nel glioblastoma?

«Le cellule immunitarie circolano nel sangue per controllare l'organismo. Tra queste, le cellule Natural Killer sono molto efficaci nell'uccidere le cellule tumorali. Tuttavia, una volta entrate nel tumore, ricevono segnali che ne disattivano la funzione antitumorale, portandole a favorire la sopravvivenza del cancro. Altre cellule immunitarie, i monociti, sono invece molto importanti nei processi



Uniti Daniel Kirschenbaum con il presidente della Fondazione Pezcoller Galligioni (a destra)

di guarigione delle ferite e di pulizia dei tessuti danneggiati. Nel glioblastoma, però, si differenziano in macrofagi associati al tumore, che possono favorirne la crescita».

Per la prima volta, il vostro gruppo di ricerca non ha solo «fotografato» questo processo, ma ha visto come si sviluppa nel tempo. Perché è importante?

«Finora si isolavano le cellule dal tumore e se ne analizzava il profilo molecolare, andando molto nei dettagli, ma non si conosceva l'ordine temporale degli eventi. Grazie al nostro metodo, con la tecnologia nota come Zman-seq, abbiamo dimostrato che le cellule immunitarie cambiano molto rapidamente dopo

essere entrate nel tumore: le Natural Killer diventano disfunzionali entro 24 ore, mentre i monociti si differenziano in macrofagi immunosoppressivi nell'arco di 36-48 ore. È un'informazione fondamentale, perché ci indica che dobbiamo concentrarci sugli eventi molto precoci che innescano questo cambiamento».

Ma è vero che avete usato sostanze colorate per seguire le cellule nel tempo?

«Sì, è un trucco semplice ed efficace. Introduciamo nel sangue molecole fluorescenti a intervalli regolari, ad esempio ogni 12 ore, marcando le cellule presenti nel sangue in quel preciso momento. Quando le cellule

lasciano il sangue ed entrano nel tumore, mantengono quel codice fluorescente. Combinando le diverse marcature e applicando un'analisi statistica, riusciamo a determinare da quanto tempo una cellula si trova nel tumore».

In laboratorio vi siete spinti oltre, riuscendo a bloccare questo processo?

«Sì, nei modelli animali abbiamo individuato alcuni segnali che li guidavano nel tempo. Somministrando un farmaco che ne blocca uno in particolare, il recettore TREM2, abbiamo visto che le cellule cambiano percorso: invece che diventare alleate del tumore vengono reindirizzate verso un destino differente, trasformandosi in macrofagi con caratteristiche più favorevoli alla risposta antitumorale».



«Grazie al nostro metodo, abbiamo dimostrato che le cellule immunitarie cambiano molto rapidamente dopo essere entrate nel tumore»

Quanto siamo lontani da un'applicazione pratica sui pazienti e su altri tipi di tumore?

«Il laboratorio dove ho svolto questo lavoro ha proseguito gli studi su questo segnale, sviluppando farmaci sperimentali. Si discute già di sperimentazione clinica ed eventuali brevetti. Dall'altro lato, stiamo lavorando per adattare la nostra metodologia d'analisi ai campioni di pazienti che si sottopongono a chirurgia, in modo da leggere la risposta delle cellule immunitarie e suggerire possibili terapie di combinazione personalizzate nei prossimi anni. Il metodo si applica anche ad altri tumori solidi».

Un lavoro come il suo è già orientato verso il futuro. Quanto è importante per lei aver vinto questo premio?

«La cosa davvero bella di questo premio è proprio questa, che non si basa su lavori già completati, ma su una proposta per il futuro. Vedere che molti esperti la ritengono un'ottima idea è una bellissima conferma di una visione scientifica, ed è una grande fonte di motivazione per tutto il gruppo di lavoro in laboratorio».

© RIPRODUZIONE RISERVATA

«Conta capire l'evoluzione della malattia»

Highlights

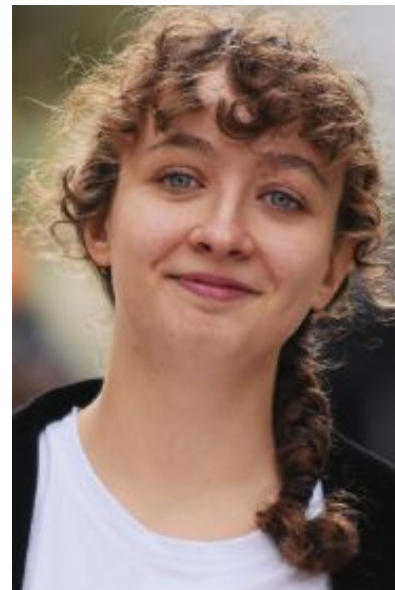
Conferenza online e giovani protagonisti per dare valore ai risultati del Simposio

Immaginiamo l'evoluzione come qualcosa che si svolge nell'arco dei millenni. Nel cancro, invece, avviene in pochissimi anni, con le cellule che si evolvono diventando cancerose. È un concetto alla base del Simposio Pezcoller, che lo scorso giugno ha riunito a Trento le voci più eminenti della ricerca oncologica, guidate dal presidente del comitato scientifico, il premio Nobel William Kaelin. L'8 settembre i punti emersi dal convegno hanno ripreso vigore grazie ai Pezcoller Highlights, conferenza online organizzata con il Dipartimento Cibio dell'Università di Trento. L'organizzazione dell'evento è affidata a giovani studiosi del Cibio: quest'anno Anna Piccoli, dottoranda nel laboratorio di

Fulvio Chiacchiera, e Rubens Begaj, ricercatore post-doc specializzato in vaccini oncologici terapeutici e immunoterapia presso il laboratorio del professor Andrea Lunardi. Gli Highlights, spiegano Piccoli e Begaj, sono molto più di una raccolta di «pillole», ma rappresentano un'occasione di approfondimento per ricercatori e medici sugli ultimi sviluppi della lotta al cancro. Soprattutto in un'edizione, la 37esima, con un numero record di lavori selezionati e un livello particolarmente alto. «Ogni speaker ha a disposizione 45 minuti per presentare ricerche molto dense, mentre noi avevamo soltanto 30 minuti complessivi per riassumere l'intero quadro degli interventi», spiega Begaj. Un'impresa che, continua Piccoli, «ha richiesto un grande lavoro di approfondimento preliminare per studiare e comprendere tutti gli articoli, compresi quelli al di fuori della nostra specializzazione. Il nostro obiettivo era estrarre i punti chiave di ciascun relatore e schematizzarli per un pubblico di settore». Negli anni, prosegue Begaj, gli



«Considerare il tumore da una prospettiva evolutiva permette di comprenderne le dinamiche per intercettarlo e bloccarlo prima che diventi metastatico»



Studiosi

Anna Piccoli e Rubens Begaj, sono tra gli autori dei Pezcoller Highlights

Highlights sono infatti usciti dalla nicchia di specialisti e oncologi in formazione, arrivando a un pubblico internazionale più vario e desideroso di confrontarsi con le voci degli scienziati più autorevoli del settore, anche nei temi generali. «Il tema dell'evoluzione del cancro ha spinto a una riflessione profonda – spiega Begaj –. Considerare il tumore da una prospettiva evolutiva permette di comprenderne le dinamiche per intercettarlo e bloccarlo prima che diventi metastatico». «Tradizionalmente, spesso, si studia il tumore quando si è già formato come sistema patologico. L'approccio evolutivo invita invece a comprendere come un tessuto sano e fisiologico passi allo stato patologico», aggiunge Piccoli. Un altro messaggio importante, sottolinea, «riguarda la risposta disomogenea dei pazienti alle terapie: ad esempio, nel tumore al seno è stato mostrato come il momento di somministrazione del trattamento, in relazione alle fasi del ciclo mestruale e ormonale, possa influenzare significativamente l'efficacia della terapia».

© RIPRODUZIONE RISERVATA