

## ***Medicina scienza e ricerca***

# **IN SPERIMENTAZIONE UNA CAR-T “SENESCENTE” CONTRO LE MALATTIE LEGATE ALL’ETÀ**

*Molte malattie legate all'età come la fibrosi epatica, l'aterosclerosi, il diabete e l'artrosi sono state in parte attribuite alla senescenza cellulare. I ricercatori del Memorial Sloan Kettering Cancer Center hanno progettato una Car-T diretta contro le cellule senescenti, con buoni risultati su modelli animali*

---

**REDAZIONE ABOUTPHARMA ONLINE  
PUBBLICATO IL 19 GIUGNO 2020**

Molte malattie legate all’età come la fibrosi epatica, l’aterosclerosi, il diabete e l’artrosi sono state in parte attribuite alla senescenza cellulare. Uno stato in cui le cellule sono diventate ormai vecchie e non più in grado di svolgere le loro normali funzioni, ma anche incapaci di andare incontro a morte programmata (apoptosi). Restano perciò nell’organismo secernendo sostanze dannose, come le citochine, che causano infiammazione. Gli scienziati le definiscono anche cellule “zombie” perché possono danneggiare le cellule vicine trasformando anch’esse in senescenti e diffondendo l’infiammazione in tutto il corpo. Il sistema immunitario dovrebbe eliminarle, ma possono accumularsi nei tessuti a causa dell’invecchiamento, delle malattie croniche, della chemioterapia o dell’esposizione alle radiazioni. Alcuni farmaci detti geroprotettori e senolitici sono in sperimentazione e l’idea è che anche la terapia Car-T possa funzionare contro le malattie legate all’età.

### **La Car-T “senescente” contro l’età**

Ci hanno provato i ricercatori del Memorial Sloan Kettering Cancer Center, che hanno progettato cellule Car-T in grado di colpire una proteina chiamata recettore dell’urochinasasi (uPar), presente sulla superficie delle cellule senescenti. Lo studio, pubblicato su Nature, ha dimostrato che le Car-T “senescenti” sono state in grado di invertire patologie associate alla senescenza, come tumori epatici e polmonari e fibrosi epatica, in modelli murini.

“La senescenza è un’arma a doppio taglio”, ha spiegato Scott Lowe, un autore dello studio. “Le cellule in questo stato svolgono un ruolo importante nella guarigione delle ferite e nella deterrenza del cancro. Ma se rimangono troppo a lungo, possono causare un’inflammatione cronica, che a sua volta è causa di molte malattie”.

## **Il target delle cellule senescenti**

Per identificare un antigene sulle cellule senescenti come target per il Car (recettore dell’antigene chimerico), i ricercatori hanno analizzato le molecole sulla superficie delle cellule sia umane che nei topi. Scoprendo infine che l’uPAR era altamente espresso sulle cellule senescenti ed era per lo più assente nei tessuti normali. Dopo aver progettato cellule Car-T specifiche per uPAR, il team di ricerca guidato da Lowe le ha testate in cellule premaligne che in genere vanno incontro a senescenza. Nei modelli animali di tumore al fegato e ai polmoni, il team ha scoperto che le terapie Car-T hanno eliminato con successo queste cellule senescenti premaligne. Il trattamento ha prolungato significativamente la sopravvivenza nei modelli di carcinoma polmonare.

## **I risultati della ricerca**

In un modello murino di fibrosi epatica caratterizzato dall’accumulo di cellule senescenti nel fegato, il trattamento con cellule Car-T con target uPAR, ha ridotto significativamente le cicatrici epatiche rispetto agli animali di controllo. Anche i livelli ematici di enzimi epatici sono diminuiti, indicando un miglioramento della funzionalità epatica. Risultati simili sono stati osservati nella fibrosi indotta da steatoepatite non alcolica (Nash), una condizione epatica per cui molte aziende biofarmaceutiche hanno cercato un trattamento ma senza risultati.

## **Prossimi passi**

Diversi altri gruppi di ricerca stanno studiando approcci con cellule T per il trattamento di malattie infiammatorie. Il team di Memorial Sloan Kettering spera che le loro cellule Car-T senolitiche dirette dall’uPAR possiedano il potenziale per il trattamento di diverse malattie legate alla senescenza associate all’invecchiamento. Ora stanno pianificando di testare la terapia nell’aterosclerosi, nel diabete e nell’osteoartrosi.