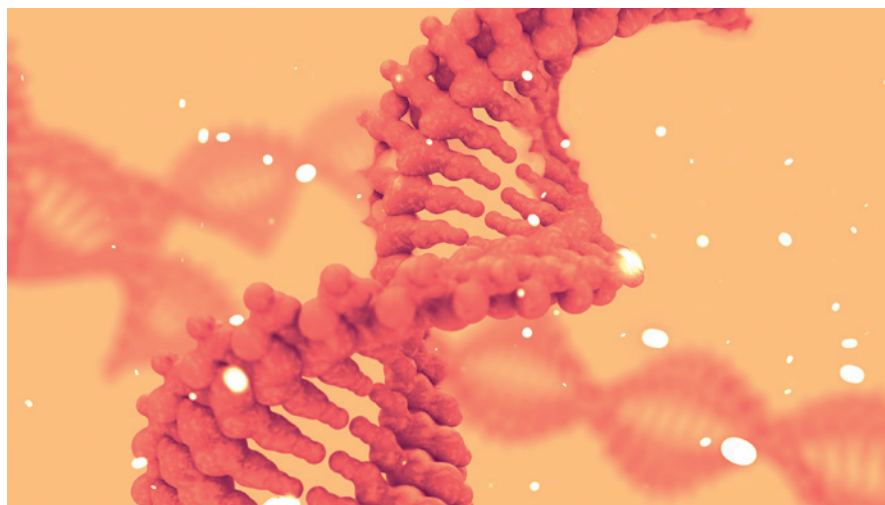


Lotta ai linfomi reale e virtuale

Con la pandemia, anche i congressi scientifici si sono votati all'online. Molto apprezzata la formula proposta dalla Conferenza Internazionale sui Linfomi Maligni di Lugano (Icml), che si conferma l'appuntamento di riferimento per la comunità internazionale. Un campo di ricerca, quello dei linfomi, cui i due istituti bellinzonesi Ior e Irb danno un fondamentale apporto.



I linfomi rappresentano la quinta tipologia di tumore per incidenza nei Paesi occidentali. Tra gli obiettivi della ricerca comprendere i meccanismi che influenzano la sopravvivenza delle cellule di linfoma e come possano sfuggire ai farmaci anticancro.

stremo Oriente tenendo conto dei diversi fusi orari. «A causa di questi cambiamenti si è inoltre dovuto rinunciare al workshop riservato a 50 esperti, organizzato il giorno prima dell'inizio del Convegno, dedicato a discussioni approfondite sul tema più caldo del momento», osserva Franco Cavalli. Fra i vari aggiustamenti, naturalmente si sono dovuti cancellare gli eventi collaterali, tra cui un concerto in Piazza Riforma e un'edizione speciale della Corsa della Speranza, previsti per celebrare l'anniversario del quarantesimo.

La sfida è stata anche tecnica: il Palazzo dei Congressi di Lugano è stato eletto a centrale operativa, ospitando quattro studi televisivi da cui partiva il segnale video diretto in tutto il mondo. Tutte le presentazioni sono state preregistrate per avere un backup di sicurezza, anche se poi alcune tra le principali si sono tenute in diretta. Gli iscritti hanno avuto la possibilità non solo di seguire le presentazioni e di rivederle a proprio piacimento, ma anche di inviare in tempo reale domande ai vari relatori collegati durante le sessioni. Qualche dato: 144 ore di produzione live streaming, 190 interventi di chair e speakers, 80 sessioni di domande e risposta live, 200 poster scientifici consultabili online.

«Nonostante l'estrema complessità di questa macchina organizzativa, tutto è filato perfettamente liscio, anzi abbiamo

Nel 1981 Lugano ospitava il suo primo congresso sui linfomi maligni, quando ancora a livello internazionale non esisteva un convegno dedicato al tema. Esattamente 40 anni fa: un lasso di tempo nel quale le conoscenze su questa tipologia di tumore che colpisce il sistema linfatico - fondamentale per la difesa naturale dell'organismo contro le infezioni e diverse patologie - si sono esponenzialmente sviluppate fino a circoscrivere circa un centinaio tra forme più e meno frequenti, ciascuna con caratteristiche, aggressività, evoluzione e prognosi diverse. Attualmente nei Paesi occidentali rappresentano la quinta tipologia di neoplasia per frequenza, incrementata addirittura del 30-40% nell'ultimo trentennio: un'infelice ascesa alla quale stanno fortunatamente rispondendo le attività di ricerca e terapeutiche, sempre più sofisticate, innovative e mirate.

L'Icml. Molto rapidamente, grazie all'elevato livello scientifico degli esperti

invitati e alla severa selezione dei lavori sottoposti per le presentazioni, la Conferenza Internazionale sui Linfomi Maligni di Lugano (Icml) si è affermata come uno degli appuntamenti di riferimento per chi si occupa dello studio, diagnosi e cura dei linfomi. La pandemia ha però posto un inedito banco di prova all'edizione svoltasi fra il 18 e il 22 giugno scorsi, sedicesima della serie - la cadenza del convegno è stata dapprima triennale e dal 2011 biennale. «All'inizio di quest'anno ci si è dovuti arrendere di fronte alla situazione sanitaria, optando per una modalità totalmente virtuale. Questo cambiamento, a pochi mesi dall'evento, ha richiesto uno sforzo titanico alla macchina organizzativa», sottolinea il professor Franco Cavalli, fondatore e presidente dell'Icml. Ad esempio, le conferenze e le discussioni che con i congressisti in presenza si tengono sull'arco di 12 ore, sono state concentrate tra le 14 e le 19, in modo da permettere la partecipazione perlomeno alle sessioni principali sia dagli Stati Uniti che dall'E-

ricevuto centinaia di complimenti dai quattro angoli del mondo: molti, facendo dei paragoni con altri congressi virtuali cui avevano partecipato, hanno ritenuto la nostra piattaforma virtuale come la migliore», evidenzia il presidente dell'Icml.

In effetti, dallo scoppio della pandemia, non solo il mondo accademico ma anche quello dei convegni si è votato all'online, e tra i primi c'è stato proprio il circuito oncologico. Una modalità che, pur sottraendo la dimensione del confronto diretto, presenta innegabili vantaggi: «L'interesse raccolto quest'anno dall'Icml è stato enorme: si sono avuti quasi 5mila partecipanti provenienti da tutto il mondo, il 30% dal Nord America e quasi il 15% dall'Estremo Oriente. Non essendoci le note difficoltà logistiche di Lugano, che può accogliere al massimo 3500 partecipanti, si è potuti andare ben al di là di questa cifra, permettendo anche a medici dei Paesi meno sviluppati, che spesso hanno difficoltà finanziarie a raggiungerci di persona, di partecipare a distanza beneficiando di una tassa di iscrizione particolarmente ridotta, stabilita appositamente per loro. Il numero di candidati che si sono annunciati per presentare nuovi risultati è rimasto costante e, considerato che la pandemia aveva rallentato la realizzazione di molti progetti, anche questo è un ottimo risultato», prosegue Franco Cavalli.

A causa della riduzione del tempo a disposizione nel programma, quest'anno la selezione ha dovuto essere ancor più severa del solito, stante che l'Icml è già considerato come uno dei congressi più selettivi. «Il maggior numero di novità sono arrivate dagli Stati Uniti, seguiti da Cina e Italia. La gran mole di ricerche provenienti dagli Usa è un importante segno di riconoscimento della nostra qualità, dato che di solito gli americani preferiscono presentare i loro risultati solo in patria e non in Europa», spiega il presidente dell'Icml.

Sulla base di queste considerazioni, il comitato organizzativo sta valutando l'opportunità di una forma ibrida per la prossima edizione nel giugno 2023. Una scelta a supporto di quella democratizzazione che apre la partecipazione non soltanto ai Paesi meno agiati, ma anche a categorie come gli studenti, a vantaggio di tutta la comunità della ricerca. Certo, se il valore scientifico resta intatto e solo il networking in parte ne risente, innega-

«L'interesse raccolto quest'anno dall'Icml è stato enorme: quasi 5mila partecipanti da tutto il mondo, al posto dei 3500 che Lugano consente di accogliere. Nonostante l'estrema complessità della macchina organizzativa, tutto è filato alla perfezione. Molti, confrontandola ad altre, hanno ritenuto la nostra piattaforma virtuale come la migliore»

Franco Cavalli,
fondatore e presidente Icml



Quest'anno l'Icml si è svolto forzatamente online, lo scorso giugno. Il Palazzo dei Congressi di Lugano, sua classica sede principale, è stato trasformato per l'occasione in centrale operativa con 4 studi televisivi da cui partiva il segnale video diretto in tutto il mondo.

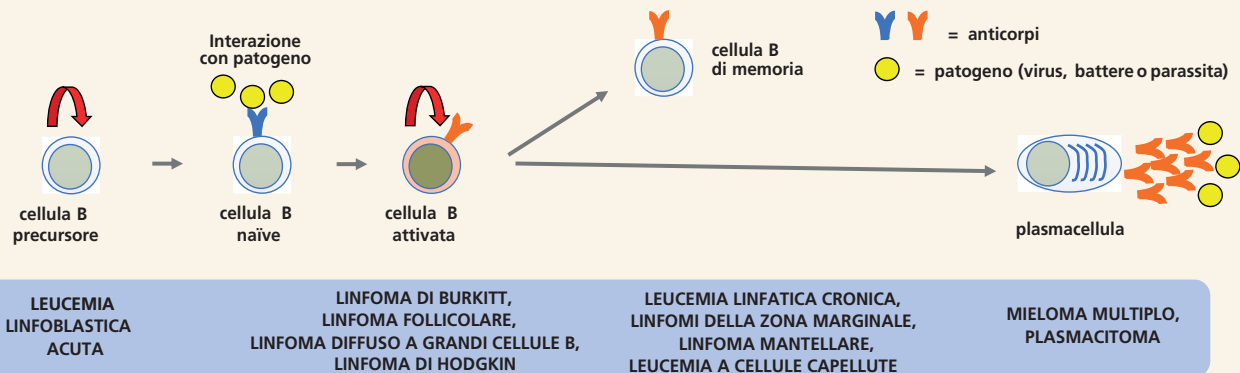
bile è la rilevanza dell'evento in presenza per il territorio, considerando l'impatto economico dei cinque giorni di congresso per alberghi, ristoranti e l'intera industria turistica e culturale della città di Lugano e del cantone, con un indotto stimabile tra 10 e 13 milioni di franchi.

Bellinzona, capitale della ricerca sui linfomi. Se Lugano è la sede del convegno, fondamentale è stato ed è il ruolo di Bellinzona che con i suoi centri di ricerca ne costituisce il retroterra culturale: l'Istituto oncologico di ricerca (Ior), parte

della divisione di ricerca dell'Istituto Oncologico della Svizzera Italiana (Iosi), di cui Franco Cavalli è direttore scientifico, è diventato uno dei principali centri di competenza in materia, in cui arrivano pazienti da tutta la Confederazione e dall'estero, insieme all'Istituto di ricerca in biomedicina (Irb).

«Come per altri tumori, anche le cause di leucemie, linfomi e mieloma multiplo sono solo parzialmente conosciute. Per esempio, sappiamo che il Dna di questi tumori presenta degli errori ben precisi,

Schema dello sviluppo dei linfociti B e stadi dai quali derivano specifici linfomi



spesso gli stessi in molti pazienti. Però capiamo ancora poco di come si siano prodotti», osserva il direttore dell'Irb Davide Robbiani. «Alcuni anni or sono abbiamo scoperto una molecola responsabile per la modifica del Dna in prossimità di alcuni dei geni che sono mutati nei linfomi e abbiamo dimostrato che, in effetti, la sua assenza protegge dalla formazione di tumori. Più di recente, abbiamo cominciato a studiare altre molecole presenti nelle cellule tumorali che potrebbero giocare un ruolo simile nella loro progressione. L'ipotesi è che medicinali in grado di inibire queste molecole possano essere un giorno utili nella lotta contro linfomi

e mieloma multiplo», spiega il direttore dell'Irb che conduce queste ricerche in collaborazione con il Laboratorio di Genomica dei linfomi allo Ior del Prof. Francesco Bertoni, il cui interesse si focalizza sull'individuazione di nuove terapie attive per i pazienti affetti da linfoma, ma anche sulla comprensione dei meccanismi che influenzano la sopravvivenza delle cellule di linfoma e come queste possano sfuggire all'effetto dei farmaci anticancro.

«I nostri studi sul Dna delle cellule di linfoma ci hanno portato alla scoperta di geni che non si sapeva fossero coinvolti in questi disturbi e il lavoro sui farmaci e la resistenza ci ha condotto nel campo dell'e-

pigenetica, ovvero, in parole molto semplici, la regolazione del comportamento delle cellule dovuto a fattori ambientali, indipendentemente da ciò che è scritto nel Dna. È stato anche motivante vedere alcuni dei nostri lavori di laboratorio trasferiti ai primi studi clinici», sottolinea Francesco Bertoni, che è anche vicedirettore dello Ior.

Sia la Prof.ssa Mariagrazia Ugucioni sia il Prof. Marcus Thelen, entrambi all'Irb dall'avvio delle sue attività nel 2000, concentrano invece le loro ricerche sulla migrazione cellulare. Il flusso sanguigno e linfatico possono trasportare passivamente le cellule del nostro corpo, in particolare leucociti e globuli bianchi,

Piattaforme tecnologiche a supporto dei ricercatori

Ior e Irb, che tra poche settimane traslocheranno insieme nella nuova sede a Bellinzona, condividono una serie di strumentazioni e servizi di supporto tecnico e scientifico che permettono di svolgere le loro ricerche innovative.

- La **Facility di Microscopia** fornisce tecniche avanzate per lo studio della morfologia a livello cellulare e intracellulare in condizioni sane e di patologia. In particolare, si occupa di microscopia di fluorescenza, che permette di visualizzare e discriminare tra loro specifici dettagli all'interno delle cellule grazie a segnali fluorescenti di diverso colore.

- La **Genomic Facility** supporta i progetti di ricerca in ambito genomico dei gruppi Ior e Irb in primis, ma vanta collaborazioni con Eoc, Neurocentro, Cardiocentro e altri centri di ricerca in Europa e nel mondo. Spesso utilizza dei modelli semplificati, le linee cellulari, che permettono di studiare i meccanismi biologici alla base dello sviluppo di una malattia o della risposta a un trattamento farmacologico.

- La **Gene Expression and Protein Purification Platform** dell'Irb studia l'espressione genica delle proteine umane per capire come espressione, localizzazione, modifiche e interazioni delle proteine ne determinino le funzioni. La struttura

è dotata di tecnologie all'avanguardia per la purificazione su piccola e media scala dal sistema cell-free, batteri, insetti e linee cellulari di mammiferi; vengono prodotte proteine ricombinanti per qualsiasi applicazione a valle, come studi cellulari, biochimici, biofisici o strutturali.

- Fondamentale per la maggior parte dei progetti di ricerca dell'Irb è infine la **Facility di Imaging**. L'Istituto è dotato di un avanzato servizio di citometria a flusso, una tecnologia che analizza rapidamente le cellule mentre scorrono davanti a più laser, sospese in una soluzione. Un potente strumento che ha applicazioni in molteplici discipline come immunologia, virologia, biologia molecolare, biologia del cancro e monitoraggio delle malattie infettive. Oltre all'analisi di popolazioni di cellule, una delle principali applicazioni della citometria a flusso è la loro selezione: le cellule con determinate caratteristiche (espressione di determinate proteine di superficie, stato di attivazione...) possono essere purificate dalla popolazione mista di cellule, permettendo ulteriori analisi precise in laboratorio. Pertanto le strumentazioni di citometria a flusso sono spesso centrali negli istituti di immunologia e di ricerca sul cancro.



Da in alto a sinistra, in senso orario, **Davide Robbiani**, direttore dell'Irb e capogruppo del Laboratorio di Immunologia e malattie infettive; **Francesco Bertoni**, vicedirettore dello Ior dove dirige il Laboratorio di Genomica dei linfomi; **Mariagrazia Uguccione**, vicedirettore Irb e capogruppo del Laboratorio Chemochine nell'immunità; **Marcus Thelen**, capogruppo del Laboratorio di Trasduzione del segnale.



recettori espressi sulle cellule del sistema immunitario e non solo. Numerose evidenze sperimentali hanno mostrato il diretto coinvolgimento di recettori delle chemochine in molte condizioni patologiche, rendendo questa famiglia di molecole e recettori un possibile bersaglio di nuove e mirate terapie farmacologiche», aggiunge Mariagrazia Uguccione, vicedirettore dell'Irb. Il suo gruppo di ricerca, Chemochine e immunità, ha già chiarito vari meccanismi, legati a queste molecole, in malattie infiammatorie croniche come l'artrite reumatoide, infettive come l'Aids, o tumorali come i linfomi extranodali a cellule B.

Dalla Conferenza Internazionale sui Linfomi Maligni di Lugano è emerso come le aspettative per le terapie più promettenti contro i linfomi vengano dalle Car-T cells, ovvero cellule del sistema immunitario, i linfociti T, prelevate dal paziente e modificate geneticamente in laboratorio per renderle capaci di individuare e attaccare il tumore una volta re-infuse: un approccio innovativo, ma estremamente complesso, che gode dell'avanzamento della ricerca (ormai si è alla seconda e terza generazione), così come si stanno facendo considerevoli progressi con gli anticorpi monoclonali bispecifici, in grado di creare una sorta di 'ponte' fra la cellula B cancerogena che deve essere distrutta e i linfociti T la cui funzione di difesa è stata inibita dal tumore, e che a grazie alla riduzione del loro grado di tossicità per l'organismo, potrebbero diventare la terapia del futuro anche in pazienti che abbiano fallito la terapia con le Car-T, ad esempio quelli affetti da linfoma non-Hodgkin a cellule B recidivato o refrattario.

Susanna Cattaneo

su lunghe distanze; tuttavia quando si parla di migrazione cellulare si considera quella attiva su brevi distanze (<0,2 mm) lungo tracce predefinite. Il meccanismo con cui i leucociti raggiungono le loro destinazioni è una sorta di strisciamento, che assomiglia un po' al movimento dei bruchi, un processo che richiede energia e vie di trasduzione del segnale ben coordinate. Una classe importante di molecole che attraggono i leucociti sono le cosiddette 'citochine chemiotattiche', in breve chemochine, piccole proteine rilasciate dalle cellule che si legano all'ambiente circostante, diventando meno concentrate a una maggiore distanza dalla fonte. Formano quindi dei gradienti che guidano la migrazione dei leucociti in un processo chiamato 'chemiotassi'.

«Il Laboratorio di Trasduzione del segnale che guido studia l'interazione delle chemochine con i loro recettori cognitivi nel mediare l'attivazione e la migrazione dei leucociti e anche di cellule tumorali nelle metastasi», spiega Marcus Thelen. «Negli organi linfoidi, come i linfonodi

o la milza, i leucociti guidati dalle chemochine cercano costantemente antigeni per attivare risposte immunitarie. Questo processo è chiamato sorveglianza immunitaria ed è fondamentale, in salute e in malattia. Proprio come gli esseri umani che perdono l'orientamento quando sono sopraffatti da un profumo troppo forte, le chemochine ad alta concentrazione confondono i leucociti. Per mantenere i gradienti funzionali, le chemochine devono essere rimosse in senso opposto al sito di produzione. Siamo particolarmente interessati a capire come lo *scavenging* delle chemochine promuova la migrazione dei leucociti e quali molecole mediano la rimozione delle chemochine dai siti locali», osserva Marcus Thelen.

Le chemochine svolgono un ruolo chiave nel controllo del traffico cellulare all'interno dell'organismo, regolandolo in maniera molto precisa, consentendo di rimanere in salute e di contrastare eventi nocivi. «All'Irb si studiano i meccanismi che presiedono alla produzione di queste molecole o alla funzionalità dei loro