



SUMMARIES

Il microambiente immunitario tumorale determina le risposte all'immunoterapia nel cancro del polmone

Heidi M. Haikala et al.

University of Helsinki, Helsinki, Finland

📌 Introduzione

- Il cancro al polmone è la principale causa di mortalità per tumore a livello globale. Sebbene gli inibitori dei checkpoint immunitari (ICI) abbiano trasformato il panorama terapeutico, il 70-80% dei pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) non ottiene benefici duraturi.
- Prove sempre più numerose suggeriscono che il microambiente immunitario tumorale (TIME), e in particolare l'organizzazione spaziale dei fibroblasti associati al cancro (CAF), delle cellule immunitarie, delle cellule endoteliali e della matrice extracellulare, influenzi in modo determinante i risultati terapeutici.
- Tuttavia, la logica funzionale di questi modelli spaziali rimane irrisolta.

📌 Metodi

- Negli ultimi anni gli autori hanno raccolto una biobanca vivente di organoidi tumorali/normali corrispondenti ai pazienti, cellule immunitarie derivate dal sangue e CAF da oltre 300 pazienti affetti da cancro ai polmoni.
- Gli organoidi sono stati convalidati utilizzando il sequenziamento dell'esoma completo e l'immunoistochimica.
- In questo studio si è stabilita una pipeline che combina la trascrittomica spaziale, la profilazione a singola cellula e modelli 3D ex vivo derivati dai pazienti per analizzare le interazioni CAF-immunitario-ECM. Le CAF corrispondenti ai pazienti sono state coltivate per valutarne l'eterogeneità e i ruoli funzionali, e le co-colture autologhe di organoidi-immuni-CAF sono state integrate con il sequenziamento dell'RNA a singola cellula e i dati clinici corrispondenti.

📌 Risultati

- Le CAF derivate dai pazienti hanno mantenuto la loro eterogeneità in vitro e hanno influenzato in modo differenziale la crescita degli organoidi tumorali. In un sottogruppo di pazienti, la composizione delle CAF ha conferito resistenza alle terapie, con analisi a singola cellula che hanno rivelato percorsi molecolari correlati alle interazioni CAF-immunitarie e all'efficacia dell'immunoterapia.
- Le co-colture organoidi-immunitarie hanno identificato una sottopopolazione immunitaria distinta collegata all'attività antitumorale; la mappatura spaziale ha mostrato che questa sottopopolazione è spesso esclusa o soppressa dalle nicchie CAF-ECM che supportano il tumore.
- Gli autori stanno ulteriormente studiando come queste cellule potrebbero essere liberate dal TIME soppressivo per potenziare l'efficacia dell'immunoterapia.

📌 Conclusioni

- Le interazioni CAF-immunitario-ECM determinano i risultati dell'immunoterapia, rivelando biomarcatori e strategie per superare la resistenza attraverso il rimodellamento del TIME.