

LE CELLULE CAR-T NELLA TERAPIA ONCOLOGICA E LA MEDICINA NARRATIVA: INTEGRAZIONE BIOTECNOLOGICA E CURA DEL PAZIENTE



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Facoltà di Farmacia e medicina

Dipartimento di Scienze Anatomiche, Istologiche, Medico
Legali e dell'Apparato Locomotore

Corso di Laurea in Comunicazione Scientifica Biomedica

A.A. 2023/2024

Laureanda

Lisa Shokry

Matricola 1856017

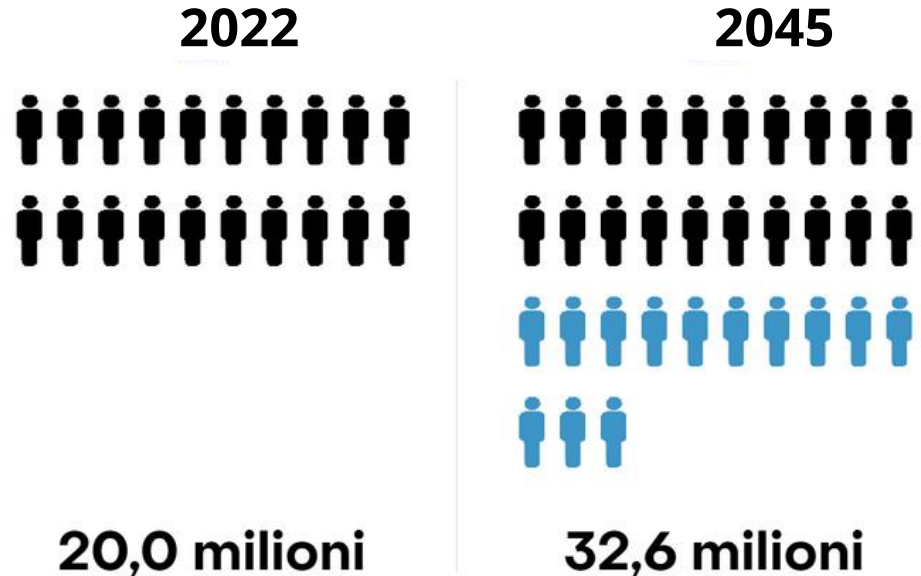
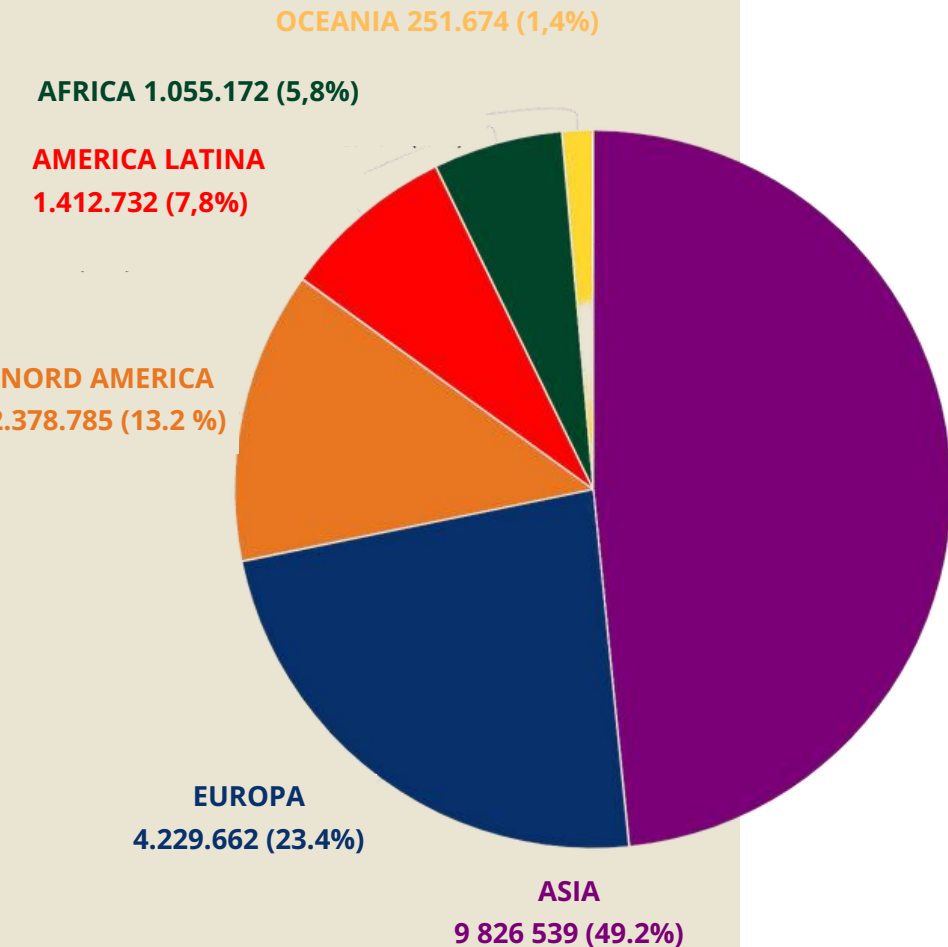
Relatrice

Cristina Cerboni

Correlatrice

Michaela Liuccio

IL CANCRO: UN'URGENZA MONDIALE DA AFFRONTARE



 CAMBIAMENTI DEMOGRAFICI

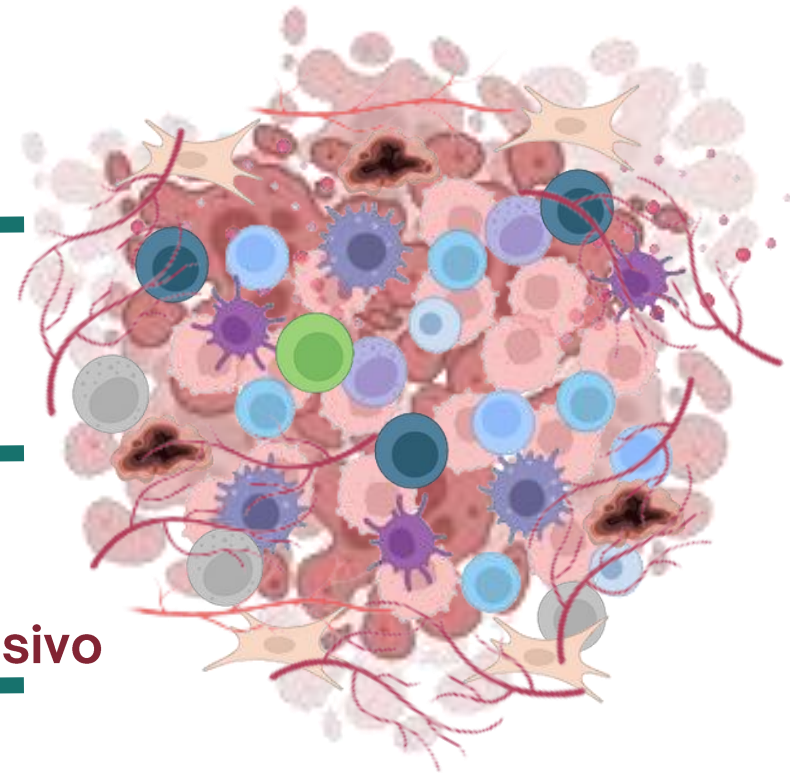
 GLOBAL CANCER OBSERVATORY

IL MICROAMBIENTE TUMORALE: UN ATTORE CHIAVE NELLA BIOLOGIA DEL CANCRO

Ecosistema complesso

Interazioni dinamiche

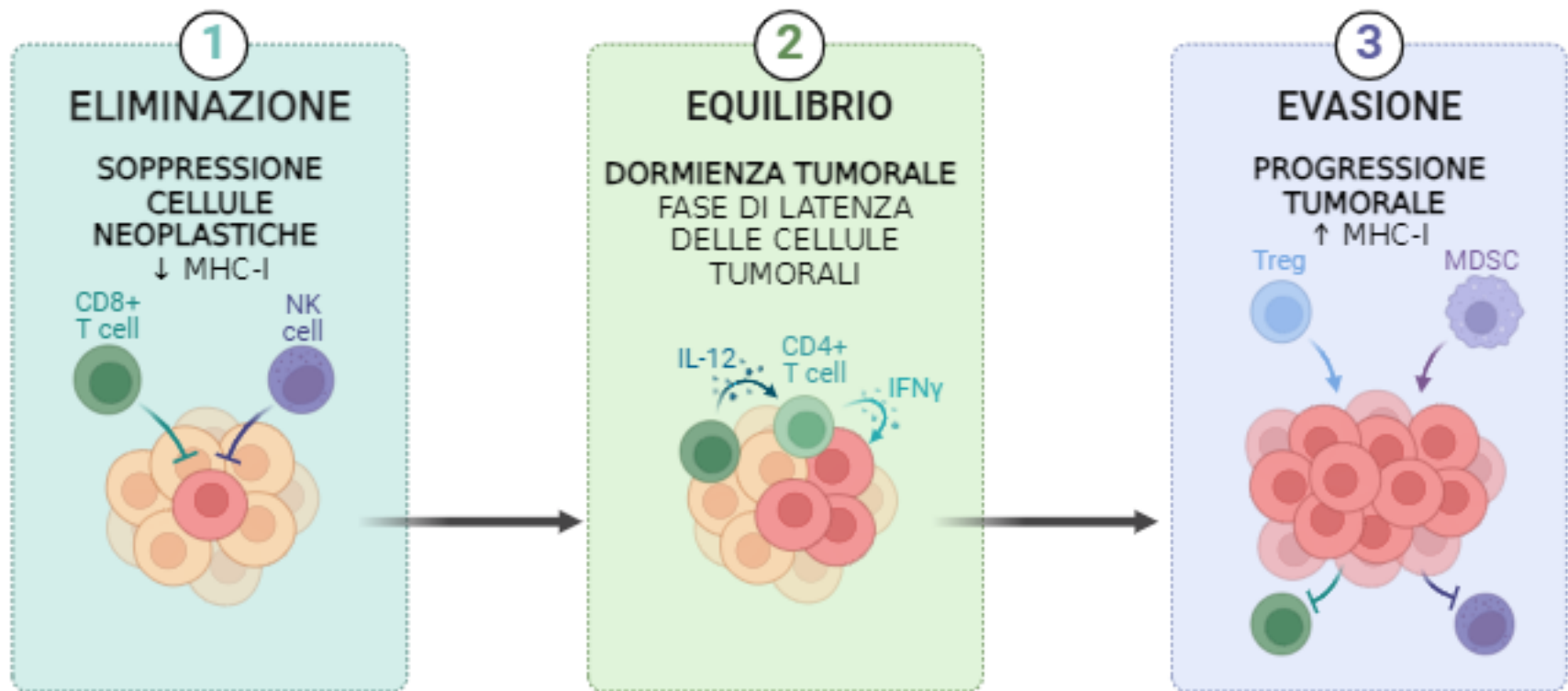
Microambiente immunosoppressivo



(Fernández et al., International Journal of Molecular Sciences, 2019)

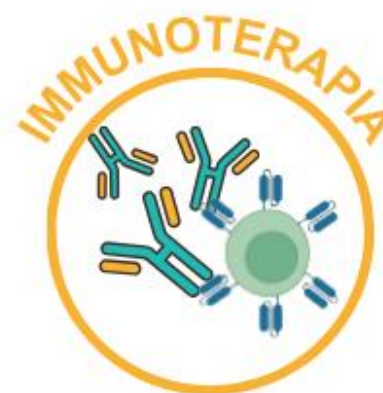
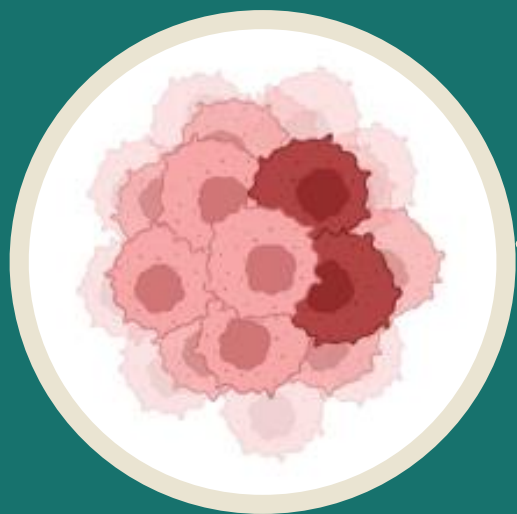
IL RUOLO DEL SISTEMA IMMUNITARIO NELLA LOTTA CONTRO IL CANCRO

Immunoediting



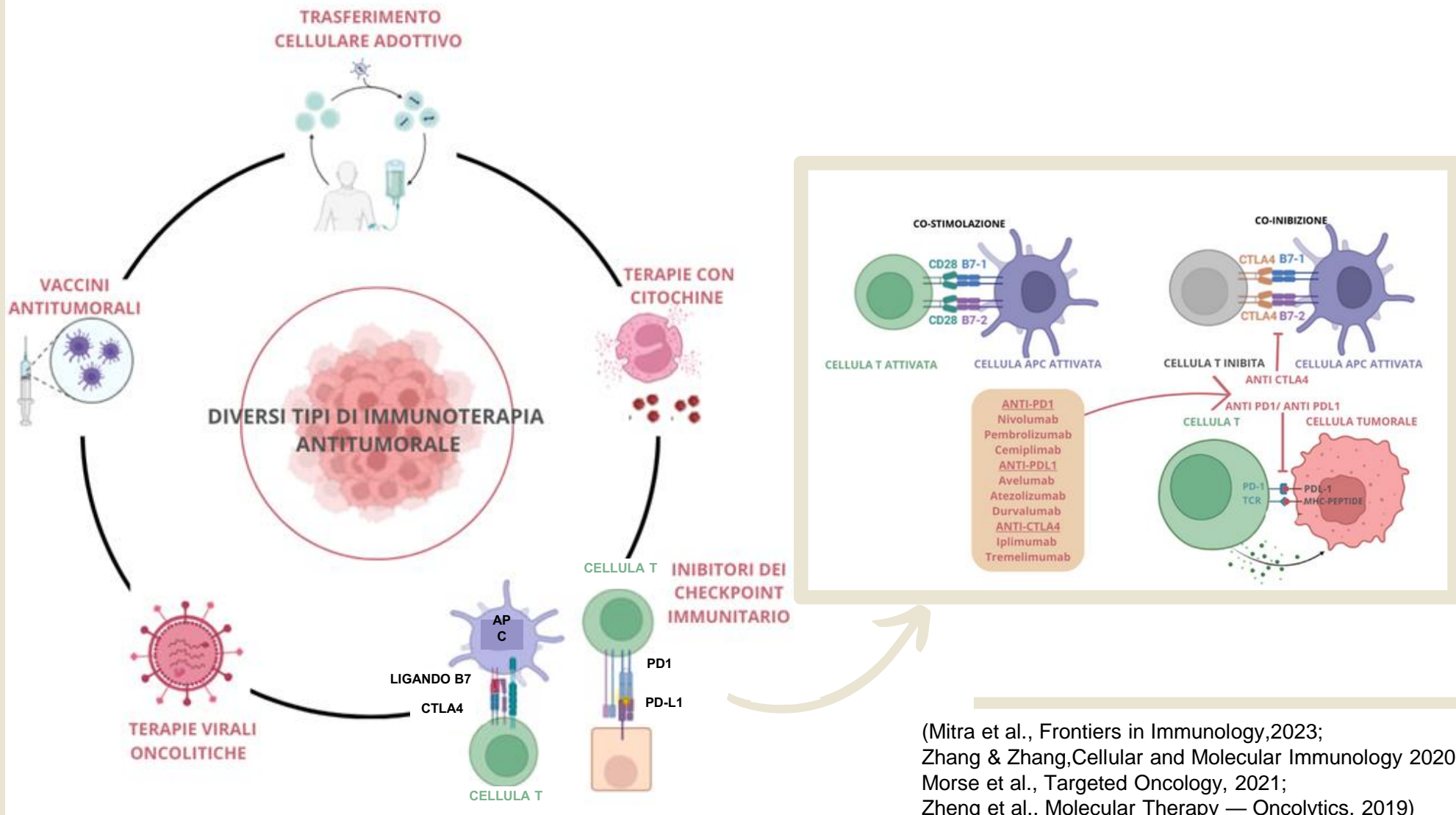
(Dunn et al., Annual Review of Immunology, 2004;
Gubin & Vesely, Clinical Cancer Research, 2022)

UN VIAGGIO ATTRAVERSO LE TERAPIE ANTITUMORALI



(Zhang & Zhang, Cellular and Molecular Immunology, 2020;
Naimi et al., Cell Communication and Signaling, 2022)

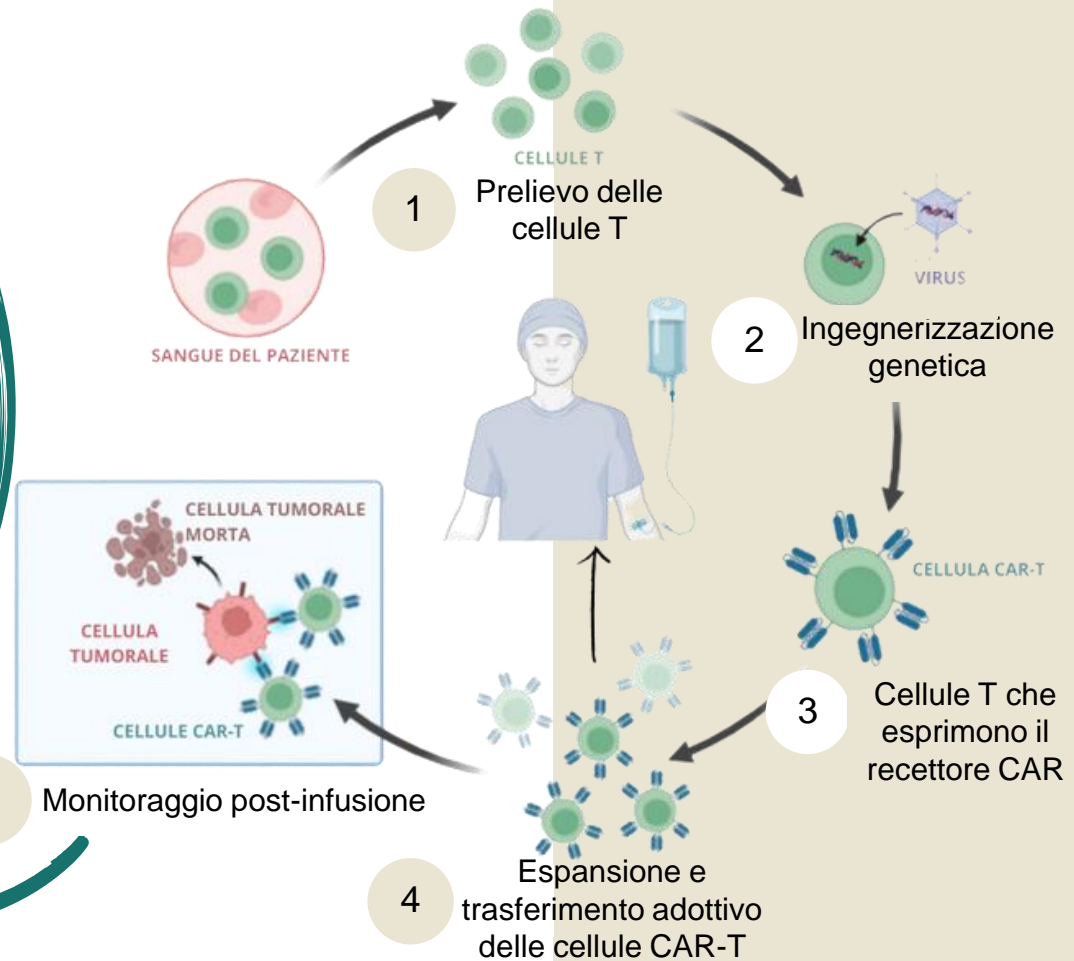
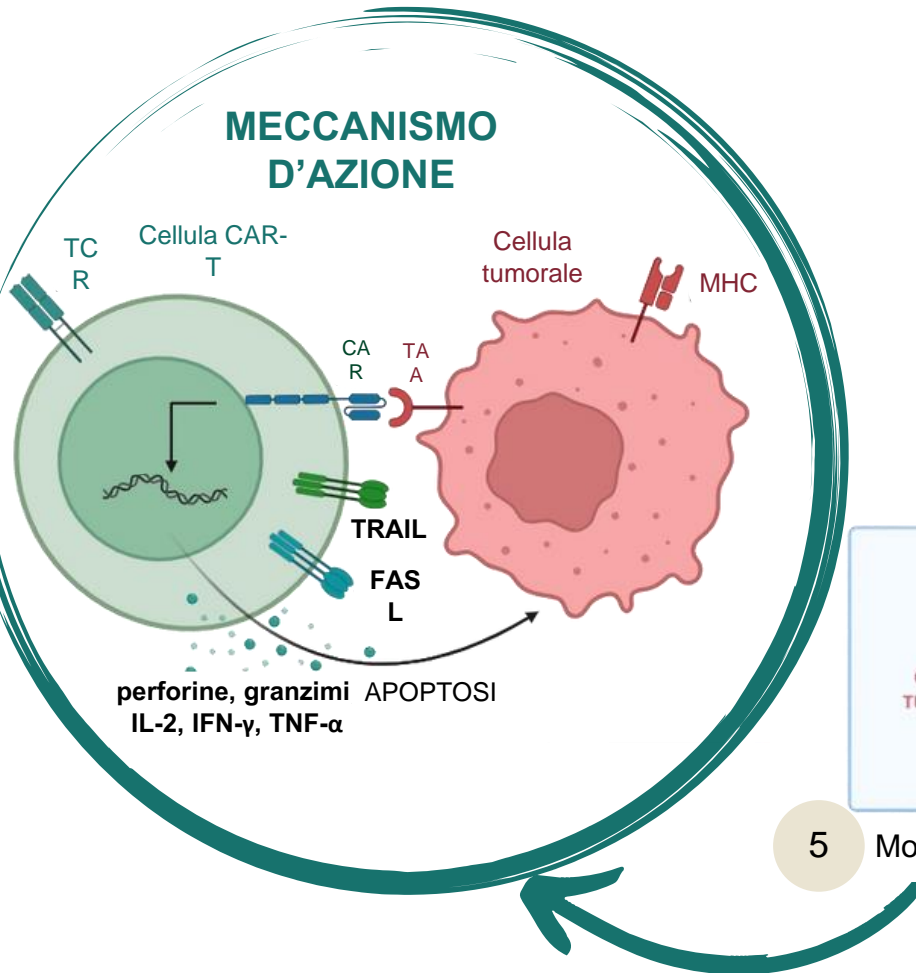
IMMUNOTERAPIE NEL TRATTAMENTO DEL CANCRO



(Mitra et al., Frontiers in Immunology, 2023;
Zhang & Zhang, Cellular and Molecular Immunology 2020;
Morse et al., Targeted Oncology, 2021;
Zheng et al., Molecular Therapy — Oncolytics, 2019)

IMMUNOTERAPIA CON LE CELLULE CAR-T

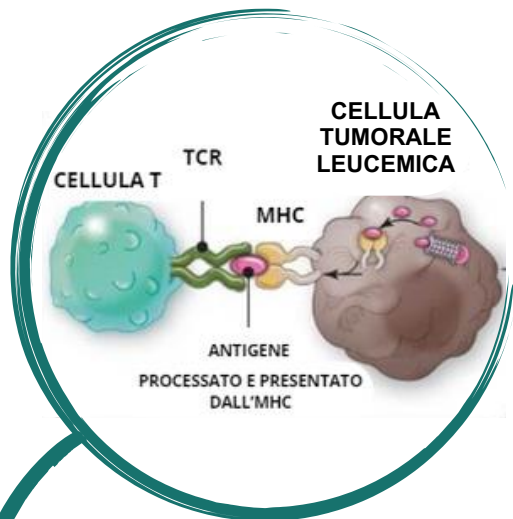
MECCANISMO D'AZIONE



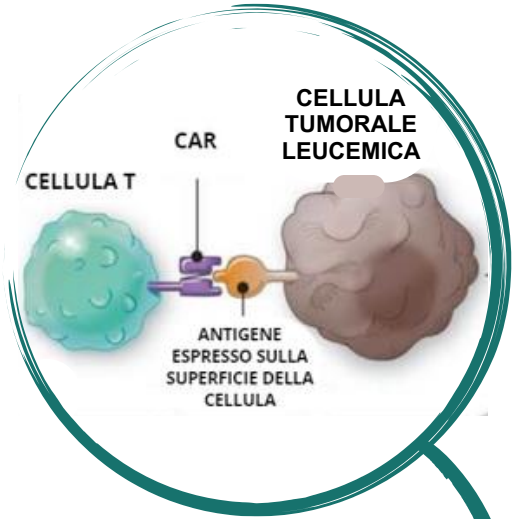
(Mitra et al., Frontiers in Immunology, 2023)

SVILUPPO E DESIGN DEI RECETTORI CAR NELLE LEUCEMIE

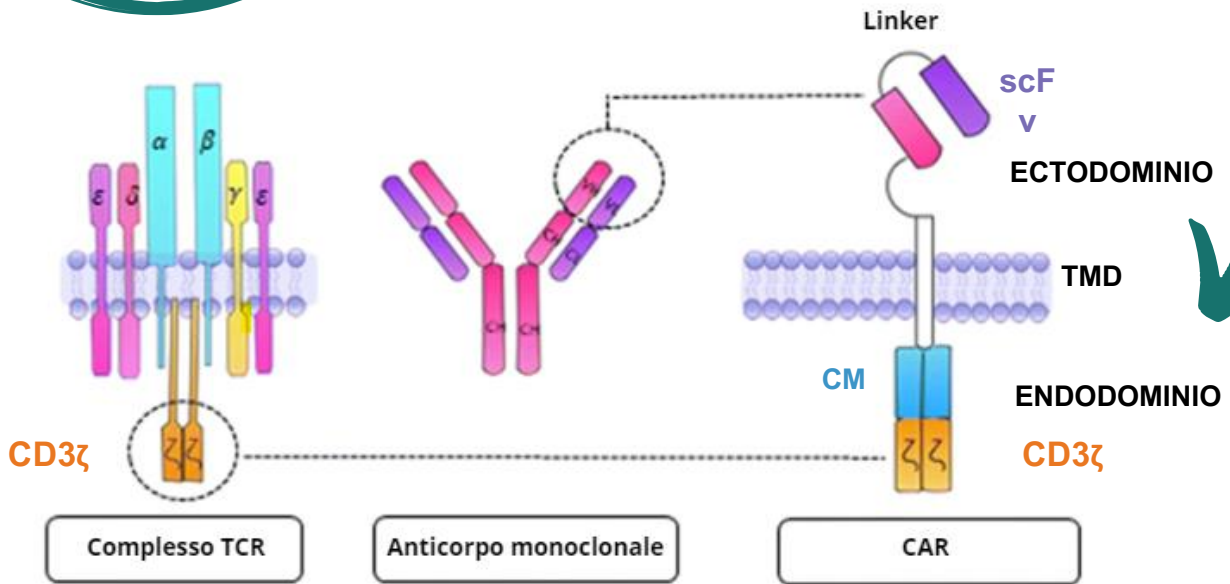
- DIPENDENTE DALL'MHC
- BASSA AFFINITA'



TCR vs CAR: analogie e differenze

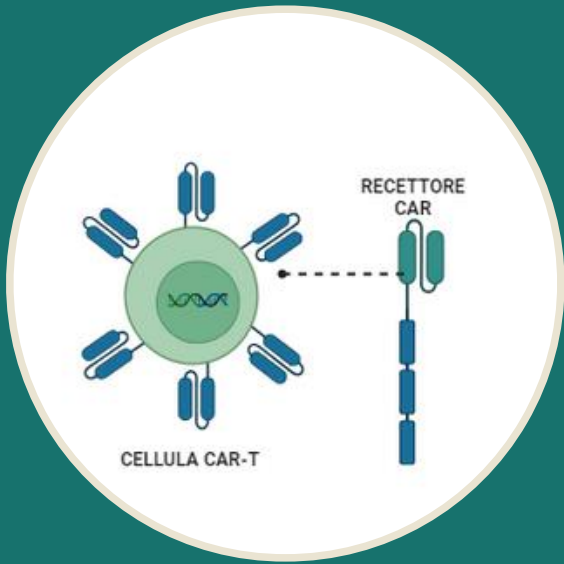


- INDIPENDENTE DALL'MHC
- ALTA AFFINITA'



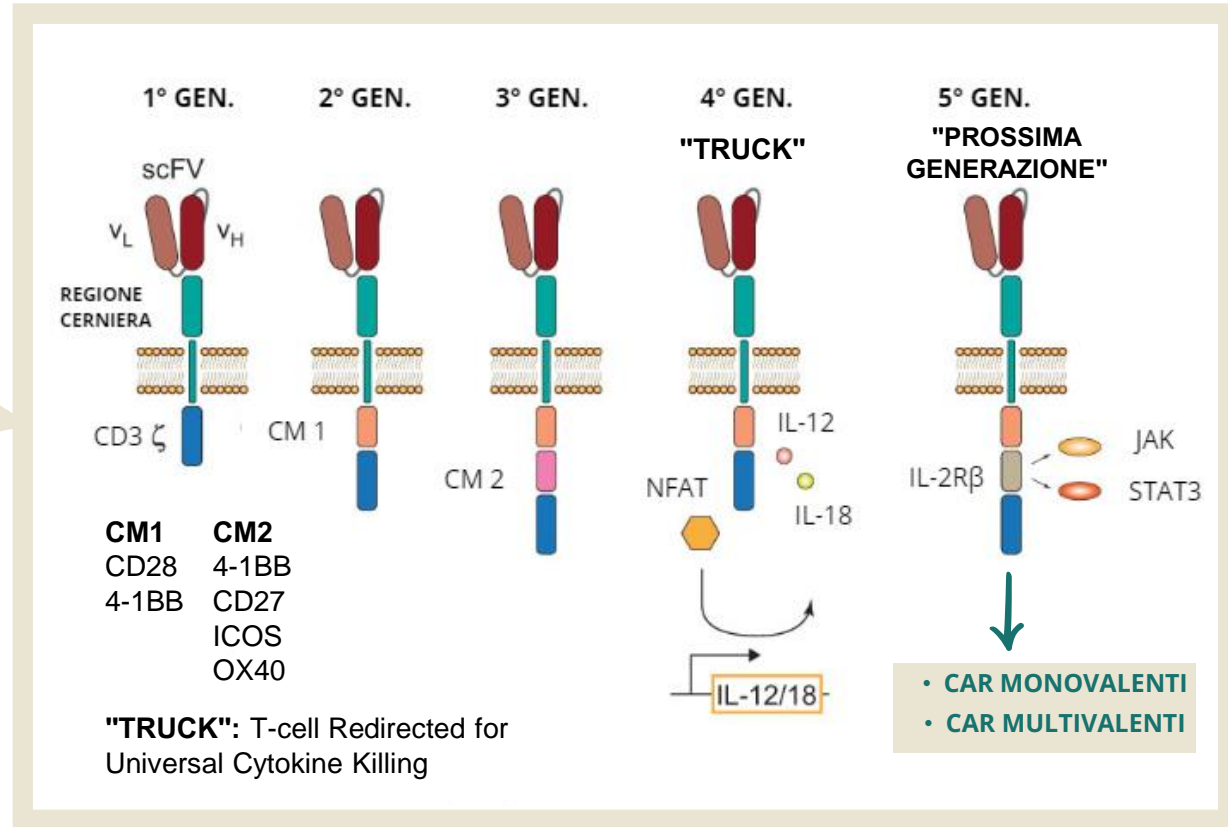
(Akhoundi et al., Cellular Oncology 2021)

EVOLUZIONE DELLE TERAPIE CAR-T: DALLA PRIMA ALLA QUINTA GENERAZIONE



• MODIFICHE NELL'ENDODOMINIO

↑ ATTIVAZIONE, PROLIFERAZIONE,
EFFICACIA E PERSISTENZA



(Ceja et al., The Journal of Experimental Medicine, 2024;
Hiltensperger & Krackhardt, Frontiers in Immunology, 2023)

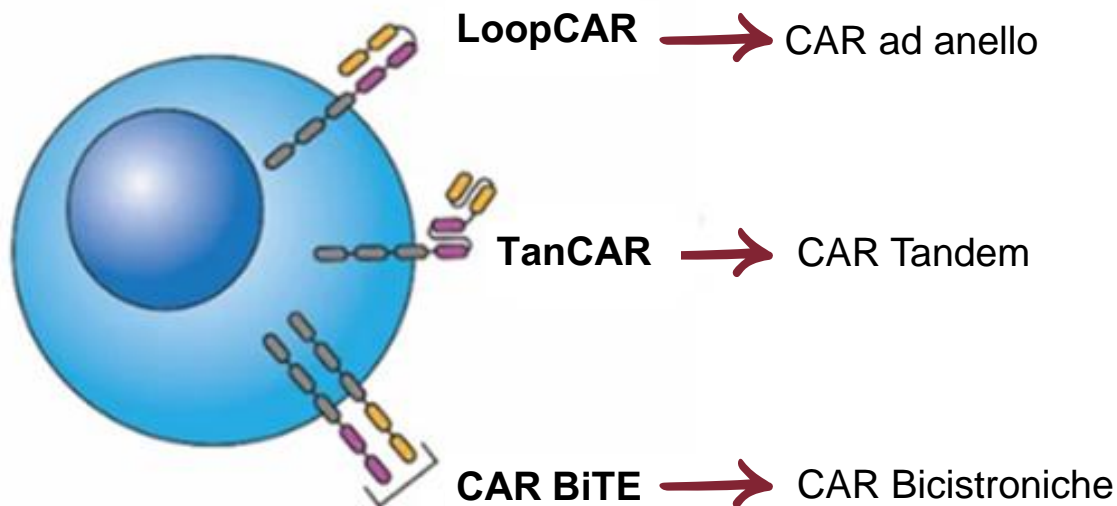
APPROCCI AVANZATI PER L'INGEGNERIA DELLE CELLULE CAR T

- **CELLULE CAR-T MONOVALENTI**



- "REMOTE CAR"
- "KILL SWITCH"

- **CELLULE CAR-T MULTIVALENTI**



STRATEGIE INNOVATIVE

1

Targeting delle
modifiche post-
traduzionali

2

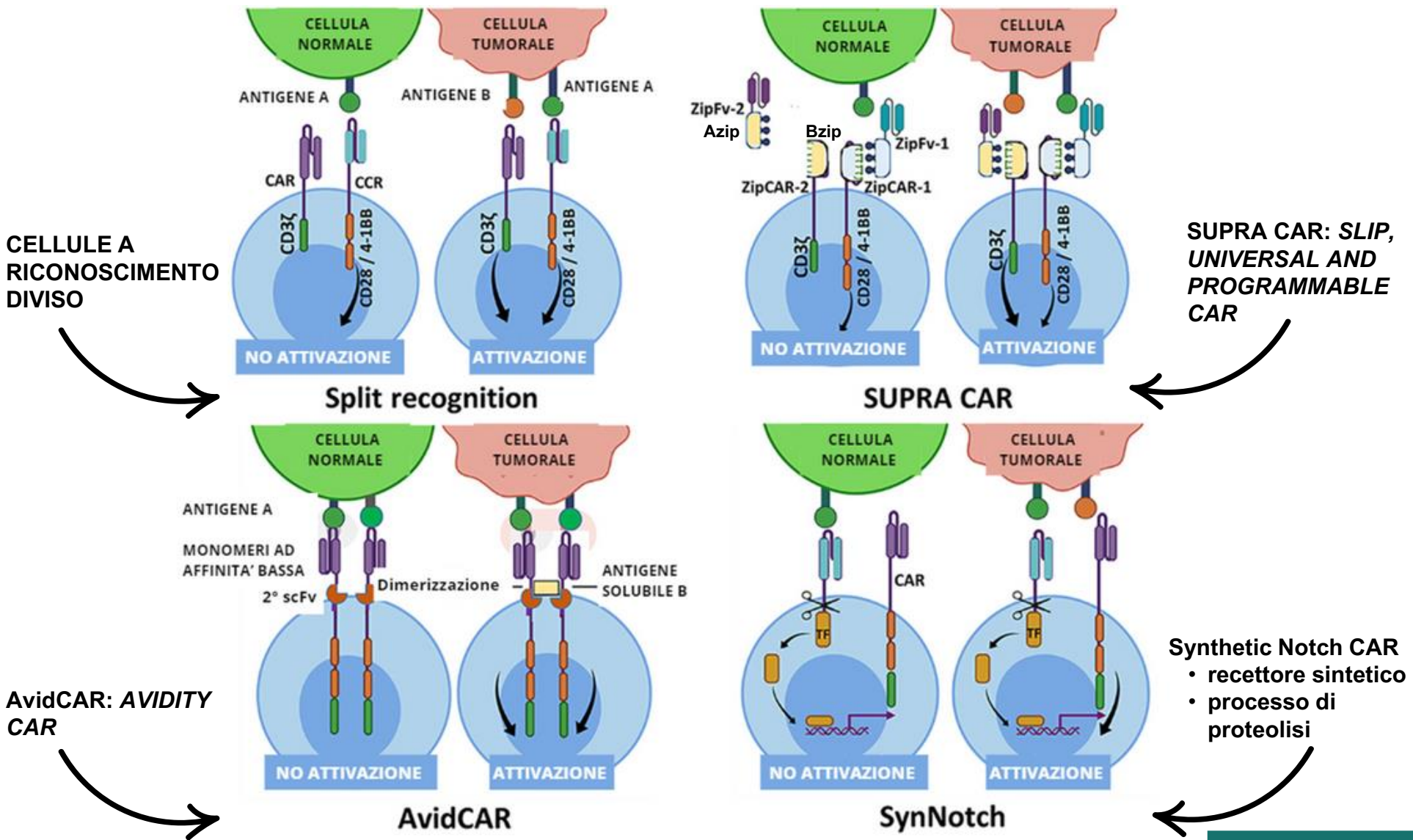
Logic gates



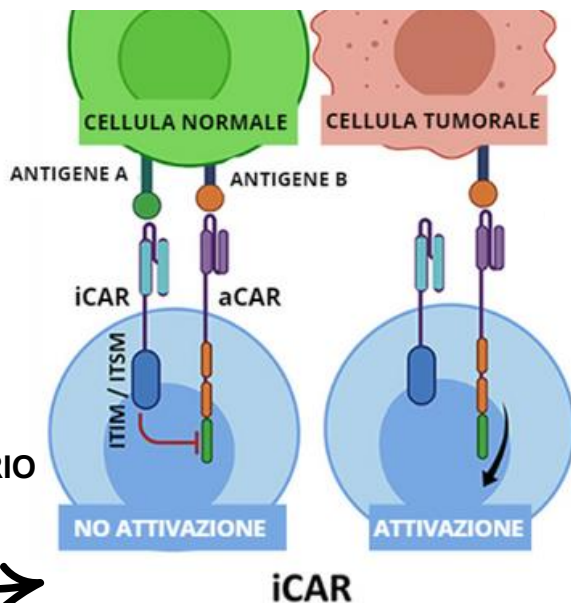
- Logica AND
- Logica NOT
- Logica OR

(Moreno et al., Biomedicines, 2022;
Singh & Maus, Immunity, 2023)

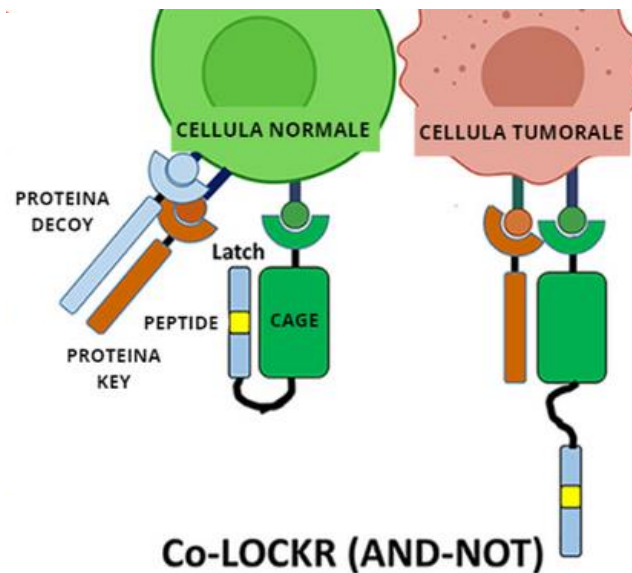
LOGICA AND: DUE SEGNALI CONTEMPORANEAMENTE



LOGICA NOT, AND-NOT, OR

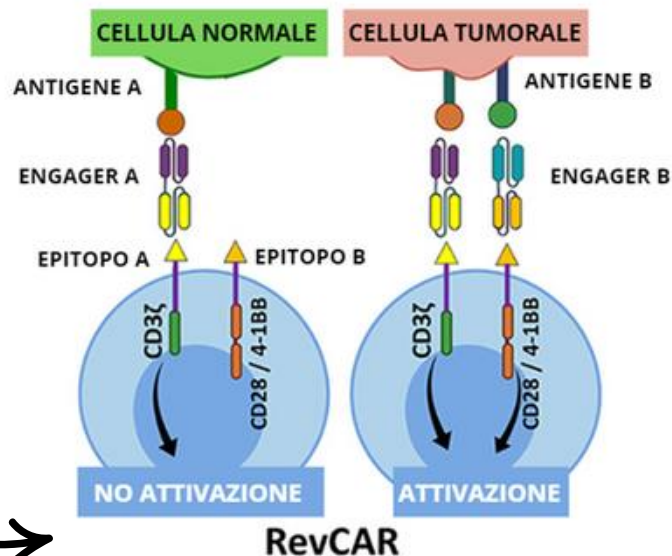


LOGICA NOT
iCAR: CAR INIBITORIO



COMBINAZIONE LOGICHE AND E NOT
LOCKR (Latching Orthogonal Cage-Key
protein)

COMBINAZIONE
LOGICHE AND E OR

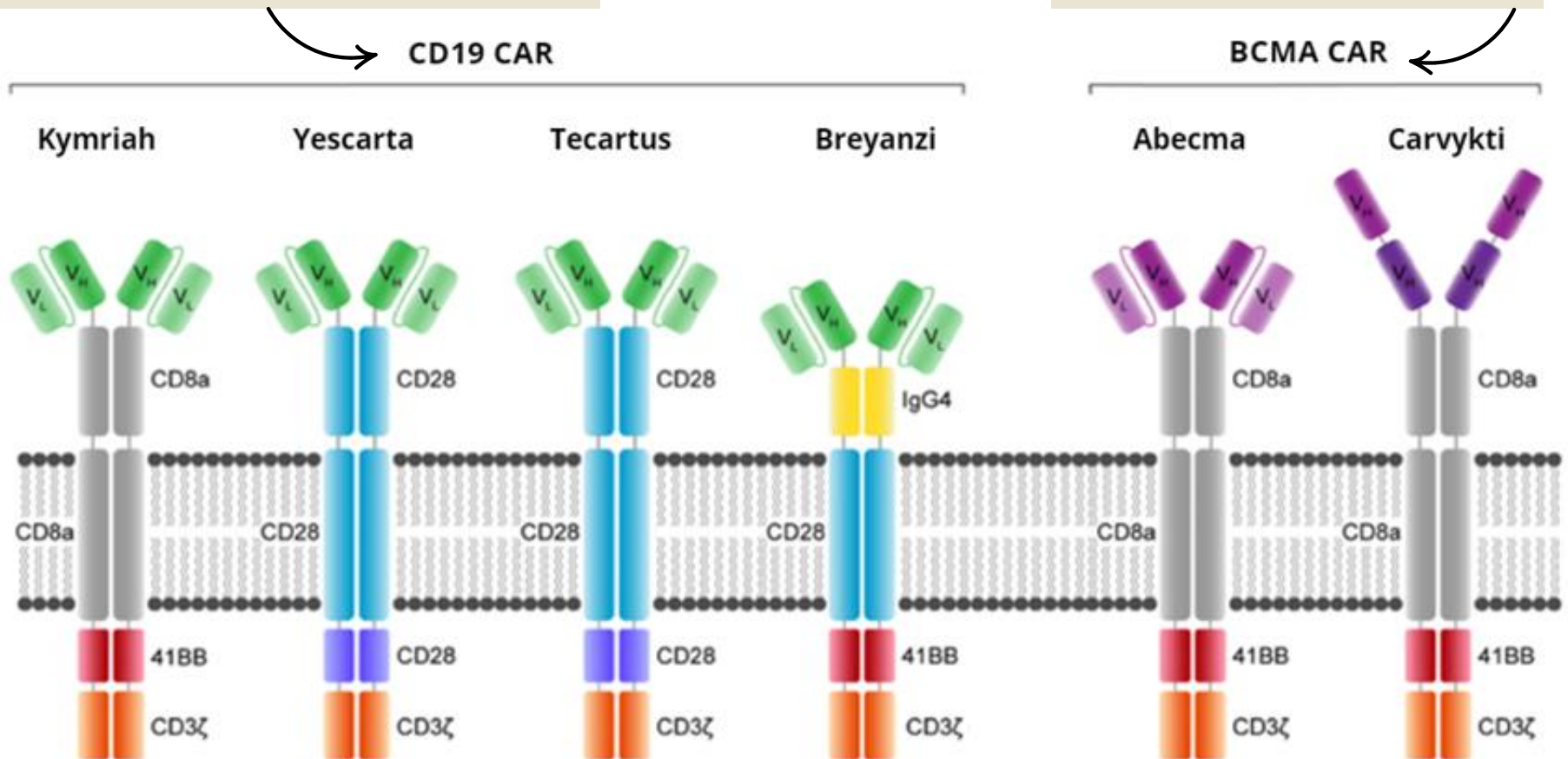


(Cai et al., Cancer Cell, 2023;
Savanur et al., Frontiers in Immunology, 2021)

LE SEI CELLULE CAR-T APPROVATE DALLA FDA PER I TUMORI EMATOLOGICI:

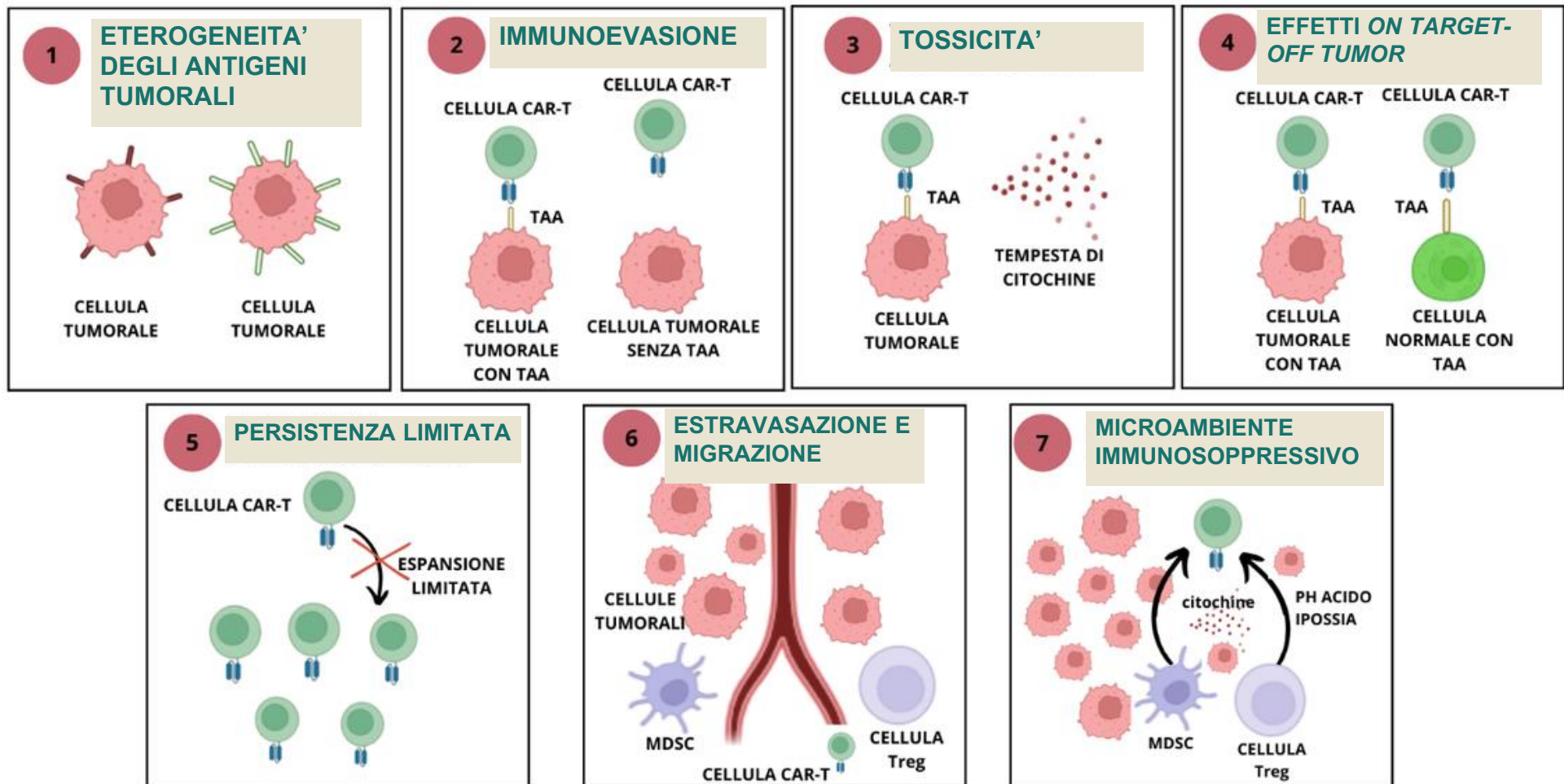
LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA (ALL)
LINFOMA DIFFUSO A GRANDI CELLULE B (DLBCL)

MIELOMA MULTIPLO RECIDIVANTE O
REFRATTARIO (MM R/R)



(Boettcher et al., Journal of Clinical Medicine, 2022;
Singh & Maus, Immunity, 2023)

OSTACOLI NEL SUCCESSO DELLA TERAPIA CAR-T

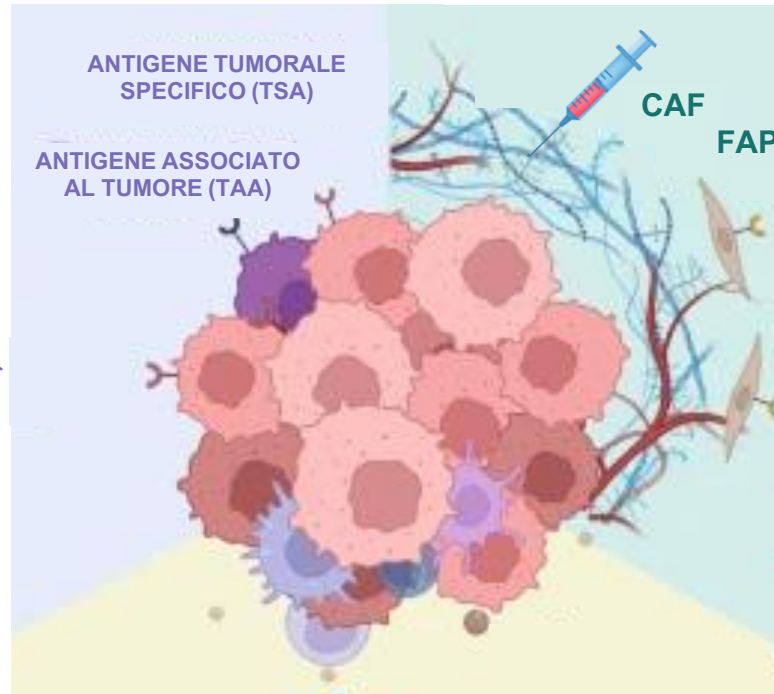


(Schubert et al., Annals of Oncology, 2021;
Keshavarz et al., Stem Cell Research & Therapy 2022)

LE DIFFICOLTÀ DELLE CAR-T NELLA LOTTA CONTRO I TUMORI SOLIDI

ETEROGENEITÀ
DEGLI ANTIGENI
TUMORALI

INFILTRAZIONE
TUMORALE



CELLULE CAR-T
CON CAR
MULTISPECIFICI

SOMMINISTRAZIONE
LOCALIZZATA

TARGETING DEL
SISTEMA DELLE
CHEMIOCHINE

TARGETING DELLA
PROTEINA DI
ATTIVAZIONE DEI
FIBROBLASTI (FAP)

DEGRADAZIONE
DIRETTA DELLA
MATRICE
EXTRACELLULARE

MICROAMBIENTE TUMORALE

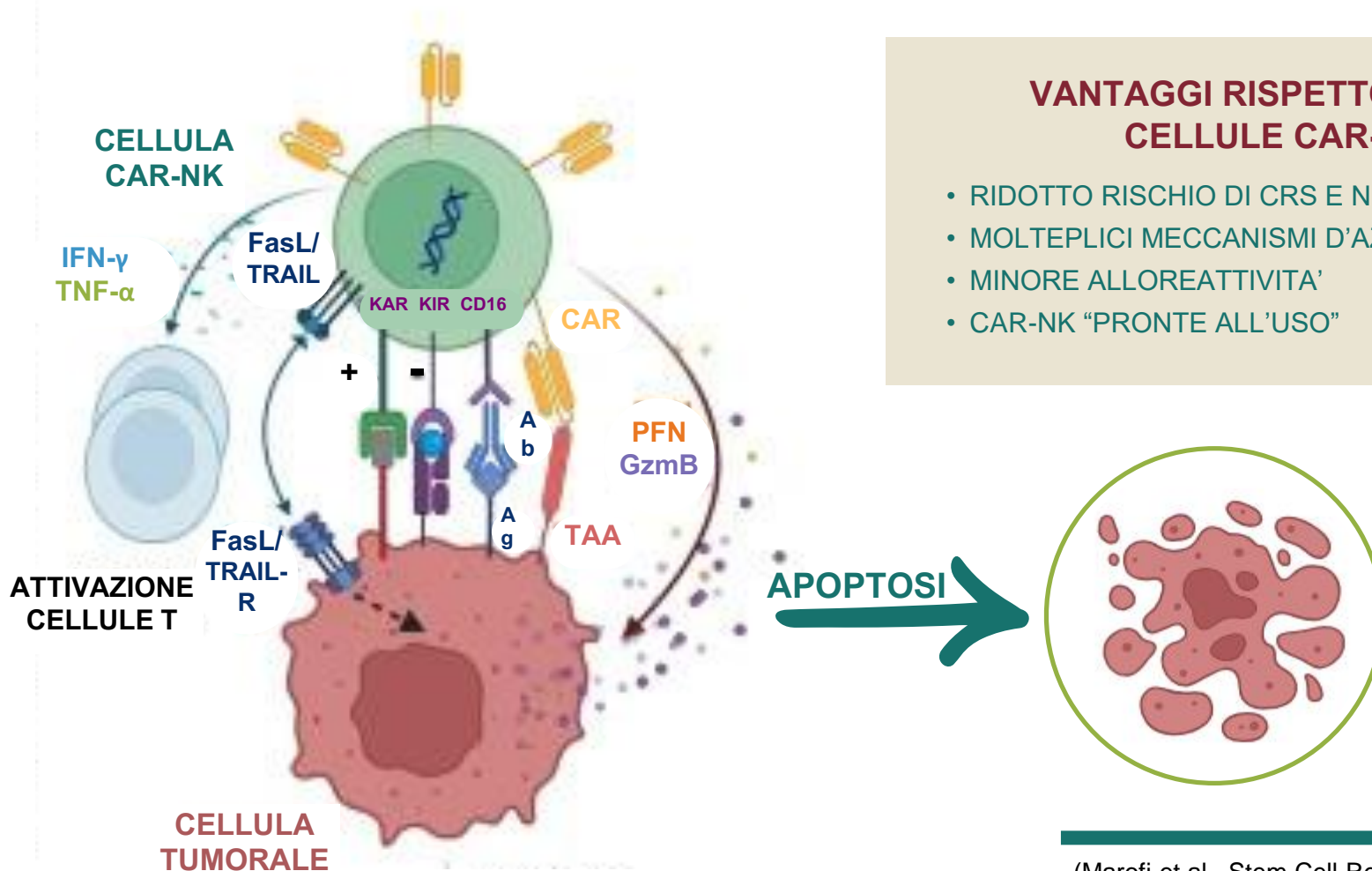
MODIFICA DEI PROFILI
METABOLICI DELLE
CELLULE CAR-T

COMBINAZIONE CON INIBITORI
DEI CHECKPOINT IMMUNITARI

USO DI MODIFICATORI
DEL TME

(Peng et al., Cellular and Molecular Immunology, 2024;
Schubert et al., Annals of Oncology, 2021)

LE CELLULE CAR-NK COME SOLUZIONE ALLE SFIDE DELLE CELLULE CAR-T

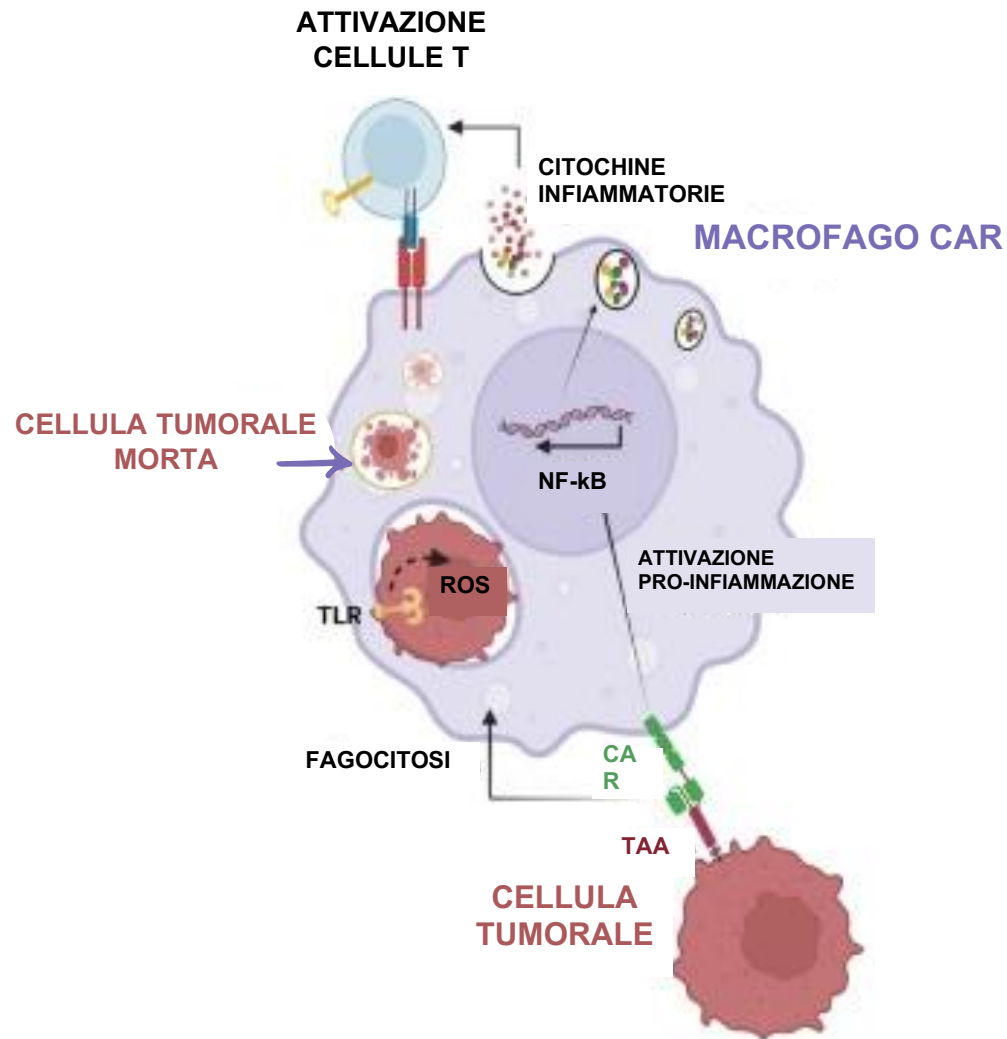


VANTAGGI RISPETTO ALLE CELLULE CAR-T

- RIDOTTO RISCHIO DI CRS E NEUROTOSSICITA'
- MOLTEPLICI MECCANISMI D'AZIONE
- MINORE ALLOREATTIVITA'
- CAR-NK "PRONTE ALL'USO"

(Marofi et al., Stem Cell Research & Therapy, 2021;
W. Li et al., Biomolecules, 2024)

LE CELLULE CAR-M COME SOLUZIONE ALLE SFIDE DELLE CAR-T E CAR-NK

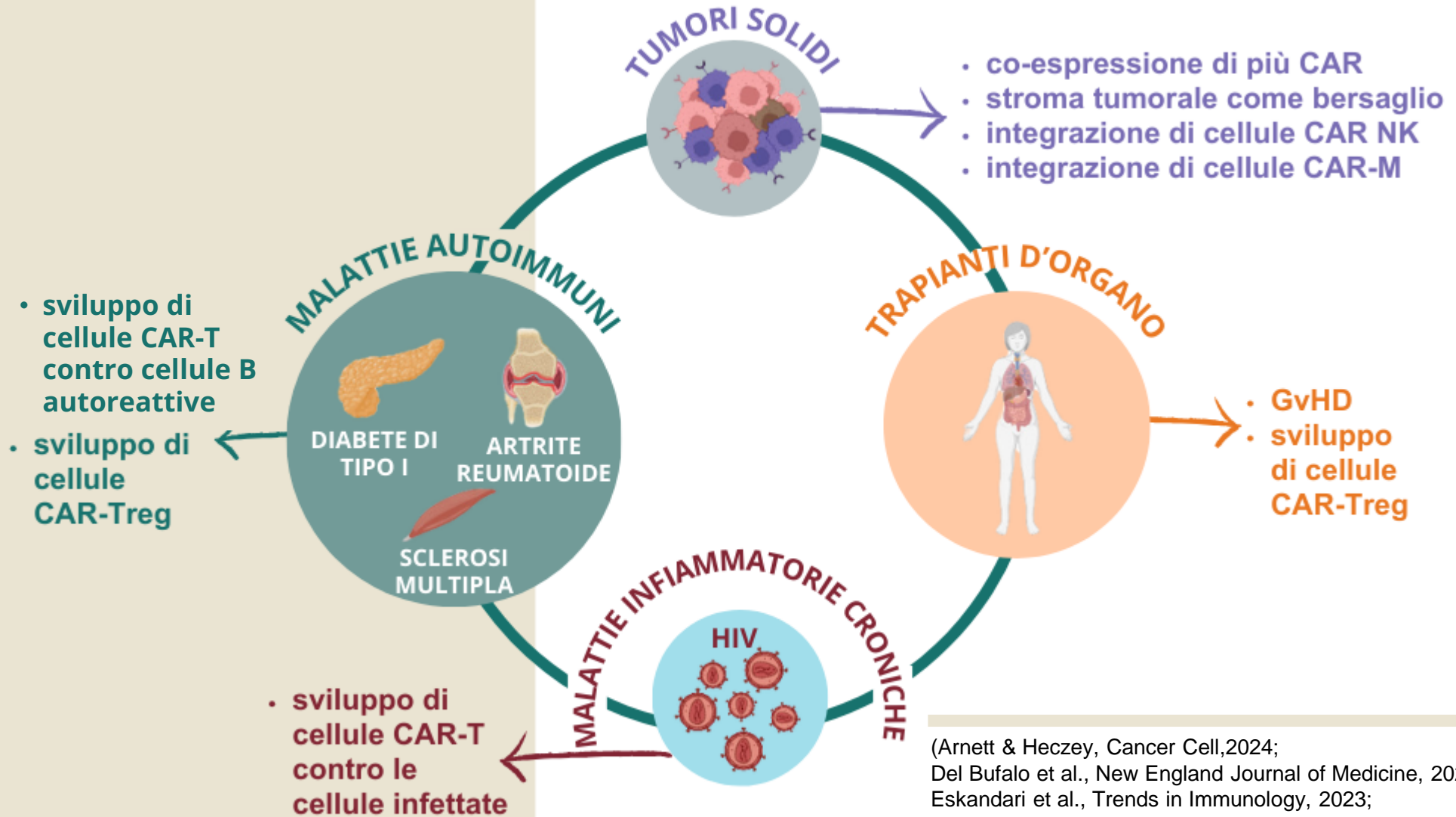


CARATTERISTICHE

- NATURA FAGOCITICA
- COORDINARE LA RISPOSTA IMMUNITARIA
- CAPACITA' DI INFILTRARSI NEL TME
- CAPACITÀ DI RILEVARE L'IP OSSIA E I CAMBIAMENTI NEL PH
- CAPACITÀ DI INTERAGIRE CON I MACROFAGI ASSOCIATI AL TUMORE (TAM)
- PRESENTAZIONE DEGLI ANTIGENI TUMORALI
- MINORE TOSSICITÀ SISTEMICA

(Pan et al., Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 2022;
Lu et al., Biomarker Research, 2024;
Wang et al., EBioMedicine, 2022)

IL FUTURO DELLE CELLULE CAR-T: VERSO NUOVE FRONTIERE TERAPEUTICHE



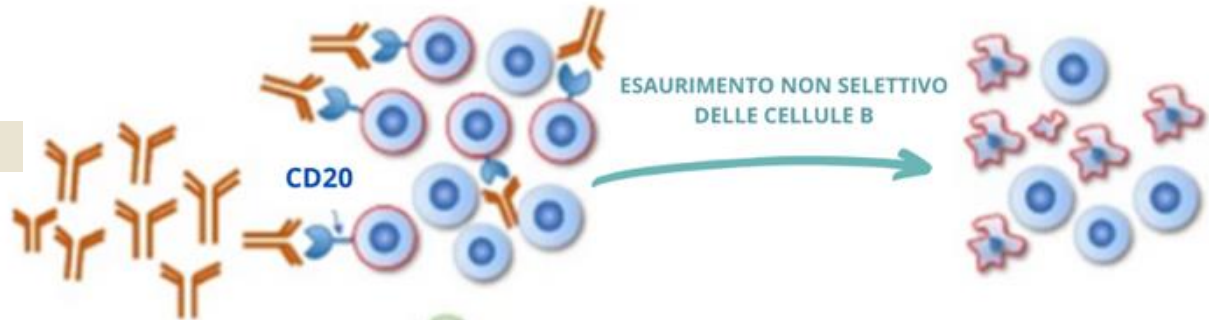
(Arnett & Heczey, Cancer Cell, 2024;
Del Bufalo et al., New England Journal of Medicine, 2023;
Eskandari et al., Trends in Immunology, 2023;
Pecher et al., Molecular Diagnosis & Therapy, 2024;
Qi et al., Frontiers in Immunology, 2020)

RIVOLUZIONARE IL TRATTAMENTO DELLE MALATTIE AUTOIMMUNI

STRATEGIE IMMUNOTERAPICHE PER COLPIRE LE CELLULE B

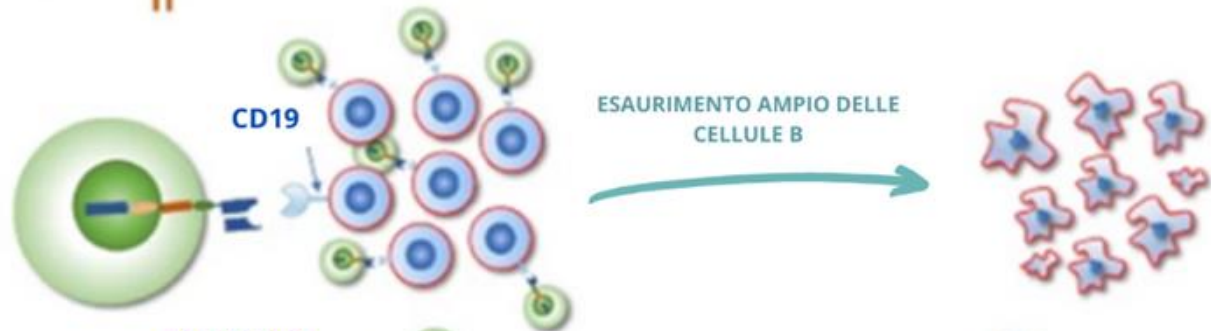
1. ANTICORPI MONOCLONALI

mAb
ANTI-CD20



2. CELLULE CAR-T

CAR-T
ANTI-CD19



3. CELLULE CAAR-T (CHIMERIC AUTOANTIBODY RECEPTOR T CELLS)

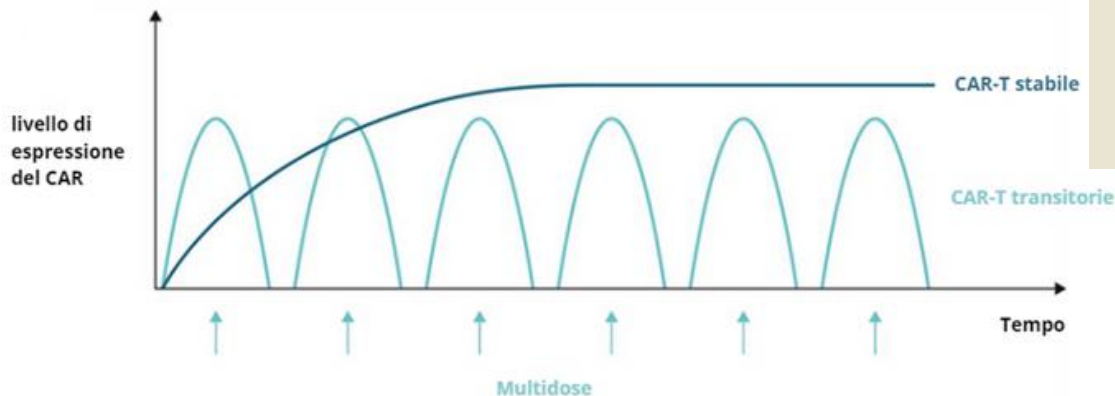
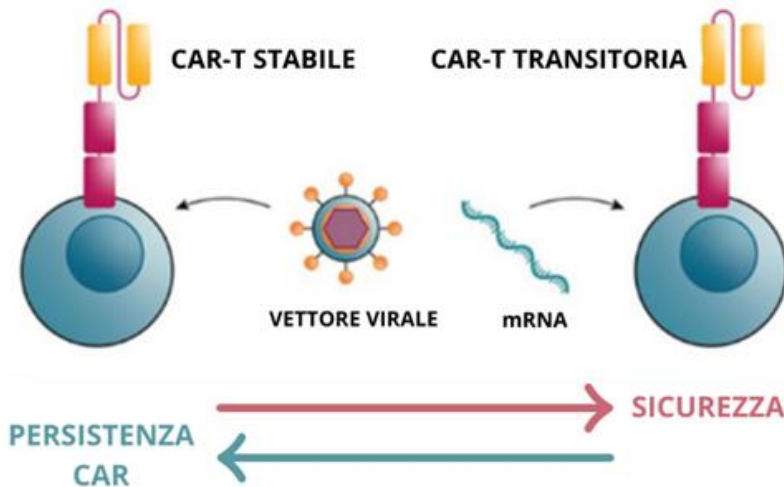
CAR-T
ANTI-MuSk

Musk: Muscle-Specific Kinase



(Konitsiotti et al., Journal of Neurology, 2024;
Blache et al., RMD Open, 2023;
Pecher et al., Molecular Diagnosis & Therapy, 2024)

L'IMPATTO DELLE TECNOLOGIE A mRNA



CARATTERISTICHE DELLE CELLULE CAR-T TRANSITORIE

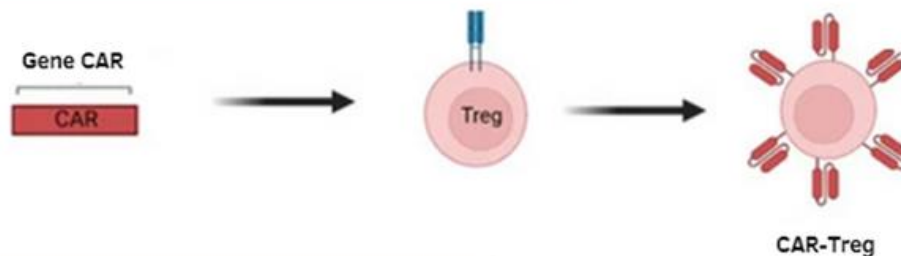
- ESPRESSIONE TEMPORANEA DEL RECETTORE CAR
- TERAPIA CONTROLLATA E REVERSIBILE
- RIDUZIONE DEL RISCHIO DI EFFETTI COLLATERALI A LUNGO TERMINE
- RIPETUTE SOMMINISTRAZIONI PER MANTENERE L'EFFICACIA

(Blache et al., RMD Open, 2023;
Granit et al., The Lancet Neurology, 2023)

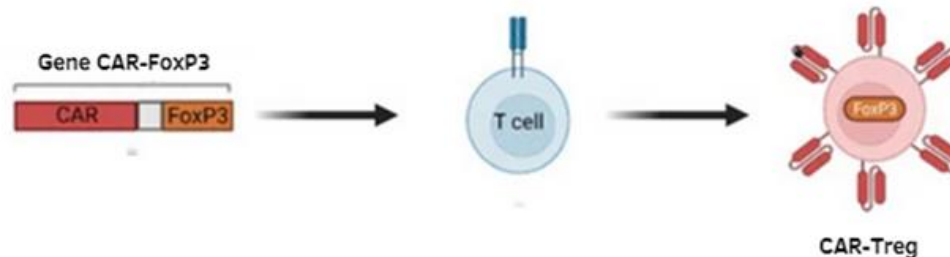
LE CELLULE CAR-Treg PER LE MALATTIE AUTOIMMUNI E IL RIGETTO DI TRAPIANTI

ORIGINE DELLE CELLULE CAR-Treg

INGEGNERIZZAZIONE CAR-Treg DA CELLULE Treg



INGEGNERIZZAZIONE CAR-Treg DA CELLULE T



- **TOLLERANZA IMMUNITARIA MIRATA E SPECIFICA**
- **PROPRIETA' IMMUNOMODULATRICI**
- **APPLICAZIONE TERAPEUTICHE:**
 - MALATTIE AUTOIMMUNI
 - RIGETTO D'ORGANO E MALATTIA DEL TRAPIANTO CONTRO L'OSPITE (GVHD)
- **LIMITAZIONI:**
 - NUMERO LIMITATO DI CELLULE IMMUNITARIE
 - STABILITA' NELL'ORGANISMO
 - EFFETTI COLATERALI SIMILI AI FARMACI IMMUNOSOPPRESSORI

(Arjomandnejad et al., Biomedicines, 2022
Eskandari et al., Trends in Immunology, 2023;
Proics et al., Gene Therapy, 2022)

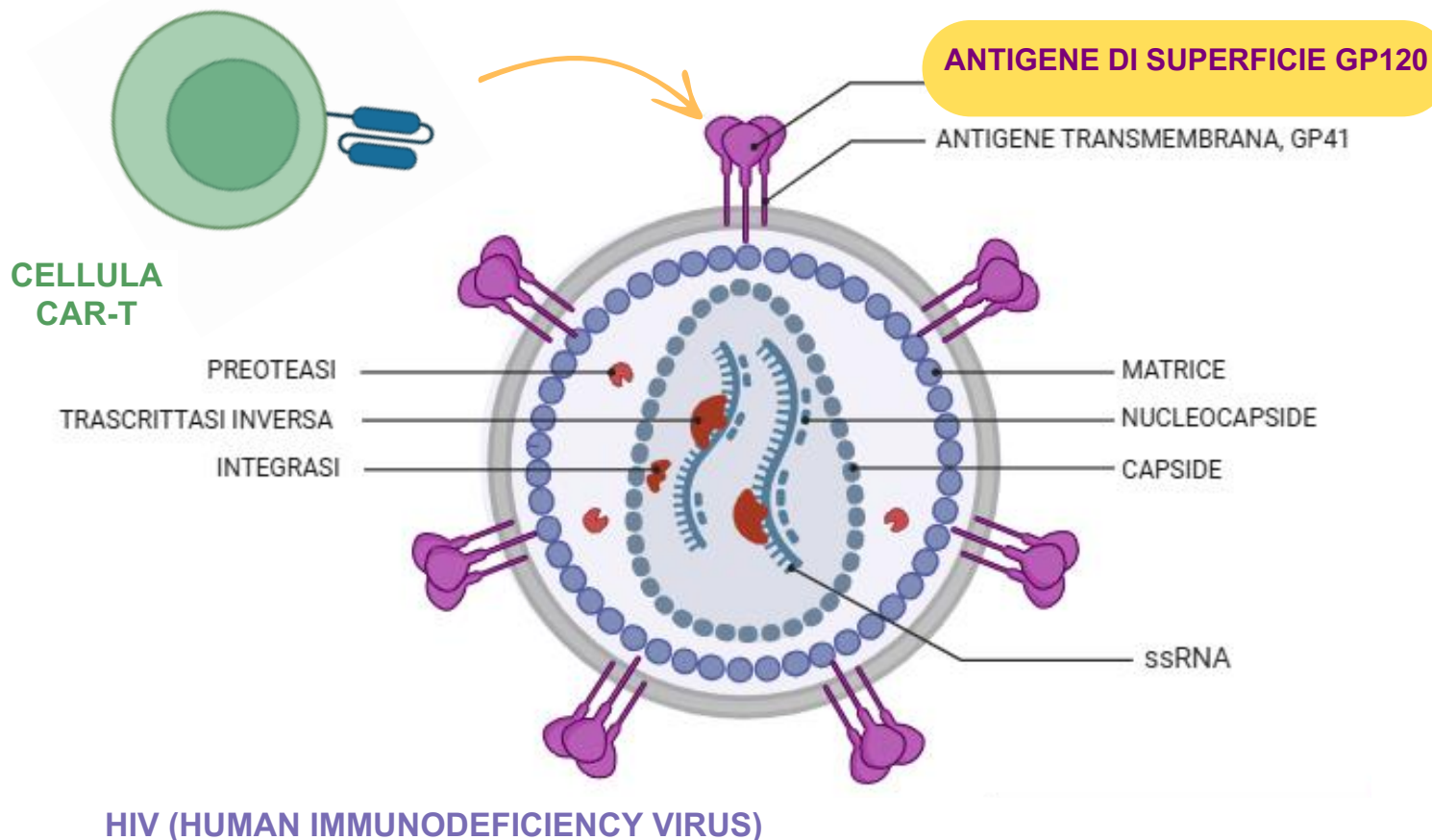
CELLULE CAR-T E INFEZIONI CRONICHE: NUOVE SPERANZE NELLA LOTTA CONTRO L'HIV

VANTAGGI

- SUPERARE I MECCANISMI DI EVASIONE VIRALE DELL'HIV;
- STRATEGIE INNOVATIVE: CAR BISPECIFICI

LIMITI

- SERBATOI VIRALE LATENTE
- ESPANSIONE E PERSISTENZA DELLE CELLULE CAR-T
- SUSCETTIBILITÀ ALL'INFEZIONE



(Ghanem et al., Cytotherapy, 2018;
Qi et al., Frontiers in Immunology, 2020)

● ● ● ● ●

GRAZIE A TUTTI

● ● ● ● ●
