

Perché le cellule buone diventano cattive

IL LAVORO DI STEFANO CASOLA
CHIARISCE LE ORIGINI DEI LINFOMI A CELLULE B

Stefano Casola Ph.D. | Awarded 2006

A Giovanni Armenise-Harvard Foundation Laboratory

FIRC Institute of Molecular Oncology, European Institute of Oncology (IFOM-IEO), Milan

stefano.casola@ifom-ieo-campus.it

\ di Courtney Humphries

\ Autore Scientifico, Harvard Medical School

Senza il nostro sistema immunitario, anche le più comuni attività quotidiane sarebbero piene di pericoli. Ma sebbene, in costante lotta per salvare il corpo dalle infezioni ed, in genere, dalle malattie, le cellule immunitarie possono tuttavia ritorcersi contro di noi. L'accumularsi di mutazioni genetiche da parte delle cellule immunitarie può portare a una classe di tumori detti linfomi, che sono causa di più della metà dei tumori del sangue. Stefano Casola studia i meccanismi molecolari attraverso i quali queste cellule, di solito protettive, possono diventare cancerose.

Dopo la laurea e il dottorato di ricerca presso l'Università di Napoli, Casola si è proposto di sviluppare dei modelli di linfoma nel topo, capaci di riprodurre in maniera più fedele le controparti umane di quelli attualmente esistenti. Ma anziché entrare a far parte di un laboratorio di ricerca focalizzato sullo studio del cancro, ha preferito andare a lavorare nel rinomato laboratorio di immunologia di Klaus Rajewsky, prima in Germania, all'Università di Colonia, e poi alla Harvard Medical School, per impadronirsi delle più avanzate tecniche di manipolazione genetica che lì si eseguivano. Casola riteneva che queste tecniche lo avrebbero aiutato a creare modelli più sofisticati di cancro nei topi.

Mentre era lì, tuttavia, l'interesse di Casola sul sistema immunitario crebbe al punto che i suoi studi attuali si concentrano sull'intersezione fra l'immunologia e il cancro. Dopo aver ricevuto il Career Development Award nel 2006, Casola ha avviato il proprio laboratorio presso l'IFOM, Fondazione Istituto FIRC di Oncologia Molecolare di Milano. Nel suo laboratorio ci si avvale di tecniche di manipolazione genetica intente a riprodurre la patologia umana usando modelli murini. "Come medico," dice Casola, "la mia scienza è finalizzata alla comprensione della patologia umana. Il traguardo finale di questo progetto è quello di sviluppare modelli di linfoma nel topo e quindi di intervenire su essi allo scopo di individuare nuovi target terapeutici."

Casola introduce nei topi specifiche alterazioni genetiche frequentemente osservate nei linfomi a cellule B umani, per poi studiare come una particolare mutazione genetica partecipi alla patogenesi del tumore. "L'evoluzione di una malattia è qualcosa che si può agevolmente monitorare nel modello murino," dice Casola. E visto che i topi vivono in media fino a tre anni, è più facile studiare la progressione della malattia, ed eventualmente intervenire con delle terapie, di quanto non lo sia con gli esseri umani.

Casola introduce in cellule staminali embrionali di topo una mutazione genetica di particolare interesse per studiarne l'effetto sulla patogenesi tumorale. Quando alcune delle cellule staminali geneticamente modificate vengono inoculate in un embrione ai primi stadi dello sviluppo, esse sono incorporate nell'organismo che va formandosi come se fossero proprie. La trasmissione della mutazione alla progenie di questo animale darà origine ad animali transgenici recanti la mutazione genetica di interesse in tutti i tessuti ed organi. Tuttavia, il gruppo di Casola usa anche una tecnica di manipolazione genetica mirata, che fa sì che la mutazione diventi attiva soltanto a uno stadio più avanzato della vita del topo e soltanto in una specifica popolazione di cellule. Questa tecnica permette al suo gruppo di ricerca di avere un'idea precisa del ruolo svolto dalla mutazione in un tipo di cellula specifico (nel caso specifico il linfocita B) nell'animale adulto. È complicato compiere manipolazioni genetiche del genere sui mammiferi; il supporto finanziario della Armenise-Harvard Foundation, dice Casola, ha contribuito ad allestire un laboratorio indipendente, completo di tutti gli strumenti necessari alla messa in opera di tali tecniche.

L'attenzione di Casola si focalizza sui linfociti B, cellule di primaria importanza per il sistema immunitario, che hanno la funzione di produrre anticorpi intesi a neutralizzare agenti patogeni inclusi batteri e virus; ma le cellule B sono anche responsabili della maggior parte dei linfomi. Al centro della ricerca di Casola c'è il recettore immunoglobulinico (detto anche B-cell receptor), una proteina espressa sulla superficie dei linfociti B, che riconosce in maniera specifica antigeni di origine batterica e/o virale, permettendo alla cellula di riconoscerli e di combatterli. Il lavoro nel laboratorio di Rajewsky ha dimostrato che rimuovere il recettore da cellule B sane provoca la perdita di funzione delle cellule stesse e di conseguenza la loro morte.

Casola sta attualmente sperimentando se la funzione vitale del recettore immunoglobulinico può essere estesa anche ai tumori delle cellule B, ovvero se muore anche il tumore una volta bloccata l'attività del recettore nella cellula B maligna. "Vogliamo capire perché, che tipo di segnale fornisce il recettore della cellula B a un tumore per garantirgli la sopravvivenza," dice Casola. Visto che è un possibile tallone d'Achille delle cellule linfomatose, aggiunge, "questa proteina potrebbe essere un possibile obiettivo terapeutico per il trattamento dei linfomi."

Why good cells turn bad

STEFANO CASOLA'S WORK UNRAVELS THE ORIGINS OF B CELL LYMPHOMAS

Stefano Casola Ph.D. | Awarded 2006

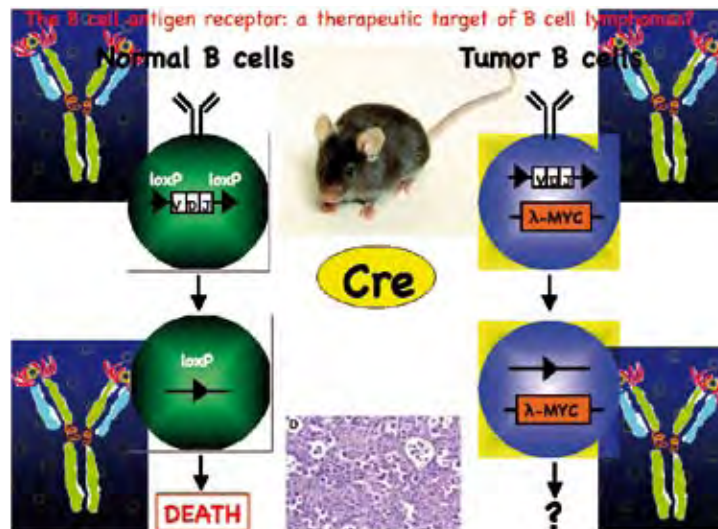
A Giovanni Armenise-Harvard Foundation Laboratory

FIRC Institute of Molecular Oncology, European Institute of Oncology (IFOM-IEO), Milan

stefano.casola@ifom-ieo-campus.it

\ by Courtney Humphries

\ Science Writer, Harvard Medical School



Without our immune systems, even the most common daily activities would be fraught with danger. But though immune cells are constantly battling to save the body from infection and disease, these cellular protectors can also turn against us. Genetic changes in immune cells can lead to a class of cancers called lymphomas, which cause more than half of blood cancers. Stefano Casola studies the ways in which these normally protective cells can become cancerous.

After earning an MD and PhD from the University of Naples, Casola wanted to develop better mouse models of cancer, which often fail to replicate human disease well enough to produce reliable discoveries. But instead of joining a lab devoted to cancer, he chose to join Klaus Rajewsky's renowned immunology lab first at the University of Cologne, Germany and later at Harvard Medical School, in order to learn the cutting-edge genetics techniques being performed there. These techniques, Casola believed, would help him create more sophisticated models of cancer in mice.

While there, however, Casola became increasingly interested in the immune system, and now focuses on the intersection of immunology and cancer. As a recipient of a Career Development Award in 2006, Casola established his own laboratory at the IFOM Institute of Molecular Oncology in Milan. His own lab uses genetic techniques in order to replicate human disease in mice. "As a medical doctor, all my science is linked to a human disease," he said. "The final goal of the project is to develop mouse models of lymphoma and to interfere with those diseases in order to find new therapeutic targets."

Casola engineers mice to carry specific genetic alterations linked to lymphoma in humans, to then study how that particular genetic change affects the health of the immune system. "The evolution of a disease is something you can easily monitor in a mouse," he said. And because mice normally live up to three years, it is much easier to study disease progression—and attempt to interfere with therapies—than it is in humans.

In order to create such precise genetic differences, Casola engineers mouse embryonic stem cells to carry a particular genetic mutation of interest. When a small number of these stem cells is injected into an embryo early in its development, the cells will be incorporated into the developing animal as if they were its own. Ultimately, some of the offspring of the animal will carry the mutation in all their cells, giving rise to transgenic animals with the genetic mutation of interest. However, Casola's team also uses a gene targeting technique that causes the mutation to become active only later in the life of the mouse, and only in a specific population of cells. This technique allows his team to get a precise picture of the mutation's role in a specific cell type in adult animals. These techniques are complicated to perform in mammals; the financial support from the Armenise-Harvard Foundation, he said, contributed to set up an independent lab complete with the instruments needed to perform the technique.

Casola focuses on B cells, one of the primary cells of the immune system that are responsible for generating antibodies against foreign invaders; B cells are also responsible for the majority of lymphomas. At the heart of his research is the B cell receptor, a protein that is expressed on the surface of B cells and binds to bacteria and virus antigens, allowing the cell to recognize and thus neutralize them. Work in Rajewsky's lab had shown that removing the B cell receptor from healthy B cells would cause these cells to lose function and ultimately die off. Casola is currently testing whether the same can also be true for B cell tumors – when the B cell receptor is shut down in these cells, the tumors die. "We want to understand why, what type of signal the B cell receptor transmits to a tumor to let it survive," Casola said. Because it serves as an Achilles heel for tumor cells, he added, "this protein could be a potential therapeutic target for the treatment of disease."