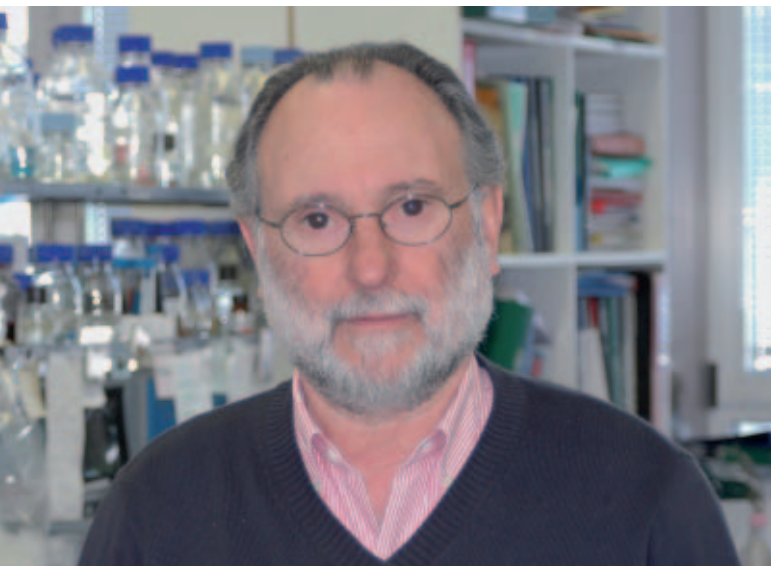


Al via la sperimentazione del primo vaccino anti-cancro tutto italiano, frutto della collaborazione tra l'ICGEB e il Dipartimento di Oncologia dei Trapianti dell'Università di Pisa.

Scienze & dintorni

LINFOMA: UN VACCINO CHE CURI

Curare i linfomi e prevenirne la ricomparsa. È questa la prospettiva alla quale lavorano i ricercatori che hanno messo a punto il vaccino terapeutico progettato e sviluppato nel Laboratorio di Immunologia Molecolare del Centro Internazio-



Oscar Burrone

nale di Ingegneria Genetica e Biotecnologia (ICGEB) all'interno dell'AREA Science Park. Non è un vaccino preventivo, come la maggior parte di quelli presenti in commercio, ma curativo, ossia va somministrato ai pazienti già colpiti dalla malattia. Dopo anni di ricerche in laboratorio e l'approvazione dell'Istituto Superiore di Sanità, il vaccino, messo a punto dal team del professor Oscar Burrone in collaborazione con il Dipartimento di Oncologia dei Trapianti dell'Università di Pisa, sta per approdare alla fase della sperimentazione clinica sui pazienti. Si tratta di una tappa che durerà complessivamente tre anni, molto importante per la comunità scientifica italiana poiché è il primo vaccino anti-tumorale a DNA, sviluppato e testato interamente in Italia.

Il vaccino terapeutico nasce per combattere il linfoma Non-Hodgkins, che colpisce una particolare classe di globuli bianchi, i cosiddetti "linfociti B", il cui compito è reagire in modo specifico nei confronti di qualsiasi agente estraneo al nostro organismo (antigene). Ogni linfocita B possiede sulla membrana una proteina, chiamata immunoglobulina, in grado di riconoscere uno solo dei tantissimi antigeni che potrebbero penetrare nell'organismo e, quando entra in contatto con l'antigene in questione, attiva la risposta immunitaria, producendo anticorpi in grande quantità. Ciò avviene per ogni linfocita: linfociti diversi hanno immunoglobuline diverse.

"Nell'insorgenza del linfoma Non-Hodgkin tutte le cellule tumo-

Science & Surroundings

Lymphoma: a therapeutic vaccine

The trials on the first anti-cancer vaccine fully "made in Italy", resulting from the cooperation between ICGEB and the Department of Oncology of Transplants of the University of Pisa, have started.

Treating lymphomas and preventing relapses. This is the goal of the researchers who prepared the therapeutic vaccine designed and developed by the Molecular Immunology Laboratory at the International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology (ICGEB) in the AREA Science Park. This is not a preventive

vaccine like most of those currently available. It is a therapeutic vaccine to be administered to patients already affected by the disease. After many years of laboratory research and approval by the Higher Institute of Health, the vaccine prepared by the team headed by professor Oscar Burrone in cooperation with the Department of Oncology of Transplants of the University of Pisa, is proceeding to clinical trials on human subjects. This step will globally take three years and will be very important for the Italian scientific community as a whole because this is the first DNA-based anti-cancer vaccine fully de-

veloped and tested in Italy.

This therapeutic vaccine is designed to fight Non-Hodgkin's lymphomas, which affect a special group of white cells, the so-called "B lymphocytes", whose task is specifically to attack any endogenous agents (antigens). Each B lymphocyte has a protein on its membrane - called immunoglobulin - that can detect only one of the many antigens that can penetrate the body. When it encounters such an antigen, it activates the immune response and produces a very large amount of antibodies. This occurs for each lymphocyte: different lymphocytes have different immunoglobulins.

"With reference to Non-Hodgkin's lymphomas, all tumour cells derive from a single B lymphocyte that "goes mad" and reproduces itself in an uncontrolled manner," explains professor Burrone. The vaccine must spe-

I COSTI DEL PROGETTO

I costi di produzione di un vaccino personalizzato possono essere comunque contenuti nei limiti di spesa affrontati oggi per i moderni chemioimmunoterapici e sono di gran lunga inferiori ai costi richiesti per l'esecuzione di autotrapianti o allotrapianti di cellule staminali (alternative per le quali si rendono necessari, tra l'altro, ricoveri in strutture ospedaliere spesso di durata superiore al mese).

L'intero progetto ha un costo complessivo di circa 600.000 euro e trovare tutti i fondi necessari per partire con la sperimentazione si è rivelata impresa tutt'altro che semplice.

La vaccinazione su una scala più ampia, che coinvolga un numero di pazienti sempre maggiore, prevista entro i prossimi tre anni, necessita, inoltre, della creazione di un'unità a essa esclusivamente dedicata, sia a Pisa sia all'interno dell'ICGEB, dove è prevista l'apertura di un laboratorio specifico ad atmosfera protetta per una produzione certificata e controllata del vaccino.

COSTS OF THE PROJECT

The costs for producing a customised vaccine can remain within the expenditure range of modern chemotherapeutic drugs and are much lower than those required for autotransplantation or allotransplantation of stem cells (these options also require hospitalisation, often longer than one month).

The whole project has a global cost of about 600,000 Euros and raising the funds to start trials was not at all easy.

Furthermore, larger-scale vaccination involving an increasingly large number of patients, as provided for over the next three years, also implies that a dedicated unit is to be set up both in Pisa and at the ICGEB, where a special laboratory under a protected atmosphere will be opened for certified and controlled vaccine production.

rali hanno origine da un singolo linfocita B, che "impazzendo" si riproduce senza controllo – spiega il professor Burrone. Il vaccino, quindi, deve avere come suo specifico bersaglio l'immunoglobulina accoppiata a quel linfocita B, inducendo, caso per caso, paziente per paziente, una risposta immunitaria specifica contro la sola immunoglobulina tumorale". I pazienti verranno sottoposti a un prelievo istologico di cellule tumorali per individuare quale tipo di immunoglobulina è coinvolta e, quindi, identificare il gene che la codifica. A questo punto sarà possibile riprodurre tale gene in laboratorio e creare il vaccino a DNA, iniettabile sotto la cute con una speciale pistola ad aria compressa. Le "cartucce - vaccino", costituite da microparticelle di oro rivestite con il materiale genetico prodotto dall'ICGEB, verranno sparate all'interno delle cellule dell'epidermide e da lì inizieranno a stimolare la reazione immunitaria anti-tumorale.

"Perché la terapia abbia successo ogni vaccino deve essere fatto

cifically target the immunoglobulin associated with that B lymphocyte, thus entailing on a case per case and patient per patient basis a specific immune response only against the tumour immunoglobulin." A histological sample of tumour cells will be collected from patients in order to identify the type of immunoglobulin involved and the gene that codifies for it. At that point, the gene will be reproduced in the laboratory and the DNA-based vaccine will be created and injected subcutaneously with a special compressed air gun. These "vaccine cartridges" made of gold microparticles coated with genetic material produced by ICGEB will be shot into epidermal cells from where they will start to stimulate the anti-cancer immune reaction.

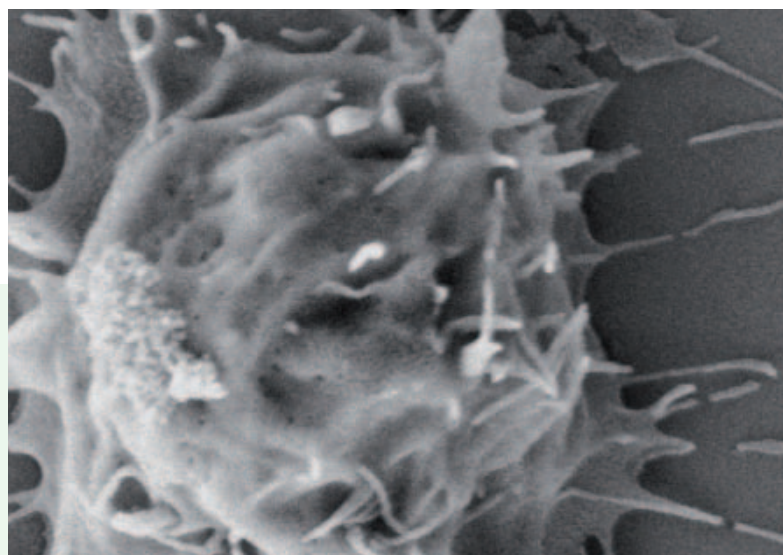
"For the treatment to be successful, each vaccine must be tailored

according to the patient," underlines Burrone. In this way, everyone will be administered a highly customised treatment. Various experiments on animal models performed over many years of research in our laboratory have given very promising results. Now we have great expectations from clinical trials."

The close cooperation with the Division of Haematology of the Department of Oncology of Transplants and New Technologies in Medicine at the University of Pisa, S. Caterina di Pisa Hospital, headed by professor Mario Petrini, is crucial for the success of this project. Professor Petrini is the

su misura per ogni singolo paziente – sottolinea Burrone. In questo modo ognuno potrà godere di una cura altamente personalizzata. L'ampia sperimentazione su modelli animali condotta in tanti anni di ricerca nel nostro laboratorio ha dato risultati molto promettenti. Ora nutriamo grandi aspettative sulla sperimentazione clinica".

Essenziale per la riuscita del progetto la stretta collaborazione con la Divisione di Ematologia del Dipartimento di Oncologia



clinical trial manager. After following the long procedure for approval by the Higher Institute of Health, by the end of the year, he will recruit the patients to whom the anti-cancer vaccine will be administered and will monitor their clinical evolution with his team.

"At the beginning, only twelve patients will be recruited amongst those treated by our Department" says professor Petrini. According to the trial protocol, patients must

IL LINFOMA NON-HODGKIN

I linfomi sono una famiglia di tumori maligni del sistema linfatico. Sono la terza più frequente neoplasia a livello mondiale e la quinta causa di morte per cancro.

I linfomi sono convenzionalmente suddivisi in due grandi categorie:

- il linfoma di Hodgkin
- i linfomi Non-Hodgkin, a loro volta suddivisibili in diversi sottotipi, in base anche al tipo di linfocita colpito.

La maggior parte è del tipo Non-Hodgkin, mentre soltanto un caso su 5 (pari al 20%) è un linfoma di Hodgkin. Inoltre, tra quelli "non Hodgkin", i linfomi che coinvolgono i "linfociti B" sono i più comuni.

Le stime in Italia per i linfomi Non-Hodgkin indicano un totale di circa 5.500 nuovi casi diagnosticati ogni anno fra i maschi e di circa 4.500 fra le femmine con una mortalità di circa il 50%. Il rischio di avere una diagnosi di linfoma Non-Hodgkin nel corso della vita (fra 0 e 74 anni) è di 14,4‰ fra i maschi e di circa 10,6‰ fra le femmine, mentre il rischio di morirne è di 5,3‰ fra i maschi e 3,5‰ fra le femmine. I linfomi di tipo mantellare e follicolare oggetto della sperimentazione rappresentano tra il 30-40 % di tutti i linfomi Non-Hodgkin.

NON-HODGKIN'S LYMPHOMA

Lymphomas are a family of malignant tumours affecting the lymphatic system. They are the third most frequent neoplasm worldwide and the fifth cause of death for cancer.

Lymphomas are conventionally divided into two broad categories:

- *Hodgkin's lymphomas*
- *Non-Hodgkin's lymphomas, which in turn can be divided into various subcategories also according to the type of lymphocyte involved.*

Most lymphomas belong to the Non-Hodgkin's category, whereas only one case out of 5 (i.e. 20%) is a Hodgkin's lymphoma. Furthermore, amongst "non Hodgkin's" lymphomas, those affecting "B lymphocytes" are the most frequent.

In Italy, it is estimated that every year Non-Hodgkin's lymphomas globally amount to about 5,500 new cases diagnosed for males and about 4,500 for females with a mortality of about 50%. The risk of being diagnosed with Non-Hodgkin's lymphoma during a lifetime (0 to 74 years) is 14.4‰ for males and about 10.6‰ for females, whereas the risk of dying is 5.3‰ for males and 3.5‰ for females. The follicular and marginal zone lymphomas selected for clinical trials amount to 30-40% of all Non-Hodgkin's lymphomas.

dei Trapianti e Nuove Tecnologie in Medicina dell'Università di Pisa presso l'Ospedale S. Caterina di Pisa, diretta dal professor Mario Petrini. E' lui il responsabile clinico della sperimentazione che, dopo aver seguito il lungo iter per l'approvazione da parte dell'Istituto Superiore di Sanità, entro la fine dell'anno selezionerà i pazienti a cui somministrare la vaccinazione anti-tumorale, monitorandone poi con la sua équipe l'evoluzione clinica.

"Inizialmente verranno coinvolti solo dodici pazienti scelti tra quelli in cura presso il nostro Dipartimento – spiega Petrini. Il protocollo dell'esperimento prevede, infatti, che i malati abbiano certe caratteristiche precise e che, una volta identificati, dopo il prelievo vengano sottoposti alle consuete sedute di chemioterapia prescritte per questo tipo di tumore. Il vaccino verrà loro somministrato solo quando riscontremo il pieno recupero della loro efficienza immunitaria, quindi circa sei mesi più tardi". Il vaccino, andando a stimolare la reazione immunitaria anti-tumorale,

dovrebbe colpire le cellule tumorali residue e prevenire un'eventuale ricaduta, frequente nei linfomi. I risultati che emergeranno da questa prima fase di sperimentazione clinica sull'uomo saranno importantissimi per poter valutare l'efficacia di questo tipo di vaccinazione e considerarne l'utilizzo anche contro altri tumori, ad esempio quello alla mammella.

Monica Rio

show very precise characteristics. Following identification and histological sample collection, they will undergo the customary chemotherapy sessions prescribed for this type of cancer. The vaccine will only be administered when we observe the full recovery of immune efficiency, which means about six months later." The vaccine will stimulate the anti-cancer immune reaction. It should then hit residual tumour cells and prevent relapses, which are frequent in case

of lymphomas. The results achieved during this first stage of clinical trials on human subjects will be very important in order to assess the effectiveness of this kind of vaccination and consider its use also against other types of tumour diseases such as breast cancer.

Riferimento / Contact

Oscar Burrone
ICGEB
tel. + 39 040 3757314
burrone@icgeb.org
www.icgeb.trieste.it