



UNIVERSITÀ  
DI SIENA  
1240

DIPARTIMENTO DI  
SCIENZE  
DELLA VITA  
— DSV

Dottorato di Ricerca in Scienze della Vita -Life Sciences

## SYNTACT-HL

*Valutazione della funzionalità dei linfociti T CD8 e CD4 citotossici nel microambiente del linfoma di Hodgkin: ruolo della Sinapsi immunologica e dei checkpoint immunitari*

*Functional evaluation of cytotoxic CD8 and CD4 T cells in the Hodgkin lymphoma microenvironment: the role of the immunological synapse and immune checkpoints*

Borsa finanziata- Regione Toscana (Pegaso)-tematica vincolata

**Contact Person:** Prof.ssa Laura Patrussi

[laura.patrussi@unisi.it](mailto:laura.patrussi@unisi.it)

### Abstract italiano

Il linfoma di Hodgkin classico (cHL) è caratterizzato da una rara popolazione di cellule tumorali di Reed-Sternberg (HRS) immerse in un microambiente immunitario complesso, dominato da linfociti T. Nonostante l'abbondante infiltrato, le cellule tumorali riescono a sfuggire alla sorveglianza immunitaria, principalmente attraverso l'iperespressione dei ligandi del checkpoint PD-1, spesso causata dall'amplificazione della regione cromosomica 9p24.1. Un elemento cruciale per la risposta antitumorale è la formazione della sinapsi immunologica (IS), una struttura organizzata necessaria ai linfociti T per esercitare la loro attività citotossica. Tuttavia, i meccanismi molecolari attraverso cui il microambiente del cHL interferisce con la IS rimangono poco chiari. Il progetto SYNTACT-HL si propone di analizzare le interazioni tra linfociti T e cellule di Hodgkin, caratterizzando l'organizzazione della IS e valutando l'impatto dell'asse PD-1/PD-L1 sulla funzionalità cellulare. Attraverso l'uso di linee cellulari di linfoma, microscopia confocale ad alta risoluzione, analisi trascrittomica e sequenziamento genomico, lo studio mira a identificare i determinanti molecolari che limitano l'efficacia



delle immunoterapie. I risultati ottenuti forniranno conoscenze fondamentali per potenziare le immunoterapie cellulari, come le cellule CAR-T anti-CD30, migliorando le prospettive di cura per i pazienti recidivati o refrattari.

### **Abstract in inglese**

Classic Hodgkin Lymphoma (cHL) is characterized by rare Reed-Sternberg (HRS) cells residing within a complex immune microenvironment predominantly composed of T lymphocytes. Despite the massive immune infiltrate, tumor cells evade surveillance, primarily through the overexpression of PD-1 ligands, frequently driven by 9p24.1 chromosomal amplification. A key requirement for an effective anti-tumor response is the assembly of the immunological synapse (IS), a specialized structure essential for T-cell-mediated cytotoxicity. However, the molecular mechanisms by which the cHL microenvironment impairs IS formation are still poorly understood. The SYNTACT-HL project aims to investigate the interaction between T cells and Hodgkin cells, focusing on the characterization of IS organization and the impact of the PD-1/PD-L1 axis on cellular function. By employing lymphoma cell lines, high-resolution confocal microscopy, transcriptomics, and genomic sequencing, the study seeks to identify the molecular determinants that limit immunotherapy efficacy. These findings will provide critical insights for enhancing cellular immunotherapies, such as anti-CD30 CAR-T cells, ultimately improving clinical outcomes for relapsed or refractory patients