

Nuove cure anticancerogene, un fume in piena

Forse lo sviluppo dell'immunoterapia - Via libera accelerato per molti farmaci

Il 16 giugno Forum della Fondazione IBSA a Lugano con esperti internazionali

Dopo molti anni di fallimenti, l'immunoterapia dei tumori (un settore nuovo e molto promettente nella cura del cancro, che si affianca alla «classica» chemio e radioterapia) è letteralmente esplosa. Non passa mese senza che la Food and Drug Administration (in sigla, FDA, l'ente che regola la commercializzazione dei farmaci negli Stati Uniti) o le autorità europee, emettano nuove autorizzazioni per anticorpi monoclonali o altre cure immunologiche, come le cosiddette CAR-T cells, capaci di potenziare il naturale sistema difensivo dell'organismo al fine di combattere con maggiore efficacia contro le cellule cancerose (in questo consiste l'immunoterapia). È molte di queste autorizzazioni sono «fast track», cioè con procedura accelerata, perché i farmaci si mostrano chiaramente efficaci e non richiedono i normali tempi lunghi per la via libera. Su questi temi la Fondazione IBSA organizza un incontro pubblico (in «forum») a Lugano, il 16 giugno nell'Auditorium dell'USI, in via Giuseppe Buffi 13, alle 14.15. Parteciperanno quattro esperti internazionali di grande valore: Bruno Amati, Federico Caligaris Cappio, Guido Kroemer e Ronald Levy, di cui trovate le interviste in questa pagina. Il forum con ingresso libero (bisogna solo registrarsi all'indirizzo www.fondazioneibsa.org), si intitola «Basic mechanisms of cancer immunotherapy» ed è organizzato all'interno del Congresso internazionale sui linfomi maligni, che si svolgerà al Palazzo dei congressi di Lugano dal 14 al 17 giugno.

PAGINA DI PALLO ROSSI CASTELLI

L'INTERVISTA ■ ANDREA ALIMONTI

Così avviene una smascherata i trucchi usati dal tumore

«Quello dell'immunoterapia è ormai un fiume in piena», dice Andrea Alimonti, direttore del laboratorio di oncologia molecolare dell'Istituto Oncologico di Bellinzona e professore di Oncologia presso l'USI. «Anche per gli anticorpi i tempi di sviluppo si stanno riducendo, ma in questo caso mi sento prudente, ma in questo caso mi sento di dire che siamo davvero fronte a una svolta nella battaglia contro i tumori, anche se moltissimo lavoro resta ancora da fare, perché questi farmaci non funzionano su tutti i pazienti». Alimonti è l'organizzatore, insieme a Franco Caligaris Cappelletti, del Forum della Fondazione IBSA (la Fondazione, dal 2013, dà vita a due incontri di alto livello ogni anno, oltre a numerose iniziative per la divulgazione scientifica). Parliamo di fiume in piena... Ma cosa sta succedendo, precisamente? «Succede - spiega Alimonti - che finalmente si sono capiti alcuni meccanismi di come funzionano, e non funzionano, le difese immunitarie dell'organismo contro le cellule tumorali (difese che in molti casi si rivelano del tutto inadeguate). Avendo individuato questi meccanismi, che spesso permettono alle cellule cancerose di frenare il sistema immunitario, con mille trucchi, o addirittura "convincerlo" a lavorare per loro, è diventato possibile produrre farmaci adeguati. Sono medi-

cinati con nomi complicati, come Nivolumab, Ipilimumab, Tremelimumab, dove «w» significa «vincere», «m» per indicare che si tratta di anticorpi monoclonali (cioè di anticorpi che l'organismo non sarebbe in grado di produrre da solo e vengono introdotti in modo «artificiale», pur risultando, comunque, del tutto simili a quelli umani, ndr). Per la prima volta questi anticorpi hanno permesso (o stanno permetten-



Passi avanti: adesso abbiamo terapie efficaci anche per melanoma e polmone

do) di curare tumori non facilmente trattabili, come il melanoma metastatico o il tumore della vescica, certi tipi di carcinomi del polmone e i linfomi di Hodgkin. Ma altre modalità di trattamento, come le CAR-T, una forma di immunoterapia che utilizza i linfociti sono i "poliziotto" dell'organismo, stanno arrivando. Basta dare un'occhiata a un sito specializzato, <http://immunologynews.com>, per vedere quanto si tumolano le nuove notizie in questo ambito».



DEFESA I disegni realizzati dalla Scuola romana dei fumetti spiega in modo informale, ma preciso, come funzionano gli anticorpi monoclonali (checkpoint inhibitors). Un linfocita T (poliziotto) riconosce una cellula tumorale (il "forlucio") ma non riesce a ucciderla, perché il tumore attiva una molecola (PD-1) che si attacca a un "recettore" del poliziotto e lo blocca. Un anticorpo monoclonale si precipita sul recettore, e impedisce che la cellula tumorale lo utilizzi.

L'INTERVISTA ■ RONALD LEVY

Perché è difficile creare un vaccino oncologico

Il 16° Forum del 16 giugno sull'immunoterapia dei tumori parteciperà anche Ronald Levy, studioso di grande fama, direttore della Divisione di Oncologia della Stanford University School of Medicine (Stati Uniti) e realizzatore, nel 1981, del primo farmaco immunologico realmente funzionante su una persona malata di linfoma: era un anticorpo modificato in laboratorio per raggiungere una particolare molecola presente sui linfociti B di quel paziente, e aiutarlo a salvarsi dal tumore. Lo sperimento andò benissimo, e fu uno (si chiamava Philip Kar) guai: sono stata la gratia della sua malattia. Ma la tecnica messa a punto da Levy era troppo complessa, personalizzata e costosa per essere estesa a tutti i pazienti. Dopo altri anni di studio, comunque, Levy è riuscito a dare un contributo determinante per la realizzazione del Rituximab, il primo anticorpo monoclonale contro i tumori approvata, nel 1997, dalla Food and Drug Administra-

tion americana. E da lungo tempo si sta impegnando anche per creare un vaccino antitumorale, pur non essendo ancora riuscito a ottenere risultati definitivi. **Dottor Levy, perché è così difficile realizzare un vaccino contro i tumori?** «Perché le cellule cancerose trovano molte vie diverse per bloccare il sistema immunitario, che invece dovrebbe identificare e distruggerle. Una di queste vie, per esempio, è la produzione di molecole che dicono, in pratica, ai "poliziotto" dell'organismo: "Non uccidermi!", "Non aggredirmi!". Sono segnali capaci di raggiungere elementi importanti del nostro sistema difensivo, e di bloccarli. In una situazione complessa, e così variabile da persona a persona, non è facile produrre un vaccino». **Gli anticorpi monoclonali, invece, funzionano bene...** «Sì, perché sono progettati per bloccare proprio quei segnali di cui parlavo».

«Non uccidermi!", "Non aggredirmi!" - o altri bersagli significativi». **Le terapie immunologiche hanno effetti collaterali?** «In alcuni casi possono innescare quella che chiamiamo "tempesta di citochine", cioè il rilascio di grandi quantità di molecole (le citochine, appunto) normalmente prodotte dal sistema immunitario, ma che diventano tossiche in quantità eccessive. In altri casi, possono verificarsi, a lungo termine, anche problemi di autoimmunità. L'immunoterapia potrà essere utilizzata da sola, o dovrà essere abbinata alle cure tradizionali, come la chemioterapia? «Sono sicuro che troveremo il modo più efficace per affiancare l'immunoterapia alla chemio e alla radioterapia. Il nostro obiettivo è quello di studiare le combinazioni che permettano ai diversi farmaci di agire in sinergia, potenziando l'effetto complessivo, senza danneggiare i tessuti sani».

STUDI AVANZATI ■ GUIDO KROEMER

I batteri dell'intestino influenzano la chemio

«Pochi lo sanno, ma anche la chemioterapia può essere curata, per certi aspetti, una terapia immunitaria. Ma come? Ci hanno sempre detto, al contrario, che il sistema immunitario (e il sistema batterico) sono in grado di attivare un meccanismo che ricorda quello dei vaccini. In pratica, le cellule tumorali muoiono (per effetto della chemioterapia) e rilasciano sostanze che stimolano una forte risposta da parte del sistema immunitario, e lo rendono "infiammato" e sotto controllo, o a volte di eliminare,

le cellule cancerose residue». Poche persone sanno anche che l'effetto della chemioterapia può essere influenzato dalla composizione del microbiota, cioè della comunità di microrganismi «buoni» (e meno buoni) che abbiamo nell'intestino. «Sì, il microbiota intestinale può modificare il modo in cui il sistema immunitario risponde ai farmaci chemioterapici, come la ciclofosfamide, ma anche di alcune terapie immunologiche, determinando una risposta anticancerica anticancer efficace - dice Kroemer -. Per migliorare gli effetti antitumorali è possibile usare i cosiddetti "oncomicrobioti" (batteri capaci di aiutare il sistema immunitario, ndr), nei pazienti che hanno uno squilibrio del microbiota. Non è facile, perché è diversi studi condotti finora oggi mostrano la complessità dell'argomento: sembra, infatti, che ogni trattamento antibiotico (e diversi studi popolazioni batteriche diverse).

SPERIMENTAZIONE ■ BRUNO AMATI

Un vecchio antibiotico per frenare i linfomi

«I nuovi farmaci immunologici forniscono un aiuto importante ai malati di tumore, ma a volte è sufficiente combinare in modo intelligente medicinali che già esistono, per ottenere, comunque, risultati molto significativi. È il caso di un antibiotico, la Tigeciclina (da tempo sul mercato), che Bruno Amati - scienziato svizzero, da molti anni a Milano, dove dirige il Centro di Genomica dell'Istituto Italiano di Tecnologia, presso il Campus BioMed - ha abbinato a «classici» farmaci antitumorali. «Ci siamo resi conto che questo mix aveva in grado di debellare con efficacia una delle forme più "difficili" di linfoma, quello definito in inglese double-hit, che potremmo tradurre "doppio colpo", perché è caratterizzato da due particolari varianti del DNA - spiega -. Le sperimentazioni in vitro (cioè in provetta), e poi su alcuni animali, con i farmaci abbinati hanno portato allo "stop" del tumore. Entro breve passeremo alla sperimentazione clinica anche sugli uomini».

Ma come mai un antibiotico, nato per uccidere i batteri, può avere un forte effetto anche sulle cellule tumorali? «La spiegazione è complessa - continua Amati -. Ma possiamo dire, in estrema sintesi, che molti tipi di antibiotici funzionano perché bloccano, all'interno dei batteri, i ribosomi, particelle fondamentali per la sintesi delle proteine (i ribosomi, in realtà, sono presenti anche nelle cellule del nostro organismo, ma quelli dei batteri hanno caratteristiche un po' diverse, che gli antibiotici sanno "intercettare", ndr). Ebbene, alcuni dei ribosomi nelle nostre cellule assomigliano, per certi aspetti, a quelli dei batteri, per cui sono bloccati anch'essi dalla Tigeciclina: le cellule del linfoma sono particolarmente sensibili a quelli dei batteri, e dunque insensibili all'antibiotico».

AUTOTRAPIANTO ■ FEDERICO CALIGARIS CAPPIO

Linfociti modificati a caccia dei nemici

«Da sempre Federico Caligaris Cappio, direttore scientifico dell'Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro, studia i linfomi (i tumori del sistema immunitario che nascono dai linfociti T e B, e da tempo precursori) e da sempre si chiede come sia possibile che cellule create per difendere l'organismo (come i linfociti, appunto), si trasformino in una minaccia di morte per l'organismo stesso. «Il sistema immunitario ha un'enorme complessità, paragonabile a quella del sistema nervoso - spiega Caligaris Cappio -. Le cellule che lo compongono (linfociti, macrofagi, neutrofilo, e così via) vivono di continue relazioni fra loro e si regolano attraverso un'infinità di segnali, per distinguere i nemici (batteri e virus, ma anche cellule tumorali) dai tessuti sani dell'organismo. Più riusciamo a decifrare questo network e questa complessità, e più riuscire-

mo a migliorare le cure». Diverse nuove terapie immunologiche vengono già utilizzate contro i linfomi. Oltre agli anticorpi monoclonali, stanno arrivando risultati importanti anche dalle cosiddette CAR-T cells, dove CAR significa Chimico-ricettore anticancerogeno, T si riferisce ai linfociti T, sigle difficili da interpretare, per i non addetti ai lavori, ma che "raccontano" una tecnica molto sofisticata di autotrapianto. «In pratica - dice Caligaris Cappio - vengono prelevati i linfociti T del paziente (presenti nel sangue) e modificati in laboratorio tramite l'ingegneria genetica, per fare in modo che siano in grado di riconoscere un antigene (una proteina chiamata CD19) presente su tutte le cellule malate del linfoma. I linfociti così modificati vengono poi reintrodotti nel paziente e si trasformano in "farmaci viaggiatori", capaci di distruggere le cellule tumorali».