

Terapie contro i tumori, in arrivo il futuro

Nuove tecniche per ottenere dal sistema immunitario risposte anti-cancro più efficaci
Esperti internazionali all'Auditorium USI, venerdì, per un Forum di Fondazione IBSA

Immunoterapia, e ancora immunoterapia. La parola d'ordine è sempre più questa, nel mondo della Ricerca sui tumori. In pratica, accanto ai farmaci tradizionali pensati per frenare le cellule cancerose (come la chemioterapia), vengono studiate tecniche che permettono di potenziare il sistema immunitario e di renderlo capace di combattere con molta maggiore efficacia contro il cancro. Nello stesso tempo, gli oncologi cercano di eliminare anche quei freni che - si è scoperto negli ultimi anni - il tumore attiva in molti casi per indebolire le nostre difese naturali. Queste nuove tecniche hanno nomi difficili, come «inibitori del checkpoint» e «CAR T-cells», ma stanno permettendo di ottenere risultati significativi contro tumori come quello del polmone, o il melanoma metastatico, o alcuni tipi di linfomi e leucemie. Se ne parlerà venerdì 21 giugno durante il Forum «Revolutionary therapies for cancer», che la Fondazione IBSA allestirà all'Auditorium dell'USI (via Buffi 13, Lugano), con inizio alle 14.15, nell'ambito dell'importante congresso sui linfomi maligni (International Conference on Malignant Lymphoma, ICML), organizzato in questi giorni da Franco Cavalli.

PAGINA DI

PAOLO ROSSI CASTELLI

Uno dei protagonisti del Forum, ma anche dell'ICML, sarà l'americano Carl June, pioniere delle CAR-T cells e direttore, alla University of Pennsylvania, del Center for Cellular Immunotherapies. Oggi June terrà la Kaplan Lecture al Palazzo dei congressi di Lugano, in apertura dei lavori dell'ICML (riservati ai convegnisti), e riceverà un premio di 50.000 franchi da parte della Fondazione San Salvatore per le sue ricerche sul cancro. Venerdì, invece, June interverrà al Forum della Fondazione IBSA, nell'Auditorium dell'USI, e l'incontro (in inglese) sarà aperto a tutti, e gratuito. Bisognerà solo registrarsi al sito www.ibsafoundation.org

Al Forum della Fondazione IBSA parteciperanno anche altri due importanti protagonisti della ricerca oncologica: Michael Hall, professore al Biozentrum dell'Università di Basilea e iniziatore di un filone di studi, sulla proteina mTOR (cruciale per la crescita delle cellule), che ha portato allo sviluppo di farmaci attivi nei confronti di diversi tumori; e Alberto Mantovani, professore alla Humanitas University di Milano, che con le sue ricerche è stato fra i primi a occuparsi di immuno-oncologia (troverete le loro interviste in questa stessa pagina). Infine Solange Peters, prossima presidente della European Society for Medical Oncology (ESMO), racconterà, nel dettaglio, come la «medicina di precisione» ha cambiato il modo di curare alcuni tipi di tumore polmonare.

In effetti le nuove ricerche immunologiche stanno portando a un rovesciamento dell'«approccio» classico contro il cancro. «Per la prima volta - ribadisce Andrea Alimonti, professore di oncologia all'Università della Svizzera Italiana e coorganizzatore del Forum - abbiamo a disposizione terapie dirette verso le cellule del sistema immunitario, per potenziarle, e non contro il tumore in sé. Le CAR-T cells sono «super-linfociti T» geneticamente modificati in laboratorio per renderli capaci di combattere in maniera efficacissima contro il tumore (i linfociti T, lo ricordiamo, sono cellule fondamentali del sistema difensivo dell'organismo, ndr). Gli inibitori del checkpoint, invece, sono anticorpi monoclonali in grado di neutralizzare gli «interruttori» usati dai tumori per paralizzare i linfociti T. Grazie a questi inibitori i linfociti ritrovano la loro forza, nella battaglia contro le cellule cancerose. E i loro scopritori, James P. Allison e Tasuku Honjo, l'anno scorso hanno vinto il Premio Nobel».



CAR-T CELLS La nuova terapia anti-cancro, nella libera interpretazione della Scuola Romana dei Fumetti



(Ideazione: Stefano Santarelli. Disegni: Fabio Redaelli)

L'INTERVISTA ■ ALBERTO MANTOVANI *

Togliere i freni che bloccano le difese



Quali versanti della ricerca contro i tumori portano a terapie realmente nuove, o addirittura rivoluzionarie, come dice il titolo del Forum della Fondazione IBSA?

«È indubbio che

gli studi degli ultimi vent'anni nel settore immunologico hanno cambiato, e sempre più cambieranno, il nostro modo di affrontare il cancro. Avere scoperto che il sistema difensivo dell'organismo riesce a identificare le cellule tumorali, le circonda, le infiltra, ma poi, in certi casi, si ferma, senza distruggerle (anzi, le aiuta a crescere), ha aperto orizzonti nuovi e significativi (anche se inquietanti...). Con i miei collaboratori sono stato fra i primi, alla fine degli anni '70, a «spalancare» questo mondo, e adesso abbiamo capito molto meglio in che modo i tumori imparano a corrompere i «poliziotti» dell'organismo, bloccando la loro attività e portandoli perfino dalla loro parte. Tutto ciò, naturalmente, può anche aiutarci a cercare rimedi perché questo non avvenga, e dunque per fare in modo che l'organismo si difenda in modo «pieno», senza i freni innescati dal tumore. Ma conosciamo ancora poco, in verità, del sistema immunitario, che ha un'organizzazione straordinariamente complessa, paragonabile solo a quella del sistema nervoso».

Può ugualmente tracciare una previsione su quello che emergerà, a medio

termine, dalle ricerche oncologiche?

«Non amo fare previsioni. Il bello della Scienza è la dimensione di avventura e scoperta, con cambiamenti spesso non previsti. Quindici anni fa nessuno avrebbe detto che le terapie immunologiche sarebbero servite contro il cancro. Solo pochissimi ci credevano. Invece lo scenario è cambiato radicalmente».

All'incontro del 21 giugno si parlerà molto delle CAR-T cells, una grande speranza...

«Sicuramente i linfociti T potenziati in laboratorio tramite l'ingegneria genetica (queste, alla fine, sono le CAR-T cells) appaiono come una delle nuove frontiere dell'immunoterapia. Bisogna però ammettere che, almeno per il momento, hanno un'indicazione molto ristretta (sono utilizzabili, cioè, solo per un piccolo numero di pazienti), a costi altissimi. In più, le approvazioni delle autorità sanitarie sono arrivate finora solo per tumori liquidi (cioè tumori delle cellule del sangue, ndr), mentre notevoli difficoltà si sono presentate nelle sperimentazioni sui tumori solidi (quelli del polmone, fegato, mammella, e così via)».

Perché avviene questo?

«Per vari motivi. Innanzitutto, i tumori solidi hanno tanti, diversi antigeni (molecole bersaglio, diciamo così) che le CAR-T cells devono, o dovrebbero, identificare, per poter poi scatenare l'attacco, senza danneggiare i tessuti sani. Dal canto loro, invece, i linfociti B che provocano i linfomi, o certi tipi di leucemie, hanno un chiaro antigene, chiamato CD20, che le CAR-T cells «vedono» benissimo. Poi c'è da dire che i tumori so-

lidi spesso non sono vascolarizzati in modo omogeneo e possiedono aree in cui il sangue arriva molto male, o non arriva. Ma se il sangue fa fatica a entrare, altrettanto avviene per i «soldati» delle forze speciali che devono (dovrebbero) fare irruzione. Infine, molti tumori solidi creano una vera e propria barriera di tessuto fibroso, chiamata stroma iperplastico, che rende la vita difficile alle CAR-T cells. È la stessa strategia adottata dai castelli medioevali, con le mura e i ponti levatoi... Comunque sia, molti gruppi di ricerca sono al lavoro, nel mondo, per superare questi ostacoli e sono fiduciosi sulla possibilità di ottenere risultati importanti».



Quasi nessuno credeva alle cure immunologiche quindici anni fa

Ma, al di là degli studi più avanzati, cosa può fare ognuno di noi, nella sua normale esistenza, per allontanare il rischio-cancro?

«Possiamo fare molto, con il nostro stile di vita. Mi piace citare una rapidissima formula: zero, cinque, trenta. Intendo dire: zero sigarette, cinque porzioni al giorno di frutta e verdura, trenta minuti di movimento. Già solo applicando quotidianamente, con costanza, questa piccola regola, si eviterebbero centinaia di migliaia di nuovi casi di cancro».

*professore alla Humanitas University di Milano e direttore scientifico dell'Humanitas Research Hospital

L'INTERVISTA

MICHAEL HALL*

Altra frontiera: rallentare la proteina TOR



Lei è uno dei pionieri delle terapie innovative oncologiche che prendono di mira la proteina TOR (considerata centrale nello sviluppo di molti tumori, perché regola la crescita delle cel-

lule). Come funzionano?

«TOR può essere frenata da un farmaco chiamato rapamicina, o da altri simili. Questi medicinali vengono utilizzati per il trattamento di diversi tipi di cancro: ad esempio, per il carcinoma delle cellule renali».

Con risultati positivi?

«Non sono così efficaci come originariamente speravamo. Tuttavia, sono in corso circa 200 studi clinici per esplorare nuove applicazioni di questi farmaci».

Cosa si aspetta dalle nuove sperimentazioni?

«Penso che i «rapalog» (questo è il termine tecnico per definire i medicinali analoghi alla rapamicina, ndr) risulteranno efficaci alla fine, ma in combinazione con altri farmaci anti-cancro. È allo studio, in ogni caso, una nuova generazione di molecole in grado di frenare la proteina TOR con meccanismi d'azione diversi. Siamo aspettando i risultati delle prime sperimentazioni cliniche».

In che modo agisce TOR?

«Questa

proteina svolge un ruolo molto ampio nel funzionamento delle cellule (anche di quelle cancerose, ndr) e, più in generale, dell'organismo. Si sta discutendo sulla possibilità di usare i farmaci che la inibiscono

non anche per trattare l'invecchiamento, o patologie come l'autismo».

Come fanno le cellule cancerose ad avere una sorta di intelligenza, che le aiuta a ingannare il sistema immunitario?

«C'è una grandissima quantità di variazione genetica nei tumori, e tale circostanza porta a un'elevata selezione darwiniana. Questa è, se vogliamo, l'«intelligenza» del tumore: la capacità di evolversi per adattarsi sempre meglio ai farmaci, o al sistema immunitario, e resistere».

*docente al Biozentrum dell'Università di Basilea

CAR-T cells: ecco l'avanguardia

Via libera negli USA e in Europa per alcuni tipi di leucemie e linfomi

Cosa significa CAR-T cells (in italiano, cellule CAR-T)? Diciamo subito che CAR è l'acronimo di Chimeric Antigen Receptor. In pratica, i linfociti T (cellule fondamentali del sistema immunitario) vengono prelevati dal sangue del paziente, modificati geneticamente tramite appositi virus per fare in modo che sappiano riconoscere le cellule tumorali (grazie a particolari recettori), e poi reinfusi nello stesso paziente, dopo averli moltiplicati in laboratorio milioni di volte. «L'approvazione nel 2017 da parte della Food and Drug Administration (l'ente che sovrintende ai farmaci negli Stati Uniti, ndr) per due terapie CAR-T, destinate al trattamento di tumori maligni delle cellule B (leucemia linfoblastica acuta e alcuni tipi di linfomi avanzati, ndr) nei pa-



CARL JUNE
Docente all'Università della Pennsylvania

zienti pediatrici e adulti, è diventata un punto di riferimento per le immunoterapie del cancro - dice Carl June, fra i primi ad avere ottenuto risultati pratici e misurabili con questa tecnica. - Nel 2018, tali terapie sono poi state approvate anche dall'Unione Europea e dalle autorità canadesi». Le CAR-T cells appaiono una via terapeutica importante, in grado di curare malattie non guaribili con altri farmaci. Diversi problemi devono però ancora essere superati, per renderle utilizzabili su larga scala. La modifica del DNA dei linfociti T, infatti, è un'operazione complessa, che - per i prodotti approvati dall'FDA - viene eseguita, nel mondo, solo da pochi laboratori. Anche i costi, per il momento, sono molto elevati. Restano poi ancora alti i rischi di effetti collaterali, e que-

sto richiede una lunga serie di precauzioni da parte delle strutture sanitarie che decidono di utilizzare tali terapie. «La scoperta di questi super-linfociti ha comunque aperto una nuova frontiera nella cura del cancro» - dice Andrea

Alimonti, docente di oncologia all'USI. Il 21 giugno, al Forum di Lugano, Carl June parlerà proprio della prossima generazione delle CAR-T, sempre più «intelligenti» e precise.

