

# Immunoterapia e cancro: dal miraggio alla realtà

L'immunoncologia (I) è un'area di studio in continua evoluzione sviluppata partendo dalle scoperte del patologo tedesco Rudolf Virchow (1821-1902) che, nel 1863, dimostra la presenza di un infiltrato leucocitario nei tessuti tumorali e ipotizza un legame fra infiammazione e cancro. Oggi è noto che l'infiammazione è una componente essenziale del cancro che ne facilita la crescita e la proliferazione.

L'incapacità del sistema immunitario (SI) di esercitare un'attività di contrasto verso le cellule neoplastiche (CN) è apparsa, per molti anni, un ostacolo insormontabile in quanto queste, nella quasi totalità dei casi, si rendono invisibili ai sistemi di difesa dell'organismo.

L'immunoterapia oncologica (IO) riveste interesse perché:

- la risposta immunitaria può attaccare singole CN, quiescenti e metastatiche;
- non agendo direttamente sulle CN in moltiplicazione, non determina la selezione di ceppi cellulari resistenti;
- agendo sul SI, non determinano effetti benefici in tempi rapidi;
- è possibile personalizzarla;

e. può prevenire la comparsa di recidive grazie al meccanismo della memoria immunologica;

f. può essere associata ad altre terapie oncologiche (chemio e radioterapia, terapie target);

g. presenta effetti collaterali più contenuti, anche se talora rilevanti, rispetto alla chemioterapia.

Tuttavia, se da una parte è in grado di ottenere risultati sorprendenti, in altri casi non risulta efficace.

L'IO rappresenta, di conseguenza, "la quinta strada" nella cura dei tumori dopo chirurgia, chemioterapia, radioterapia e terapie biologiche a bersaglio molecolare (terapie target).

## Le tappe dell'immunoncologia e dell'immunoterapia oncologica

L'inizio della storia dell'I risale, probabilmente, alla fine del 1700 con la sperimentazione del vaccino contro il vaiolo da parte di Edward Jenner, e con William Hewson, che descrive per la prima volta i linfociti che solo nel 1958-1960 verranno riconosciuti responsabili delle reazioni immunologiche dell'organismo. Tuttavia è solo con Louis Pasteur, che si giunge ad una definizione scientifica dell'immunità.

*Il cancro è una malattia multifattoriale, ormai classificabile in base alle caratteristiche genetiche e molecolari avendo sempre presente l'instabilità e la capacità di mutare delle cellule neoplastiche.*

*In questo scenario si muovono oggi l'immunoncologia e l'immunoterapia oncologica*

Agli inizi del 1900 Ilja Metchnikoff e Paul Ehrlich, scoprono i fagociti (neutrofili, macrofagi, cellule dendritiche), come elementi cellulari dell'immunità innata e l'esistenza di anticorpi (Ab) in grado di attaccare i tumori.

Nel 1957 Frank Macfarlane Burnet e Lewis Thomas, formulano la teoria della "immunosorveglianza", o delle "tre E": *Elimination* (eliminazione da parte del sistema immunitario di cellule che si riproducono in maniera incontrollata), *Equilibrium* (il sistema immunitario mantiene ancora il controllo dei fenomeni), *Escape* (il tumore ha il sopravvento, blocca e sovverte le risposte immunitarie).

Negli anni '70 del '90 Donald Morton, descrive una regressione tumorale utilizzando il BCG (Bacillo di Calmette-Guérin); Lloyd John Old, sviluppa la prima immunoterapia nei tumori della vescica con instillazioni endovesicali di BCG; Christiane Nüsslein-Volhard scopre i recettori TLR (*Toll-like receptors*), localizzati sulle cellule dendritiche, e spiega come viene attivata l'immunità specifica attraverso le cellule T e B; Gerald Edelman e Rodney Porter definiscono l'esatta struttura chimica degli Ab, e Rolf Martin Zinkernagel, scopre la modalità con cui il SI distingue se stesso (*self*), attraverso il "complesso maggiore di istocompatibilità" (MHC); Ralph Steinman, comprende la funzione delle cellule dendritiche, specializzate nella cattura e presentazione dell'antigene; Ronald Herberman ed Eva Klein, scoprono i linfociti *Natural Killer* (NK), in grado di uccidere "naturalmente" le cellule tumorali; George Köhler e César Milstein, riescono a produrre Ab fra loro identici e dotati di specificità predefinita. Sono gli Ab monoclonali (AbM), indispensabili nella ricerca oncologica in ambito clinico e terapeutico.

Si apre così la strada alla *Precision Medicine* e alle *Target Therapy*. Molti dei nuovi farmaci antitumorali sono oggi AbM.

Greg Winter, utilizza anticorpi ottenuti nei ratti e frammenti di anticorpi umani (anticorpi umanizzati), per essere riconosciuti come *self* dal SI.

Negli anni '80 Ronald Schwarz osserva che per attivare il SI e riconoscere le CN sono necessarie sostanze stimolatorie/costimolatorie; Pierre Golstein

scopre la proteina CTLA-4 (*Cytotoxic T Lymphocyte-Associated Antigen-4*) e James P. Allison, scopre che CTLA-4 è una molecola regolatoria negativa, un freno (*checkpoint*) del SI che quando si unisce con il ligando B7, presente sulle CN, è in grado di inibire l'azione dei linfociti T e bloccarne l'attività nei confronti delle CN. L'uso di Ab anti CTLA-4 determinando regressione tumorale per riattivazione dei linfociti T e blocco del *checkpoint* immunitario, diventa un approccio innovativo nella cura dei tumori.

È questo il vero inizio della immunoterapia oncologica.

Negli ultimi anni sono stati scoperti una decina di checkpoint diversi da CTLA-4, fra cui nel 1992, il recettore di morte programmata PD-1/PD-L1, in grado di inibire l'attività delle cellule T. Il suo ligando PD-L1 può essere espresso sulle CN e la sua presenza permette di selezionare i pazienti che possono rispondere agli anticorpi inibitori di PD-1, PD-L1.

## Acquisizioni recenti

Dopo il 2010 si è registrato un forte impulso alle cure immunoncologiche per i tumori, nel carcinoma polmonare non a piccole cellule; nel carcinoma renale con gli inibitori di VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), mTOR (*Mammalian Target of Rapamycin*) e dei recettori delle tirosin-chinasi (RTK), coinvolti nella crescita, nella neoangiogenesi tumorale e nella progressione metastatica del cancro; nel melanoma.

Nel 2017 la Food and Drug Administration (FDA), approva la prima terapia genica per il trattamento della leucemia linfoblastica acuta a cellule B refrattaria o recidivata, in pazienti pediatrici e in giovani adulti. Il composto tisagenlecleucel è un recettore antigenico chimerico (CAR-T) che utilizza le cellule del sistema immunitario del paziente, geneticamente modificate con un recettore che ha per target l'antigene CD19 espresso sulla superficie delle CN, e curare la propria neoplasia. Il trattamento, tuttavia, è associato a marcati effetti collaterali.

L'immunoterapia oncologica ha rivoluzionato la terapia del cancro e gli inibitori dei checkpoint immunitari hanno determinato tassi di risposte durature in alcuni dei tumori di più difficile trattamento. Tuttavia sono ancora numerosi i pazienti che non rispondono a queste terapie ed esistono potenziali effetti avversi e molto resta da fare per migliorare la selezione dei pazienti, ridurre la tossicità e i costi associati a queste terapie. ■



Arcangelo Prete



Andrea Pession

Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Bologna



▼ Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001;357:539-45.

▼ Mantovani A. I guardiani della vita. Milano: Ed. Baldini e Castoldi, 2014.

▼ Ribatti D. L'immunologia nel Novecento. Roma: Carocci Editore, 2017.

▼ Spencer KR, et al. Biomarkers for immunotherapy: current developments and challenges. *ASCO*, 2016.