

2016 IL FU+URO DELLA MEDICINA

La promessa della immunoterapia

Dopo lungo tempo, gli scienziati finalmente sono riusciti a scatenare la potenza del sistema immunitario contro i tumori

di Alberto Mantovani

Le radici degli studi su immunità e cancro risalgono a oltre un secolo fa, alla fine dell'Ottocento, quando i padri della medicina moderna vedevano il dispiegarsi della potenza del sistema immunitario. Le armi basate su di esso erano capaci di cambiare la storia di malattie devastanti: accadeva con i vaccini contro il vaiolo e con l'uso degli anticorpi, la cosiddetta sieroterapia, per la cura della difterite. Così il tedesco Paul Ehrlich, pioniere dell'immunologia e della medicina, sognava di usare le armi dell'immunità contro il cancro: tuttavia, all'epoca tecnologia e conoscenze scientifiche non erano ancora sufficientemente mature.

Steve Gachemissner/RFI/Contrasto



Alberto Mantovani è direttore scientifico dell'IRCCS Istituto Clinico Humanitas e docente alla Humanitas University.

Il tedesco Rudolf Virchow, vissuto nel XIX secolo, fu il primo a intuire che vi fosse una connessione tra infiammazione e cancro: la sua ipotesi è stata poi approfondita e rivisitata negli ultimi vent'anni del secolo scorso, come ho illustrato nel 2001 su «The Lancet» insieme a Frances Balkwill della Barts and The London School of Medicine and Dentistry. Gli studi sul rapporto fra immunità e cancro hanno avuto un andamento oscillante, tra entusiasmo e delusioni. Oggi sono in una fase matura, grazie a una conoscenza sempre più approfondita del sistema immunitario.

La vasta gamma di meccanismi di difesa messi in atto dal sistema immunitario può essere divisa in due categorie: immunità non specifica o innata e immunità specifica o adattativa.

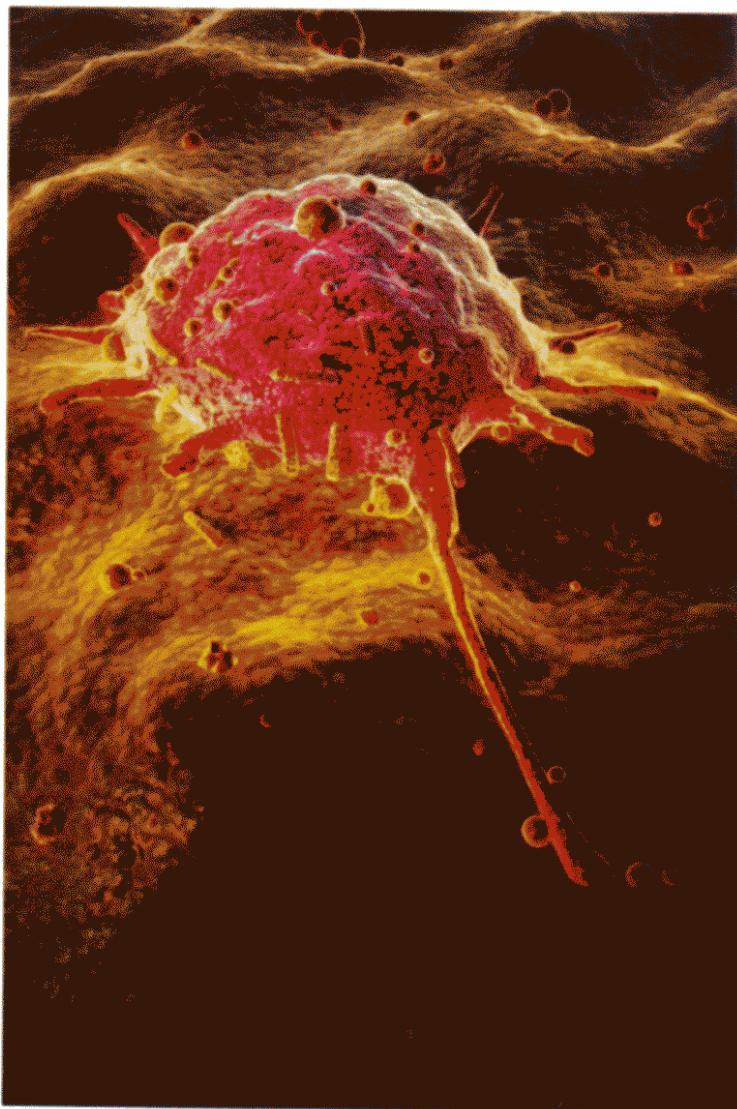
L'immunità innata costituisce la prima linea di difesa nei confronti di agenti microbici. Si manifesta come infiammazione, un fenomeno noto fin dall'antichità, tanto che le sue quattro caratteristiche (arrossamento, dolore, calore e gonfiore) sono state schematizzate da Galeno di Pergamo, uno dei più famosi medici della Roma imperiale. Le cellule tipiche dell'immunità innata sono una specifica categoria di globuli bianchi, i cosiddetti fagociti, capaci di «mangiare» molti agenti che causano malattie. Fra i fagociti, in particolare, i macrofagi che per primi rispondono agli essenziali segnali d'allarme trasmessi dai sensori dell'immunità innata per difenderci dai patogeni e riparare, per esempio, il danno causato ai tessuti.

Nella maggior parte dei casi l'immunità innata risolve i nostri problemi senza che neppure ce ne accorgiamo. Se però un agente infettivo riesce a superare la sua resistenza iniziale, l'immunità innata attiva un sistema di difesa più complesso e sofisticato, l'immunità specifica, e la orienta a usare le armi più appropriate per eliminare i microbi oggetto della minaccia. Questo secondo tipo di immunità, detta anche adattativa o acquisita, è basata su cellule chiamate linfociti T e linfociti B, è caratterizzata da una specificità che le permette di riconoscere un agente estraneo ma non altri, e da una memoria, che le consente di ricordare i patogeni (o i vaccini) che incontra: se nuovamente a contatto con lo stesso agente infettivo, dunque, l'organismo ne risulta immune.

Immunità innata, infiammazione e cancro

Immunità innata e immunità adattativa hanno un ruolo nella progressione e nella crescita neoplastica. Le loro cellule, infatti, sono componenti essenziali della cosiddetta nicchia ecologica al cui interno si sviluppa il tumore. Una caratteristica, questa, oggi universalmente riconosciuta come peculiare del cancro.

L'intuizione di Virchow, che si era reso conto della presenza di componenti infiammatorie all'interno dei tessuti neoplastici, è stata rivisitata con metodologie appropriate negli ultimi decenni del secolo scorso. Si è visto così che i macrofagi sono presenti in tutti i tumori. Negli anni settanta si pensava che fossero lì per contrastare e contenere la crescita tumorale. In realtà, al contrario, la promuovono, come dimostrato dall'isolamento e dalla caratterizzazione funzionale di macrofagi prelevati da tumori maligni,



Guardiano corrotto. Illustrazione di un macrofago. Queste cellule tipiche del sistema immunitario innato sono presenti nei tumori e si comportano come poliziotti corrotti, cioè non contrastano e non contengono la crescita tumorale, ma al contrario la promuovono.

IN BREVE

I primi tentativi di sfruttare la potenza del nostro sistema immunitario nella lotta contro i tumori risalgono alla fine dell'Ottocento. Conoscenze scientifiche e tecnologiche dell'epoca

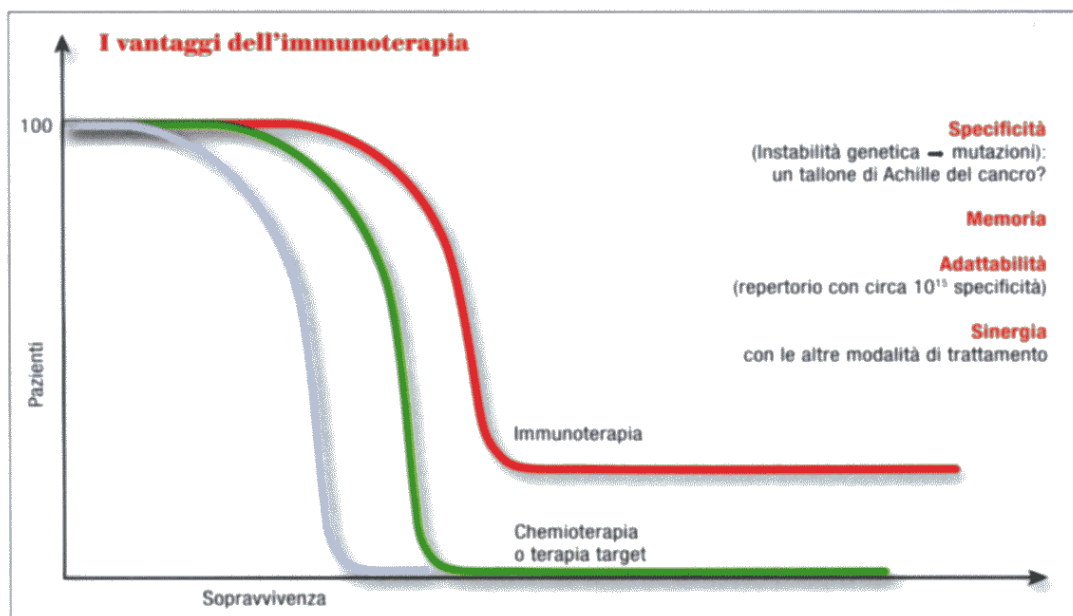
non erano però ancora mature per un obiettivo del genere, e non lo sarebbero state per molto tempo ancora.

Esperimenti effettuati negli anni cinquanta hanno dimostrato la

presenza di risposte immunitarie specifiche nei confronti dei tumori. Negli anni settanta l'immunoterapia basata su composti microbici ha poi conosciuto uno slancio che però non ha portato i risultati sperati.

Grazie a progressi recenti nella conoscenza del settore, oggi finalmente le armi dell'immunità si sono ormai affiancate a quelle più tradizionali – chirurgia, radioterapia, chemioterapia – nella lotta ai tumori.

Medical RF.com/SPU/Contrasto



Avanzamenti notevoli.

Questo grafico illustra in modo schematico come l'immunoterapia che toglie i freni al sistema immunitario abbia permesso un progresso importante nella terapia del melanoma. Accanto al grafico, i motivi alla base dei risultati e delle promesse delle strategie antitumorali basate sull'immunoterapia.

che hanno portato a un cambiamento di visione, come ho spiegato su «Nature» nel 2008 insieme ai miei colleghi Balkwill, Paola Allavena, dell'Istituto Clinico Humanitas, e Antonio Sica, della Fondazione Humanitas per la ricerca di Rozzano, vicino a Milano. All'interno dei tumori, dunque, i macrofagi si comportano come poliziotti corrotti.

Il reclutamento e la successiva corruzione di questi soldati dell'immunità è indotto dalle «parole» dell'immunità – ovvero molecole che il sistema immunitario usa per comunicare al suo interno – dette citochine. Fra queste molecole, in particolare, le chemochine, una famiglia codificata da 46 geni, e i fattori di crescita, innanzitutto quello indicato con la sigla CSF1, da *colony stimulating factor*.

I poliziotti corrotti possono influire su tutti gli aspetti dello sviluppo tumorale. Producono fattori di crescita che aumentano la proliferazione delle cellule tumorali e ne inibiscono la morte. Aprono la strada alle cellule tumorali che invadono i tessuti e disseminano a distanza, dando luogo a metastasi. Inoltre inducono la formazione di nuovi vasi sanguigni, un fenomeno noto come angiogenesi, aiutando il tumore a costruirsi vie di rifornimento. Ancora, inibiscono le risposte dell'immunità adattativa, attivandone i freni, cosiddetti *checkpoint*. Infine i macrofagi producono molecole capaci di causare mutazione, contribuendo così a una delle caratteristiche fondamentali del cancro: l'instabilità genetica.

Evoluzione di un paradigma

Esperimenti condotti negli anni cinquanta da diversi ricercatori, in particolare dallo scienziato statunitense Richmond Prehn, dimostrarono l'esistenza di risposte immunitarie specifiche nei confronti dei tumori. In parallelo furono documentati casi eccezionali di remissione spontanea di neoplasie altamente maligne (melanoma e carcinoma del rene) associata alla presenza di linfociti all'interno del tessuto. Queste osservazioni, in aggiunta a quanto teorizzato da Frank Macfarlane Burnet, immunologo dell'Università di Melbourne, premio Nobel per la medicina nel 1960, portarono all'affermarsi dell'ipotesi della «sorveglianza immunologica». Secondo questa teoria, le cellule del sistema immunitario esercitano all'interno del nostro organismo una continua

azione di sorveglianza, identificando ed eliminando le cellule tumorali che via via si formano. Alla teoria della sorveglianza immunologica corrispose una serie di tentativi di immunoterapia basati sostanzialmente su composti microbici che, dall'inizio del secolo, si ritenevano in grado di attivare le risposte immunitarie contro i tumori.

Il primo a usare composti batterici nella terapia delle malattie oncologiche fu lo statunitense William Coley tra gli anni ottanta del XIX secolo e gli anni trenta del XX secolo (si veda l'articolo Come difendersi dal cancro a p. 50), ma anche Eugenio Centanni nel nostro paese effettuò esperimenti clinici di questo tipo verso la metà degli anni venti. L'epoca microbiologica dell'immunoterapia del cancro che si sviluppò negli anni settanta non condusse però a risultati clinici significativi: l'unico lascito ancora attuale è l'uso del bacillo di Calmette-Guérin, su cui si basa il vaccino contro la tubercolosi intraventricolare per la profilassi delle recidive nel cancro della vescica. Ugualmente fallirono i tentativi di vaccinazione terapeutica con estratti o preparazioni di cellule tumorali. Ancora, infatti, mancavano le basi scientifiche per lo sviluppo di terapie immunologiche. In parallelo, esperimenti effettuati in particolare da Osias Stutman allo Sloan Kettering misero in serio dubbio la sorveglianza immunologica stessa. A tutto questo seguì una considerevole eclissi dei tentativi di trasferimento alla clinica delle terapie immunologiche.

Il rinascimento dell'idea di una sorveglianza immunologica contro il cancro è dovuto in larga misura al lavoro effettuato alla Washington University di St. Louis da Robert Schreiber e collaboratori, e nel nostro paese da numerosi scienziati, fra i quali Guido Forni dell'Università di Torino. Il loro lavoro si è cristallizzato in un paradigma generale detto «delle tre E»: *elimination, equilibrium, escape*. Le prove sperimentali hanno indicato che i meccanismi dell'immunità specifica, in particolare i linfociti T CD8+, eliminano le cellule tumorali allo stato nascente (*elimination*). In una fase successiva, meccanismi darwiniani e instabilità genetica del cancro generano varianti che mantengono un equilibrio (*equilibrium*) tra difese e crescita tumorale. Infine, un meccanismo di selezione darwiniana fa sì che emergano varianti che sfuggono al controllo delle difese immunitarie (*escape*).



Una nicchia immunologica

Nel 2000, in una *review* diventata una pietra miliare, Robert Weinberg, del Whitehead Institute for Biomedical Research, e Douglas Hanahan, dell'Università della California a San Francisco, hanno cristallizzato l'essenza del cancro in sei sigilli: crescita indefinita, insensibilità ai segnali di morte e a quelli di arresto della proliferazione cellulare, capacità di dare metastasi oltre che di indurre formazione di nuovi vasi, immortalità replicativa. Tutte peculiarità della cellula tumorale: fino a 16 anni fa la visione del cancro era unicamente legata alla cellula neoplastica.

Tenendo conto dell'accumularsi di dati significativi sul rapporto tra immunità innata e infiammazione da una parte, e tra immunità adattativa e cancro dall'altra, 11 anni dopo in un articolo su «Cell» gli stessi autori hanno rivisto il paradigma generale, estendendo anche alla cosiddetta nicchia ecologica, ovvero il microambiente all'interno del quale il tumore cresce, le caratteristiche del cancro: in particolare l'infiammazione (proposta dal sottoscritto con Allavena, Sica e Balkwill nel 2008 su «Nature») e la capacità di sfuggire alle difese immunitarie.

Avanzamento delle conoscenze e associato cambiamento di paradigma hanno posto le premesse per una rinascita degli approcci di immunoterapia contro i tumori. Nel frattempo l'immunologia aveva già contribuito alla lotta contro il cancro con armi straordinarie: gli anticorpi monoclonali, che hanno cambiato la diagnostica dei tumori e ne stanno ancora cambiando la terapia.

Checkpoint e immunoterapia

Per lo sviluppo dell'immunoterapia dei tumori è stata fondamentale la scoperta dei cosiddetti checkpoint: CTLA4, PD1, LAG1, GITR (scoperto da Carlo Riccardi, dell'Università di Perugia) e altre molecole. Proprio come un'automobile, per funzionare bene il sistema immunitario ha bisogno di acceleratori e di freni (i checkpoint, appunto). In assenza di questi ultimi si ha una risposta immunitaria incontrollata che può condurre allo sviluppo di patologie autoimmuni.

Il primo checkpoint identificato è stato la molecola CTLA4 alla fine degli anni ottanta grazie a Pierre Golstein, del Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy. Successivamente James P. Allison dello University of Texas MD Anderson Cancer Center ne ha definito la funzione aprendo la strada allo sviluppo di immunoterapie specifiche: ha dimostrato che anticorpi mirati contro CTLA4 toglievano il freno ai linfociti T inducendo regressione di tumori. Questa scoperta, seguita dalla sperimentazione clinica di anticorpi monoclonali che bloccano CTLA4 e successivamente di anticorpi che inibiscono PD1 o PDL1, si è tradotta in benefici clinici in una serie di tumori, e in farmaci per la cura del melanoma e del cancro del polmone (si veda l'illustrazione a p. 47).

Contro il melanoma per vent'anni non abbiamo ottenuto progressi significativi: l'introduzione di terapie mirate basate sull'inibizione dell'oncogene *BRAF* hanno portato ad aumenti della sopravvivenza. L'immunoterapia con anti-CTLA4 e successivamente con anti-PD1 ha permesso inoltre di aumentare (attualmente in circa il 20 per cento dei casi) la sopravvivenza a lungo termine, preludio di possibili cure. Un risultato straordinario e inaspettato, che non deve però far dimenticare quell'80 per cento di pazienti che ancora non ne traggono beneficio.

I dati clinici hanno confermato una delle previsioni degli immunologi: i tumori che più beneficiano degli approcci di immunoterapia sono quelli con il più alto numero di mutazioni nei loro geni. Abbiamo visto come l'instabilità genetica sia una delle

caratteristiche del cancro: lo rende un bersaglio mobile, con la comparsa di varianti resistenti in grado di sfuggire sia alle chemioterapie tradizionali sia ai farmaci mirati agli oncogeni. Proprio questa instabilità genetica rappresenta anche una sorta di «tallone di Achille»: le mutazioni (che portano a proteine alterate) rendono la cellula tumorale visibile al sistema immunitario.

L'immunoterapia è dunque entrata a pieno titolo nell'armamentario della lotta contro il cancro. In questo momento l'attenzione è focalizzata sui checkpoint, ma risultati importanti, per esempio nella terapia della leucemia linfatica acuta, sono stati ottenuti anche rieducando e ingegnerizzando linfociti T. In Italia sono in corso, sostenute dall'Associazione italiana per la ricerca sul cancro, sperimentazioni di terapie immunologiche basate sul trasferimento di linfociti rieducati e di un'altra classe di cellule dell'immunità, le cellule NK (*Natural Killer*). Anche queste infatti hanno checkpoint, identificati da Lorenzo e Alessandro Moretta, che si candidano come bersagli per strategie innovative.

Fermare i poliziotti corrotti

Una delle sfide poste dallo sviluppo delle conoscenze immunologiche è fermare i «poliziotti corrotti» che aiutano la progressione neoplastica. Maurizio D'Incalci, farmacologo dell'Istituto Mario Negri, ha sviluppato un farmaco anticancro di origine naturale (Trabectedin) che agisce, almeno in parte, come dimostrato da Allavena nei laboratori di Humanitas, eliminando i poliziotti corrotti. Approvato per uso clinico in alcuni tumori, Trabectedin costituisce una prova di principio dell'utilità di fermare i macrofagi corrotti. In tutto il mondo sono in corso sperimentazioni mirate a inibire presenza e azione di queste cellule immunitarie nel cancro.

Oggi abbiamo il privilegio di assistere all'avverarsi del sogno dei padri della medicina: le armi dell'immunità si sono ormai affiancate a quelle tradizionali (chirurgia, radioterapia, chemioterapia) nella lotta ai tumori. Gli anticorpi, che hanno cambiato la diagnostica, hanno posto le premesse per una medicina di precisione nella cura del cancro e sono diventati farmaci per leucemie, linfomi, tumore della mammella e del colon-retto. Gli inibitori dei checkpoint hanno aperto la strada a prospettive innovative di terapia. Contro il cancro stiamo inoltre imparando a usare e ingegnerizzare le cellule dell'immunità; in parallelo, abbiamo la prova di principio che fermare l'infiammazione che promuove la crescita tumorale può essere utile e complementare ad altri approcci di cura. Non vi è dubbio che immunologia e immunoterapia costituiscano la nuova frontiera nella lotta contro il cancro. ■

PER APPROFONDIRE

Inflammation and Cancer: Back to Virchow? Balkwill F. e Mantovani A., in «The Lancet», Vol. 357, n. 9255, pp. 539-545, 17 febbraio 2001.

Cancer-Related Inflammation. Mantovani A., Allavena P., Sica A. e Balkwill F., in «Nature», Vol. 454, pp. 436-444, 24 luglio 2008.

The Future of Immune Checkpoint Therapy. Sharma P. e Allison J.P., in «Science», Vol. 348, n. 6230, pp. 56-61, 3 aprile 2015.

Cancer Immunoregulation and Immunoediting: the Roles of Immunity in Suppressing Tumor Development and Shaping Tumor Immunogenicity. Smyth M.J., Dunn G.P. e Schreiber R.D., in «Advances in Immunology», Vol. 90, pp. 1-50, 2006.

The Hallmarks of Cancer. Hanahan D. e Weinberg R.A., in «Cell», Vol. 100, n. 1, pp. 57-70, 7 gennaio 2000.

Hallmarks of Cancer: the Next Generation. Hanahan D. e Weinberg R.A., in «Cell», Vol. 144, n. 5, pp. 646-674, 4 marzo 2011.

Human Natural Killer Cells: Origin, Receptors, Function, and Clinical Applications. Moretta L., Mingari M.C. e altri, in «International Archives of Allergy and Immunology», Vol. 164, n. 4, pp. 253-264, 26 agosto 2014.