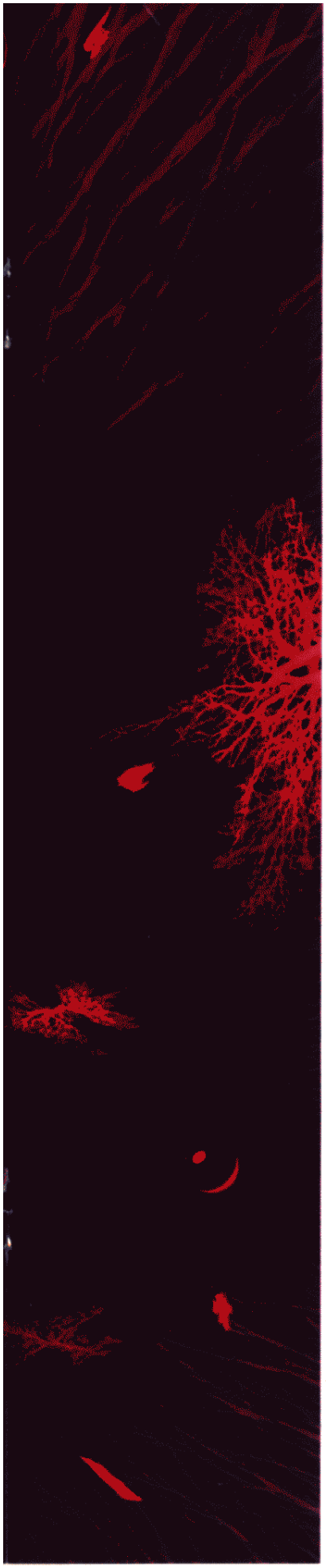


Illustrazione di Daniel Hertzberg

Come difendersi dal cancro

Quali sono le nuove strategie di potenziamento del sistema immunitario che danno risultati importanti nella lotta contro i tumori

di Karen Weintraub

Se il melanoma aggressivo e in fase avanzata di Michelle Boyer fosse stato diagnosticato nel 2010 invece che nel 2013, quasi certamente oggi la donna sarebbe morta. Il melanoma, la forma più letale di tumore della pelle, si era diffuso a partire da un neo sulla schiena arrivando ai polmoni, e la donna sapeva che la sua prognosi era infausta. Ma dal maggio 2013 la ventinovenne residente a Seattle ha iniziato una serie di trattamenti rivoluzionari – alcuni dei quali erano diventati disponibili per la prima volta nel 2011 – che hanno spinto il suo sistema immunitario a identificare, aggredire e ridurre i tumori.

Sebbene Boyer sia ancora malata di cancro e il suo organismo abbia pagato un costo per i farmaci immunostimolanti che assume, la donna è grata per essere ancora viva e spera che l'attuale ciclo di terapie, o magari quello successivo, possano alla fine fornirle quel tipo di risultati miracolosi di cui altri pazienti hanno parlato in Internet. «A questo punto, è la mia vita», dice Boyer. «Le persone pensano che sia davvero arduo continuare a essere ottimisti, ma siccome per me è una cosa normale non è uno sforzo così grande come si potrebbe pensare».

Karen Koehler, 59 anni, insegnante di sostegno in pensione originaria di Park Ridge, in New Jersey, potrebbe aver vinto il montepremi dell'immunoterapia al primo tentativo. In apparenza è stata curata per un tipo diverso di tumore – nel suo caso, una leucemia – dopo una sola infusione, a inizio 2015, con alcune sue cellule immunitarie che erano state geneticamente modificate per combattere in maniera più aggressiva il tumore. Il trattamento, durato appena un paio d'ore, aveva costretto Koehler al ricovero in terapia intensiva per diversi giorni perché il suo sistema immunitario iperstimolato si era messo in moto in modo frenetico. A questo contrattempo avevano fatto seguito settimane trascorse in un normale letto d'ospedale. Ma un mese dopo la terapia le analisi non mostravano più alcun segno di tumore nel corpo della donna.

Boyer e Koehler sono due delle migliaia di malati di cancro che si sono sottoposti a diversi tipi di immunoterapia nel corso degli ultimi cinque anni. Le loro esperienze illustrano promesse e sfide di questo approccio fondamentalmente nuovo per trattare il cancro: un approccio che, invece di inondare il corpo di sostanze tossiche o con radioterapie dall'esterno per uccidere le cellule tumorali, galvanizza le cellule complesse ed estremamente interattive e i segnali molecolari delle sue reti di difesa, in modo da svolgere il lavoro dall'interno. Finora i risultati sono stati incoraggianti: l'immunoterapia sta diventando rapidamente un pilastro terapeutico, assieme a chirurgia, radio e chiemioterapia, per la cura di alcune forme di tumore.

Nei trial clinici di una nuova immunoterpia ideata per una forma assai aggressiva di leucemia, il 90 per cento di adulti e bambini sono andati incontro a remissione completa: i medici non hanno trovato tracce della malattia in nessuna parte dei loro corpi. Sebbene alcuni alla fine potrebbero soffrire di recidive, per molti altri la risposta sembra essere una cura duratura. In altri trial, più della metà dei pazienti con melanoma in fase avanzata che ricevono immunoterapia possono oggi contare in anni la loro aspettativa di vita, anziché in mesi. L'immunoterapia, dice Gary Gilliland, presidente e direttore del Fred Hutchinson Cancer Research Center di Seattle, «è realmente un cambiamento di paradigma nel nostro approccio alla terapia contro il cancro».

Questi sono ancora primi passi. Aumentare di qualche anno l'aspettativa di vita per alcune forme di tumore significa ancora che i pazienti muoiono a causa di questa malattia. Così gli scienziati continuano a sperimentare usando diversi modi di sguinzagliare e stimolare la risposta immunitaria, inclusi vaccini, virus cellule geneticamente modificate e pillole (*si vedano i box alle pp. 56-57*). I ricercatori iniziano anche a combinare questi approcci per capire se sia possibile aiutare un maggior numero di pazienti, magari con un minor numero di effetti collaterali. Ma non c'è più alcun dubbio sul fatto che i medici possano sfruttare il sistema immunitario per sconfiggere il cancro, almeno qualche volta. «Siamo alla fine dell'inizio dell'immunoterapia», dice Eric Rubin, vicepresidente dell'oncologia clinica globale per Merck Research Laboratories.

Karen Weintraub è una giornalista *freelance* che si occupa di salute e di scienza. Scrive regolarmente, fra gli altri, per il «New York Times», «Statnews.com» e per «USA Today».

Successo liquido

Il sogno di combattere il tumore con il sistema immunitario risale almeno a 125 anni fa, quando William Coley, medico di New York, iniettò batteri nei suoi pazienti malati di cancro nel tentativo di stimolare i naturali poteri di guarigione dell'organismo. All'inizio l'approccio di Coley fu seguito da qualche altro medico, ma finì gradualmente nel dimenticatoio dopo la sua morte, avvenuta nel 1936, per essere sostituito da progressi in chemioterapia e successivamente da terapie ormonali e anticorpali, che mostrarono risultati più coerenti su un gran numero di pazienti.

L'idea di stimolare il sistema immunitario, tuttavia, non perse il suo fascino, promosso in parte dal Cancer Research Institute di New York, ente filantropico inaugurato nel 1953 dalla figlia di Coley. Negli ultimi decenni, da quando la biologia molecolare ha permesso di capire molto meglio il sistema immunitario, il suo funzionamento e le modalità del suo fallimento, i ricercatori che studiano il cancro hanno riempito gli arsenali con armi immunologiche più potenti.

Tra i bersagli più attraenti per queste armi ci sono i tumori dei sistemi circolatorio e linfatico, come leucemie e linfomi. Queste malattie insorgono quando diversi tipi di cellule progenitrici chiamate cellule staminali – che normalmente danno origine a eritrociti e leucociti (fra gli altri tessuti) – mutano e crescono in maniera incontrollabile, scalzando le cellule sane e privando il corpo delle loro funzioni vitali. Molti di questi cosiddetti tumori liquidi si formano quando qualcosa va storto con una parte del sistema immunitario, le cellule B (o linfociti B). Normalmente i linfociti B generano anticorpi contro batteri e virus. Queste cellule aiutano anche a coordinare diverse altre risposte immunitarie, collaborando con un altro gruppo di cellule chiamate linfociti T. Ma quando i linfociti B diventano tumorali distruggono il corpo dall'interno.

Alla fine del XX secolo i ricercatori hanno sviluppato l'equivalente biologico di un missile telecomandato che si attacca a una proteina dei linfociti B, chiamata CD20, osservata sulla superficie di queste cellule in fasi specifiche e tardive della loro esistenza. Denominato rituximab, questo anticorpo monoclonale segnala ai linfociti T che devono fare qualcosa che di solito non fanno:

IN BREVE

Una nuova generazione di trattamenti che stimolano il sistema immunitario a combattere e controllare le cellule maligne ha raggiunto risultati considerevoli nel corso degli ultimi cinque anni.

Sono state trattate migliaia di persone con tumori al polmone e alla pelle aggressivi e in stadio avanzato, e diversi tipi di leucemia e di linfoma, e molte sembrano siano state curate.

I ricercatori stanno mettendo a punto nuovi regimi e combinazioni terapeutiche che, nei prossimi anni, potrebbero rivelarsi più sicuri ed efficaci rispetto agli approcci attuali.

Foto di Annie Marie Musselman

Nel 2013 Michelle Boyer ha scoperto di avere un melanoma in fase avanzata. Dopo sei cicli di immunoterapia non è ancora guarita, ma sta vivendo più a lungo rispetto a quanto i suoi medici avevano ritenuto possibile all'inizio.

attaccare e distruggere i linfociti B più vecchi che trasportano la proteina CD20.

Il problema era che la proteina CD20 non è un marcatore specifico per il cancro, compare sui linfociti B normali ma anche su quelli pericolosi. Così il farmaco uccideva sia linfociti B sani sia quelli tumorali. Tuttavia è emerso che la maggior parte delle persone può vivere senza linfociti B, mentre lo stesso non è vero per i linfociti T, come dimostra tragicamente la morte di milioni di persone infettate dal virus dell'AIDS che colpisce i linfociti T. Così, dopo che il farmaco era svanito la maggior parte dei pazienti produceva di nuovo linfociti B in modo spontaneo, partendo dalle scorte di cellule staminali nel midollo spinale. Trial clinici effettuati negli anni novanta hanno dimostrato che la combinazione di chemioterapia e Rituximab era particolarmente efficace contro i tumori dei linfociti B.

La leucemia di Koehler aveva avuto origine da linfociti B mutati. Il Rituximab tuttavia le aveva causato effetti collaterali assai pesanti, e sembrava solo parzialmente efficace, quindi aveva smesso di prenderlo. Inoltre i test indicavano che il tipo di tumore della donna avrebbe resistito alle chemioterapie standard. Dato che il cancro stava rapidamente peggiorando, i medici le avevano suggerito una cura sperimentale personalizzata di tipo immunitario per combattere la sua forma di leucemia, e la donna aveva accettato.

L'obiettivo della nuova terapia era distruggere tutti i linfociti B di Koehler, come avrebbe dovuto fare il Rituximab, ma con due differenze fondamentali. Il bersaglio del nuovo trattamento era una proteina differente, chiamata CD19, sui linfociti B. E invece di usare un ulteriore farmaco per indicare un bersaglio su quella proteina alle cellule T già presenti nell'organismo di Keller, i medici avevano deciso per un approccio più diretto: avevano prelevato alcuni linfociti T della donna e li avevano modificati geneticamente in modo che aggredissero la proteina CD 19 senza alcuna sollecitazione.

I ricercatori chiamano questi linfociti T con il turbo innescato cellule T con recettori chimerici per l'antigene (CAR-T). Queste cellule mostrano caratteristiche comuni sia ai linfociti T sia ai linfociti B allo stesso modo delle antiche creature mitologiche chiamate chimere che si supponeva formate da animali tra loro diversi. La terapia con cellule CAR-T è ancora in fase sperimentale ma ci si attende che la statunitense Food and Drug Administration prenda in considerazione l'approvazione della cura per un uso generale già il prossimo anno.

Nel corpo di Koehler, le cellule CAR-T che miravano alla proteina CD19 si sono moltiplicate tanto rapidamente che una singola inoculazione di cellule modificate ricevuta dalla donna il 10 febbraio 2015 aveva ucciso tutte le sue cellule B. Ma a differenza di quello che accadeva con altri pazienti l'organismo di Koehler sembrava essersi dimenticato di come si producono cellule B sane. Per fortuna c'era un espediente con cui aggirare il problema: ogni mese la donna aveva ricevuto per un'ora un'infusione di anticorpi artificiali chiamati gammaglobuline, che l'hanno aiutata a proteggersi dalle infezioni. Le infusioni sono una scocciatura che richiede tempo, dice la donna, «ma non è chemioterapia, quindi mi sottopongo volentieri».

La terapia a base di cellule CAR-T ha investito Koehler con qualcosa che può essere peggiore addirittura della nausea della chemioterapia, una tempesta chiamata sindrome da rilascio di citochine. Questa reazione avviene quando un numero di linfociti T molto più grande del solito è attivato all'unisono, scatenando

Un vaccino per il cancro?

Mirare alle cellule tumorali usando il loro DNA potrebbe aiutare a eliminare tumori e a prevenire le recidive

di Beatriz M. Carreno ed Elaine R. Mardis

Per più di un decennio i ricercatori che si occupano di tumori hanno cercato di sfruttare i sistemi di difesa umani contro il cancro, servendosi dell'aiuto di un vaccino. Queste inoculazioni non sono progettate per impedire lo sviluppo del tumore; piuttosto forniscono al sistema immunitario dei pazienti informazioni sull'aspetto del nemico, e cioè delle cellule tumorali. Normalmente le cellule tumorali hanno un aspetto abbastanza simile a quello delle cellule normali, e dunque non stimolano una risposta del sistema immunitario; tuttavia noi abbiamo scoperto il modo di evidenziare e colpire alcune proteine specifiche dei processi maligni.

Le cellule umane sono coperte dalle cosiddette proteine self che fungono da marcatori di identificazione per il sistema immunitario. Proprio come una carta d'identità, queste proteine permettono al corpo di capire se una sostanza appartiene all'organismo stesso e quindi non deve essere attaccata. Purtroppo queste stesse proteine coprono anche la superficie esterna delle cellule tumorali. I primi tentativi di usare un vaccino contro il cancro effettuati dal nostro e da altri gruppi potrebbero essere falliti perché stimolavano il sistema immunitario a cercare le proteine presenti, sebbene a diversi livelli, su entrambe le cellule.

Di recente, però, il nostro gruppo è riuscito a puntare proteine caratteristiche dei processi tumorali esaminando sequenze genomiche del tessuto normale e del tumore di un paziente per identificare proteine esclusive del cancro.

In seguito abbiamo studiato quali proteine cancro-specifiche inneschino una forte risposta di molecole del sistema immunitario incaricate di dirigere le risposte dell'organismo contro sostanze estranee, chiamate proteine del maggior complesso di istocompatibilità, o MHC. Usando queste informazioni possiamo creare vaccini personalizzati che includano cellule dendritiche con molecole MHC ottenute dal paziente, le quali afferreranno le proteine del cancro e le esporranno al sistema immunitario. Quello stimolo aiuterà a generare risposte antitumorali da parte dei linfociti T e segnalerà quali cellule tumorali trasportano quelle proteine specifiche affinché siano distrutte.

L'anno scorso abbiamo sperimentato questo approccio su tre pazienti con melanoma. Mentre scrivevamo su «Science», abbiamo trovato sette proteine cancro-specifiche che potevano legarsi alle molecole MHC di ciascun paziente. Abbiamo osservato una risposta in tutti e tre i soggetti: tre delle sette proteine erano riconosciute dai linfociti T dei pazienti e quegli stessi linfociti aggredivano le cellule tumorali dei pazienti.

un'ondata di segnali chimici, chiamate citochine, che il sistema immunitario usa per comunicare. Il risultato può essere un'attività frenetica che mette in pericolo la vita del paziente, in cui le cellule immunitarie aggrediscono tessuti sani, causando un collasso multiorgano.

Nel caso di Koehler la tempesta è arrivata rapidamente e con violenza. Entro un'ora dall'inoculo con i suoi linfociti T modificati la donna si è sentita malissimo. Quella notte è stata accolta dall'unità di terapia intensiva, dove è rimasta per otto giorni, per la metà dei quali in stato di coma e del tutto incosciente. La donna non ricorda che cosa sia successo in quei giorni, ma riesce a ricordare le allucinazioni di cui è stata vittima alcuni giorni dopo, quando ha chiesto alle infermiere di essere aiutata a impacchettare il pranzo per un paio di famosi giocatori di golf. Koehler era un'accanita giocatrice di golf dal 1999, quando aveva iniziato a dedicarsi a questo sport per incontrare uomini, incluso colui che in seguito è diventato suo marito.

Quando è stata dimessa dall'ospedale, all'inizio del marzo 2015, Koehler era incredibilmente debole, ma si stava riprendendo rapidamente. Un test effettuato sul midollo spinale non mostrava alcuna presenza di tumore, e tre settimane dopo il test la donna era nuovamente sui campi da golf insieme al marito. La tempesta di citochine era terribile, ma a differenza della chemioterapia gli effetti si placavano entro un paio di settimane e non provocavano la perdita di capelli. Per fortuna, dato che le tempeste di citochine sono abbastanza comuni con le terapie a base di cellule CAR-T, i medici hanno iniziato a imparare fino a che punto spingersi con pazienti come Koehler, in modo da ottenere il massimo dei benefici senza rischiare la vita dei pazienti.

La terapia a base di cellule CAR-T deve essere messa a punto su misura e prodotta per il singolo paziente. Produrle per tutti i pazienti con leucemia e linfomi che potrebbero volerle diventa una sfida, ma anche qualcosa di straordinariamente costoso, anche se è troppo presto per dire con esattezza quanto possono costare le terapie a base di cellule CAR-T, dal momento che, finora, sono state usate solo in ricerche di tipo universitario.

Robert Preti, fondatore di PCT, un'azienda che produce cellule CAR-T, lavora per migliorare il processo produttivo. Ritiene che siano questioni principalmente di ingegneria, che saranno risolte con ancora pochi anni di duro lavoro.

L'altra sfida che attende le terapie a base di cellule CAR-T è la possibilità di trasferirne il successo dai tumori liquidi ai tumori solidi, ovvero al tipo di tumore che forma agglomerati a livello di seno, prostata, polmoni, pelle e altri tessuti. Un ostacolo è che, dopo aver abbandonato il flusso sanguigno, le cellule CAR-T non sono molto abili nel trovare un tumore solido, spiega Ira Mellman, vicepresidente della sezione di immunologia tumorale di Genentech. Nel sangue, le cellule di un tumore liquido sono relativamente facili da individuare. Addirittura più cruciale, se è vero che le cellule CAR-T possono eliminare i linfociti B nel sangue e nei tumori linfatici, nei tumori solidi invece non esiste una cellula simile di cui i pazienti possano fare a meno.

Stato solido

I tumori solidi pongono altre difficoltà per trattamenti immunologici. Spesso sono circondati da una matrice di tessuto connettivo e di altri tessuti, che bloccano le cellule impedendo loro di entrare nella massa maligna. Oltre a questo, la pressione interna di un tumore solido è tipicamente più elevata rispetto a quella dell'ambiente circostante, il che tende a far fluire all'esterno i segnali chimici che il sistema immunitario usa per marcare cellule aberranti, per non parlare poi di molti farmaci.

Foto di Amy Eckert

Beatriz M. Carreno è professore associato di medicina alla Washington University di St. Louis.

Elaine R. Mardis è Robert E. and Louis F. Dunn Distinguished Professor in medicina e condirettore del McDonnell Genome Institute alla Washington University di St. Louis.

Entrambe studiano in che modo immunologia umana e genomica dei tumori possano migliorare le terapie anticancro.

Un anno dopo il sistema immunitario dei pazienti continuava a produrre cellule T antitumorali nel sangue, suggerendo che i nostri vaccini potevano bloccare le recidive tumorali. Tra l'altro, due dei tumori dei nostri pazienti sono diminuiti di dimensioni o si sono stabilizzati, ma dato che i pazienti avevano ricevuto anche altre terapie non sappiamo che cosa sia stato di aiuto. A oggi tutti e tre i pazienti sono vivi stabili, e non mostrano segni di effetti collaterali negativi derivanti dal vaccino.

Il nostro lavoro è ancora in fase preliminare. La scelta di intervenire sul melanoma come primo tumore è derivata dal fatto che si tratta di un tumore con molte mutazioni e bersagli proteici; tuttavia prevediamo di testare questo approccio anche con altri tipi di cancro. Prima che il nostro metodo possa diventare parte di un trattamento antitumorale di routine avremo bisogno di studiare come influisce sui tumori a lungo termine, e accelerare i tempi di produzione del nostro vaccino.

In definitiva vorremmo usare questi vaccini come terapia complementare, affiancandoli ad altre immunoterapie contro i tumori. Alla fine, almeno così speriamo, i vaccini daranno ai pazienti un'arma migliore per combattere il cancro.

A un anno dall'infusione di cellule immunitarie provenienti dal suo organismo e geneticamente ingegnerizzate in modo da eliminare la sua leucemia, Karen Koehler non mostra segni di tumore.

Eppure questi tumori hanno mostrato alcune vulnerabilità. Nel 2011 la Food and Drug Administration ha approvato un anticorpo monoclonale chiamato ipilimumab, per curare melanomi in fase avanzata. A differenza della terapia tradizionale, l'ipilimumab non è stato progettato per uccidere direttamente i tumori; piuttosto rilascia i freni biologici che alcuni tumori sono in grado di agganciare al sistema immunitario, lasciando libere le difese del corpo di fare un lavoro migliore.

Il melanoma ha la cattiva abitudine di defraudare le cellule del sistema immunitario. Le masse di cellule tumorali hanno sulla loro superficie un assortimento di proteine malformate, che i linfociti T dovrebbero individuare, accerchiare e distruggere prima che la crescita aberrante abbia la possibilità di aumentare ulteriormente. Ma di tanto in tanto un tumore nascente trova il modo di inviare segnali chimici che dicono ai linfociti T che tutto va bene e di interrompere l'attacco.

Di fatto, le cellule tumorali hanno dirottato una caratteristica normale del sistema immunitario: un meccanismo di sicurezza che reprime le rampanti cellule della difesa prima che inizino a danneggiare il tessuto sano. Più specificatamente questo meccanismo di sicurezza consiste in una serie di *checkpoint*, o posti di blocco, che chiamano a raccolta le cellule della difesa affinché sferrino un attacco oppure le spengono, a seconda del segnale chimico presente. (Se i checkpoint dovessero rimanere bloccati in posizione aperta, è verosimile che la conseguente reazione immunitaria potrebbe uccidere un individuo più rapidamente di quello che potrebbe fare qualsiasi crescita maligna). Producendo proteine che bloccano il sistema dei checkpoint, le cellule tumorali impediscono un aumento dell'attività anticancro del sistema immunitario. Bloccare questo falso segnale con l'ipilimumab, o con altri cosiddetti inibitori dei checkpoint immunitari, risveglia le cellule immunitarie, permettendo loro ancora una volta di puntare agli obiettivi.

L'ipilimumab sì è rivelato presto efficace contro il tumore del polmone e il melanoma, e le aziende farmaceutiche hanno iniziato a sviluppare altri farmaci che usano la stessa strategia. Uno degli ex presidenti degli Stati Uniti, Jimmy Carter, che oggi ha 91 anni e il cui melanoma si è diffuso al cervello, aveva assunto uno di questi farmaci, il pembrolizumab, e quasi alla fine del 2015 aveva annunciato che quel farmaco aveva fatto piazza pulita di tutti i suoi tumori.

Boyer, sottopostasi a un regime simile per una malattia simile, non se l'era passata altrettanto bene. E questo è un mistero. Alcuni ricercatori ipotizzano che possa essere stata l'età avanzata di Carter ad averlo aiutato. Cellule tumorali più vecchie hanno più mutazioni, così il suo sistema immunitario potrebbe avere avuto bisogno di una sola piccola spinta per liberare i linfociti T che erano già lì. In alcuni pazienti, al contrario, i linfociti T potrebbero non aver mai raggiunto il tumore e dunque non c'era nulla da sbloccare. In altri pazienti ancora, sembra che i linfociti T siano nel posto giusto, ma il farmaco non funziona, forse perché è necessario superare ancora numerosi passaggi. Uno studio del 2015 pubblicato dal «New England Journal of Medicine» ha dimostrato che un numero più grande di pazienti con melanoma riusciva a reagire meglio quando riceveva due inibitori dei checkpoint invece di uno solo.

Tuttavia i medici non riescono ancora a prevedere quale paziente risponderà a quale tipo di inibitore di checkpoint, o a quale combinazione di terapie, e così Boyer e pazienti come lei devono continuare a sperimentare terapie diverse. Oggi appena poco

Tre strategie immunitarie

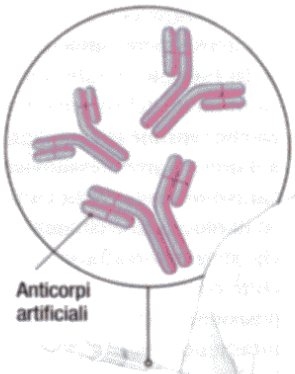
Chirurgia, radioterapia e chemioterapia sono state usate a lungo come terapie anticancro standard. Tuttavia i trial clinici effettuati nel corso degli ultimi cinque anni hanno dimostrato che caricare in modo estremo le cellule immunitarie dell'organismo – che fra l'altro si sono evolute per combattere batteri e virus pericolosi – offre un potente e nuovo elemento in più a questa combinazione, aiutando le cellule a trovare e a distruggere i tumori. Gli approcci che descriviamo in questa pagina sono testati da soli o in combinazione con altre terapie.

In che modo l'immunoterapia sta cambiando le terapie dei tumori solidi?

I tumori di pelle, polmoni e di altri tessuti sono chiamati tumori solidi perché formano una massa che crea il proprio ambiente protettivo. Gli inibitori del checkpoint aiutano a disgregare questo ambiente eliminando tumori alla pelle in stadio avanzato, in un paziente ogni cinque nei trial clinici.

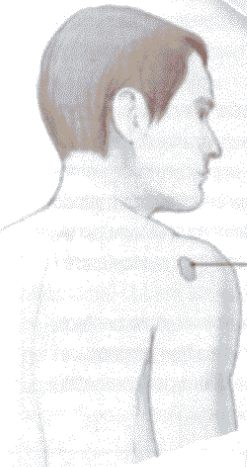
Inibitori del checkpoint

Se non sono controllate, le risposte immunitarie possono essere tanto potenti da distruggere i tessuti sani. Per questo motivo, cellule immunitarie specializzate chiamate linfociti T devono passare diversi checkpoint biologici prima di acquisire le loro piene capacità. Le cellule tumorali spesso agiscono su questi checkpoint in modo da impedire al sistema immunitario di attaccare il tumore. Nuovi farmaci, chiamati inibitori del checkpoint, disabilitano i segnali che attenuano l'immunità delle cellule cancerose permettendo al sistema immunitario di svolgere il proprio lavoro.



Anticorpi artificiali

I farmaci sono formati da anticorpi artificiali selezionati in modo da disabilitare i freni che le cellule tumorali mettono al sistema immunitario.



Tumore

Proteina che rileva il checkpoint normale

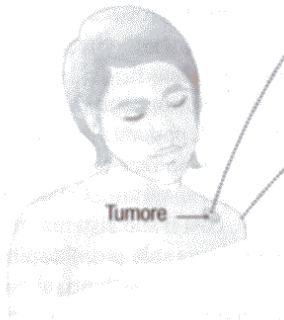
Proteina tumorale che calma i linfociti T

Molte cellule tumorali si nascondono dal sistema immunitario esibendo specifiche proteine che dicono ai linfociti vicini di non procedere verso lo stadio successivo di attivazione e, di fatto, di lasciare sostanzialmente in pace il tumore.

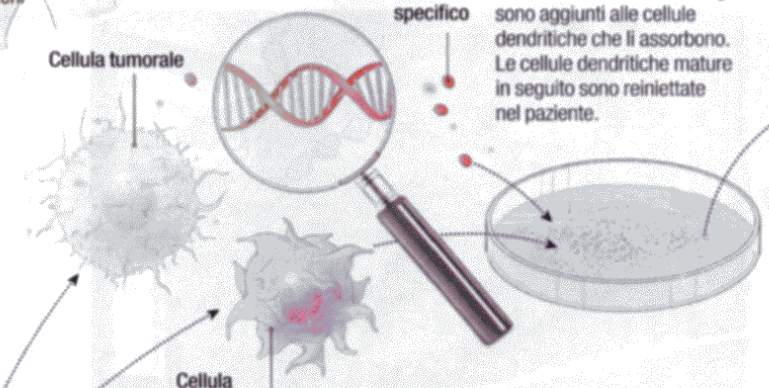
Vaccino con cellule dendritiche

Le cellule dendritiche pattugliano l'organismo cercando frammenti di proteine chiamate antigeni che abbiano un aspetto non familiare. Queste cellule mostrano gli antigeni aggressori ad altre cellule sentinella del sistema immunitario: i linfociti CD4+ e CD8+. I linfociti T, quindi, aggrediscono ogni altra cellula che trasporti l'antigene incriminato. Scegliendo antigeni presenti sulle cellule tumorali ma non su quelle sane, e mescolando gli antigeni con le cellule dendritiche del paziente i ricercatori creano una sorta di vaccino che troverà e distruggerà queste cellule cancerose negli anni a venire.

I ricercatori estraggono cellule sane, cellule tumorali e cellule dendritiche immature da un paziente.



Tumore



Cellula tumorale

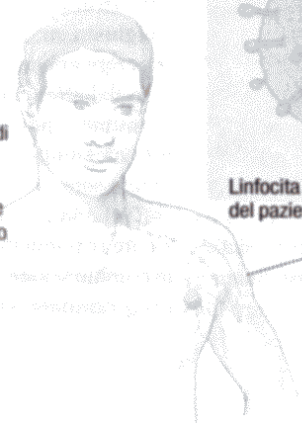
Antigene tumore-specifico

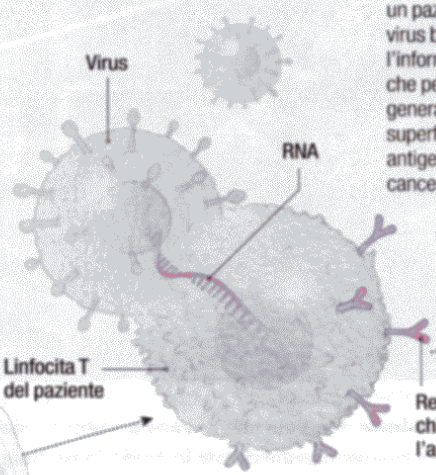
Cellula dendritica immatura

I ricercatori confrontano cellule maligne e cellule sane cercando antigeni che si trovano solo sulle cellule tumorali. Questi antigeni sono aggiunti alle cellule dendritiche che li assorbono. Le cellule dendritiche mature in seguito sono reiniettate nel paziente.

Cellule CAR-T

I linfociti T con recettori chimerici per l'antigene combinano caratteristiche di due tipi di cellule immunitarie preposte alla difesa: i linfociti T e B. Molecole chiamate recettori e presenti sulla superficie di una cellula CAR-T hanno l'aspetto di un ibrido fra i recettori sulle cellule B e T. La proteina CAR permette a questa insolita cellula di legarsi ad antigeni selezionati e distruggere ogni cellula con l'antigene bersaglio. Questo mix elimina fasi intermedie a carico dei linfociti B e T, rendendo le cellule CAR-T virtualmente inarrestabili.





Virus

RNA

Linfocita T del paziente

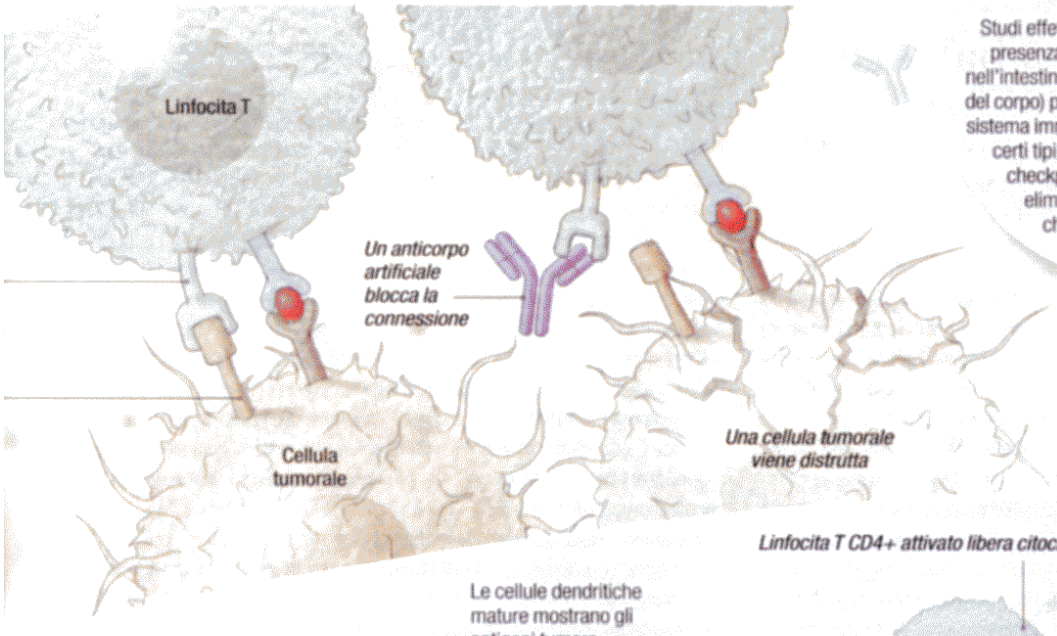
Recettore chimerico per l'antigene (CAR)

I medici estraggono linfociti T da un paziente e li infettano con un virus benigno che trasporta l'informazione genetica (RNA), che permette ai linfociti T di generare un recettore di superficie che riconoscerà un antigene specifico sulla cellula cancerosa.

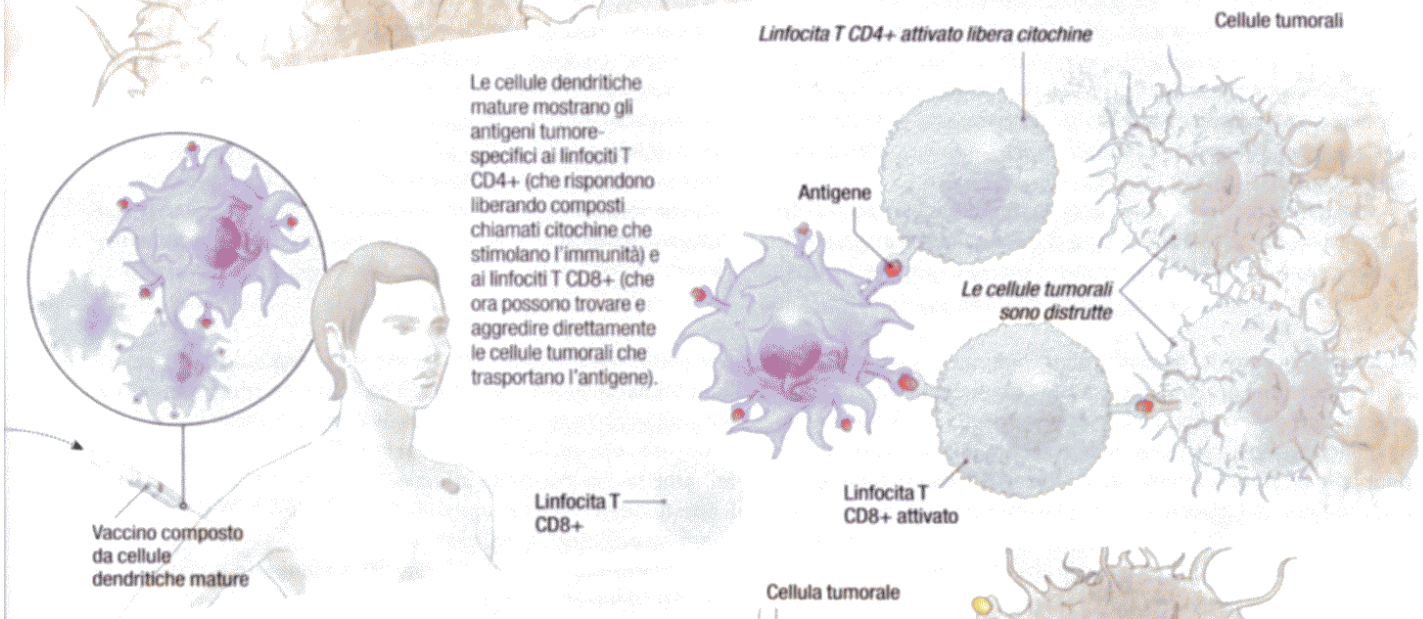
Illustrazione di Shizuka N. Aoki

I batteri intestinali potrebbero aumentare l'efficacia dei trattamenti immunitari?

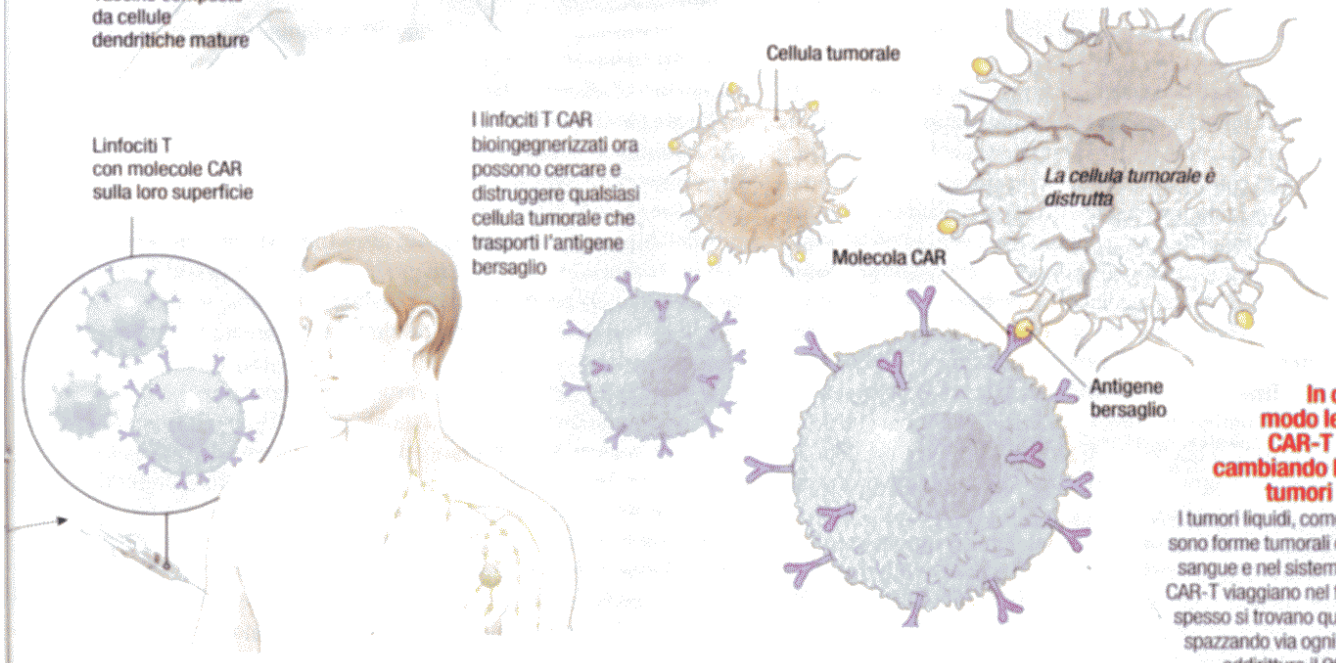
Studi effettuati su topi suggeriscono che la presenza di specifiche specie batteriche nell'intestino (parte del cosiddetto microbioma del corpo) potrebbero stimolare la capacità del sistema immunitario di rallentare la crescita di certi tipi di tumori. Inoltre gli inibitori del checkpoint fanno un lavoro migliore eliminando il tumore nei roditori che ospitano questi batteri.



Impedendo alle cellule tumorali di interagire con il sistema dei checkpoint per i linfociti T, gli inibitori del checkpoint lasciano i linfociti T liberi di aggredire un tumore con rinnovato vigore.



Le cellule dendritiche mature mostrano gli antigeni tumore-specifici ai linfociti T CD4+ (che rispondono liberando composti chiamati citochine che stimolano l'immunità) e ai linfociti T CD8+ (che ora possono trovare e aggredire direttamente le cellule tumorali che trasportano l'antigene).



I linfociti T CAR bioingegnerizzati ora possono cercare e distruggere qualsiasi cellula tumorale che trasporti l'antigene bersaglio

In che modo le cellule CAR-T stanno cambiando la terapia dei tumori liquidi?

I tumori liquidi, come linfomi e leucemie, sono forme tumorali che hanno origine nel sangue e nel sistema linfatico. Le cellule CAR-T viaggiano nel flusso sanguigno dove spesso si trovano queste cellule maligne, spazzando via ogni traccia di tumore in addirittura il 90 per cento dei pazienti con leucemia aggressiva studiati.

Guerra batterica

Alcuni tipi di batteri intestinali potrebbero stimolare la capacità del sistema immunitario di combattere i processi maligni

di Maria-Luisa Alegre e Thomas F. Gajewski

Maria-Luisa Alegre è docente del Dipartimento di medicina dell'Università di Chicago.
Thomas F. Gajewski è docente del Dipartimento di patologia e di quello di medicina dell'Università di Chicago.

Perché alcuni pazienti rispondono bene alle nuove immunoterapie contro il tumore mentre altri non lo fanno? Le componenti genetiche dei tumori o dei pazienti potrebbero concorrere a determinare questo comportamento. Il nostro lavoro e quello di altri scienziati oggi suggerisce anche che le differenze nell'assetto del microbioma individuale, cioè dell'insieme dei batteri amici che abitano diversi distretti del nostro organismo, possano avere un ruolo.

Queste comunità batteriche, in particolare quelle che si trovano nell'intestino, possono essere molto diverse se consideriamo le specie che le costituiscono. A loro volta, queste specie influiscono sull'intensità della risposta infiammatoria del sistema immunitario di un ospite, servendosi di meccanismi che ancora oggi non sono compresi del tutto. Alcuni batteri stimolano una reazione infiammatoria esagerata, che spinge cellule normali a diventare tumorali, o che insegna alle cellule immunitarie ad attaccare erroneamente tessuti sani a livello delle articolazioni, come per esempio accade nell'artrite reumatoide.

A volte i batteri possono riuscire a innescare una risposta terapeutica. Il nostro gruppo, che ha sede all'Università di Chicago, ha studiato ceppi di topi geneticamente identici che avevano microbiomi diversi perché erano stati allevati in ambienti diversi. Dopo aver iniettato ai topi cellule provenienti da un melanoma, un tumore della pelle, i tumori che si originavano crescevano più lentamente in un gruppo e più rapidamente in un altro. I topi che mostravano una crescita tumorale più lenta scatenavano anche una risposta immunitaria più intensa contro il loro tumore. Sorprendentemente, se si trapiantava il microbioma dai topi con tumori a crescita lenta ai topi con tumori a crescita veloce – ottenevamo questo risultato trasferendo materiale fecale fra i due gruppi di animali – osservavamo una crescita tumorale rallentata anche nel secondo gruppo di animali.

Analizzando il DNA in campioni fecali prelevati dai due gruppi di topi, il nostro gruppo ha scoperto due specie batteriche appartenenti al genere *Bifidobacterium* che sembravano responsabili dell'aumentata attività antitumorale. La cosa straordinaria era che nutrire i topi con uno solo dei due ceppi batterici – o *Bifidobacterium longum* o *Bifidobacterium breve* – era sufficiente per indurre il sistema immunitario a rallentare la crescita tumorale nei topi che avevano ricevuto l'inoculo. La presenza di questi ceppi batterici benefici determinava addirittura l'efficacia di un nuovo farmaco immunoterapico, un cosiddetto inibitore del checkpoint (*si veda il testo principale*). I tumori scompa-

più del 20 per cento dei pazienti con melanoma in stadio avanzato e in trial clinici ottiene una risposta completa in seguito all'uso di inibitori dei checkpoint, con poco più della metà che mostra una qualche risposta. Per confondere ancora di più le cose, alcuni tumori che sembrano attrarre pochi linfociti T rispondono ancora agli inibitori del blocco, mentre i farmaci certe volte non hanno alcun effetto su altri tumori che contengono un gran numero di linfociti T, suggerendo che il cancro stia mettendo in campo altri trucchi.

Tutto questo ha reso la capacità di trovare un trattamento efficace per i tumori solidi in un particolare individuo una questione di tentativi ed errori, come illustra l'esperienza di Boyer. Due anni dopo l'intervento chirurgico effettuato per rimuovere il neo maligno dalla schiena, la donna ha scoperto che il melanoma era ritornato e si stava diffondendo nei polmoni e nel petto. Poiché a quel punto le crescite erano troppo grandi per essere asportate, Boyer aveva accettato l'offerta dei medici di partecipare a un trial clinico a inizio 2013, nel corso del quale le sarebbero state iniettate dosi elevate di interleuchina 2 (IL-2), uno delle dozzine di differenti segnali chimici che aiutano a stimolare la capacità del sistema immunitario di combattere il cancro. All'inizio sembrava che il farmaco avesse arrestato la crescita dei tumori di Boyer, ma dopo tre mesi la risonanza magnetica ha rivelato che il tumore purtroppo era di nuovo in movimento.

Boyer ha optato per un secondo trial clinico, questa volta accoppiando la terapia approvata di recente a base di ipilimumab – che inibisce i checkpoint – con un'altra molecola usata come segnalatore dal sistema immunitario: l'interleuchina 21 (IL-21). Nel giro di poche settimane, tuttavia, gli effetti collaterali della terapia a base di IL-21 (nausea, diarrea e dolore insopportabile) erano diventati così invalidanti che Boyer era stata costretta a interrompere le iniezioni dei farmaci, nonostante continuasse a ricevere l'ipilimumab. Verso la fine del 2013 alcune delle masse tumorali avevano iniziato a espandersi, così il gruppo di medici che seguiva Boyer aveva deciso di applicare la radioterapia nel tentativo di limitarne la crescita. Nella primavera dell'anno successivo alcuni di questi tumori erano più piccoli, ma nuove masse maligne erano comparse nella testa e nel seno.

Un intervento chirurgico è riuscito a eliminare la massa a livello del torace, mentre altre due terapie a base di sostanze immunostimolanti sembravano tenere il resto dei tumori sotto controllo almeno per un po'. Tuttavia a gennaio 2015 era ormai chiaro che la donna aveva bisogno di un altro piano di attacco, dato che nuove metastasi avevano cominciato a svilupparsi a livello di cervello, seno e addome. Un mese dopo la donna è stata arruolata in un trial clinico che combinava un altro inibitore dei checkpoint con un farmaco che si ritiene in grado di rallentare la crescita tumorale. Quando questo articolo è andato in stampa, le masse tumorali della donna erano stabili e alcune si erano addirittura leggermente ridotte.

È innegabile che così tanti trattamenti abbiano messo a dura prova l'organismo di Boyer. Attualmente la donna trascorre le notti e gran parte delle giornate in una poltrona soffice e felpata, per dare conforto alla schiena. Va comunque al lavoro, è un ingegnere strutturale, la maggior parte delle mattine della settimana in cui non è costretta a sottoporsi al sesto ciclo di terapie. Altrimenti si diverte trascorrendo il tempo ai videogiochi: *Call of Duty* è il suo preferito. In definitiva, però, Boyer non si pente di aver provato sei differenti regimi di immunoterapia fino a questo momento. «Mi sembra che alcune di queste terapie abbiano forse rallentato un poco la crescita», dice. Uno dei suoi medici, ricorda la donna, ha spiegato che nel caso del melanoma parte del gioco

rivano del tutto nei topi trattati con l'inibitore e il cui microbioma includeva le specie di *Bifidobacterium*. I topi privi del *Bifidobacterium*, tuttavia, mostravano solo una parziale risposta nei confronti del farmaco, ma erano curati se si somministravano loro anche i ceppi batterici corretti.

Un secondo gruppo di ricercatori, basati principalmente in Francia, ha effettuato un esperimento simile con un diverso inibitore del checkpoint. Questi ricercatori hanno determinato che un altro genere batterico, chiamato *Bacteroides*, permetteva agli animali trattati di eliminare i tumori iniettati. Se si somministrava agli animali un antibiotico che uccideva questi microbi si rendeva inefficace il farmaco anticancro: questa ultima osservazione dovrebbe far riflettere i medici al pensiero di quanti pazienti malati di tumore ricevono anche gli antibiotici. I risultati ottenuti dai gruppi francese e di Chicago sono stati pubblicati nel novembre 2015 dalla rivista «Science».

Ovviamente è necessario classificare in modo più completo i batteri presenti nel microbioma umano e i loro potenziali effetti antitumorali, prima di poter raccomandare qualsiasi tipo di terapia a base di batteri nelle persone. Mentre batteri come *Bifidobacterium* sembrano avere effetti favorevoli, altri ceppi potrebbero permettere ai tumori di crescere più rapidamente. (Consumare yogurt per stimolare le terapie immunitarie potrebbe anche non funzionare. Gli yogurt contengono tipicamente *Bifidobacterium lactis* o *Bifidobacterium bifidum*, che potrebbero non avere gli stessi effetti delle specie usate nei recenti studi sui topi). I medici, inoltre, non vogliono neppure stimolare troppo il sistema immunitario per non incorrere nel rischio di scatenare malattie autoimmuni.

non è necessariamente trovare adesso la giusta terapia, ma tenere il paziente in vita abbastanza a lungo fino a quando qualcuno troverà la cura giusta. E così lei finora accetta l'attuale qualità della vita.

Guardare avanti

Poiché Boyer e altri pazienti stanno vivendo abbastanza lungo da provare un certo appagamento, Mellman di Genentech è elettrizzato. Nel settore dell'immunoterapia, dice, semplici possibilità hanno iniziato a trasformarsi in risultati effettivi nei pazienti. I ricercatori non si preoccupano più se la loro ricerca alla fine aiuterà qualcuno, ora possono impiegare il tempo migliorando terapie efficaci. «Dobbiamo trovare confini e limitazioni di queste terapie, e scoprire come fare per aggirarli», dice Mellman, ma questo «è un modo assai stimolante ed eccitante di condurre ricerche scientifiche».

Alla fine, ritiene Mellman, il processo di selezione di una terapia immunitaria diventerà più logico. Un paziente con un tumore solido potrebbe per prima cosa sottoporsi a una biopsia della massa tumorale, per cercare la presenza di linfociti T. Se nel tumore ci fosse un numero sufficiente di linfociti T, allora al paziente verrebbe somministrato verosimilmente un singolo inibitore del checkpoint, o forse diversi inibitori. Tra l'altro al momento la Food and Drug Administration ha provato tre inibitori del checkpoint, ma più di una dozzina di altre sostanze sono in fase di sviluppo. Se il tumore non ha già attratto molti linfociti T, allora i medici possono provare diverse altre tecniche sia per guidare le cellule immunitarie al suo interno sia per richiamare l'attenzione del sistema immunitario verso la crescita anormale, prima di aprire i checkpoint.

I ricercatori stanno anche considerando il modo migliore di usare le terapie anticancro standard, inclusa la radioterapia e la chemioterapia, per stimolare la risposta immunitaria. Uccidere un gran numero di cellule tumorali con dosi più basse di chemioterapia o radioterapia dovrebbe rilasciare una gran quantità di detriti cellulari dal tumore, avvertendo in questo modo il sistema immunitario della necessità di inviare linfociti T contro qualunque processo anormale rimanga attivo. Tra l'altro, ottenere il giusto bilanciamento può essere difficile, perché è stato dimostrato che troppa chemioterapia e radioterapia sopprimono parte del sistema immunitario. In seguito, l'aggiunta di un inibitore del checkpoint potrebbe essere in grado di combattere efficacemente il cancro ormai indebolito prima che il processo maligno abbia la possibilità di riprendersi. Gli scienziati hanno però iniziato a testare questa ipotesi giusto ora.

Infine, via via che un numero sempre più grande di immunoterapie sarà approvato dalla Food and Drug Administration questi trattamenti porranno una sfida differente, di carattere non medico: il loro costo. Il ricorso a terapie combinate aumenta i costi di quelli che già oggi sono trattamenti molto costosi. Attualmente il mercato globale dei farmaci oncologici si sta avvicinando ai 100 miliardi di dollari all'anno, secondo IMS Health, azienda che fornisce dati medici. Tuttavia i dirigenti delle case farmaceutiche riconoscono che compagnie assicurative e pazienti non saranno disposti, o non saranno in grado, di combinare indefinitamente farmaci il cui costo può aggirarsi intorno ai 150.000 dollari o più per singolo paziente. Quindi stanno cercando di migliorare la produzione, ridurre dosaggi e accorciare i tempi del trattamento, fra gli altri approcci, in modo da ridurre il costo finale del trattamento stesso.

Addirittura le attuali terapie curative sono ben lungi dall'essere perfette. Koehler sta ancora soffrendo di alcuni effetti collaterali persistenti che derivano dalle cure a cui si è sottoposta. Si stanca molto più facilmente di quanto le accdesse in passato. Se va a pranzo con amici, in seguito potrebbe non avere le energie necessarie per fare una passeggiata con il marito. «La parte più difficile ora è capire quanto lontano posso spingere me stessa», dice la donna. Tuttavia Koehler riesce ad apprezzare la condizione di pensionata che ha accettato quando la sua prima terapia non ha funzionato. Gioca a golf, fa escursioni, cammina sulla neve con le ciaspole quando il tempo lo consente.

Incoraggiata dai cani di *pet therapy* che l'hanno visitata durante la sua permanenza in ospedale, la donna porta il suo golden retriever CJ fino al liceo locale, per aiutare alcuni studenti della scuola a liberarsi dallo stress degli esami. I medici che si occupano di cancro ritengono che presto l'immunoterapia offrirà a un numero assai più grande di pazienti del genere opportunità di godere di una rinnovata voglia di vita. ■

PER APPROFONDIRE

The Basic Principles of Chimeric Antigen Receptor Design. Sadelain M. e altri, in «Cancer Discovery», Vol. 3, n. 4, pp. 388-398, aprile 2013. **http://cancerdiscovery.aacrjournals.org/content/3/4/388.full.pdf.**

2015 Guidance on Cancer Immunotherapy Development in Early-Phase Clinical Studies. Guidance Development Review Committee e altri, in «Cancer Science», Vol. 106, n. 12, pp. 1761-1771, dicembre 2015. **http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cas.12819/epdf.**

Advances in Immunotherapy for Melanoma. Redman J.M. e altri, in «BMC Medicine», Vol. 14, articolo n. 20, 6 febbraio 2016. **http://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-016-0571-0.**

Un interruttore per spegnere il cancro. Wolchok J.D., in «Le Scienze» n. 551, luglio 2014.