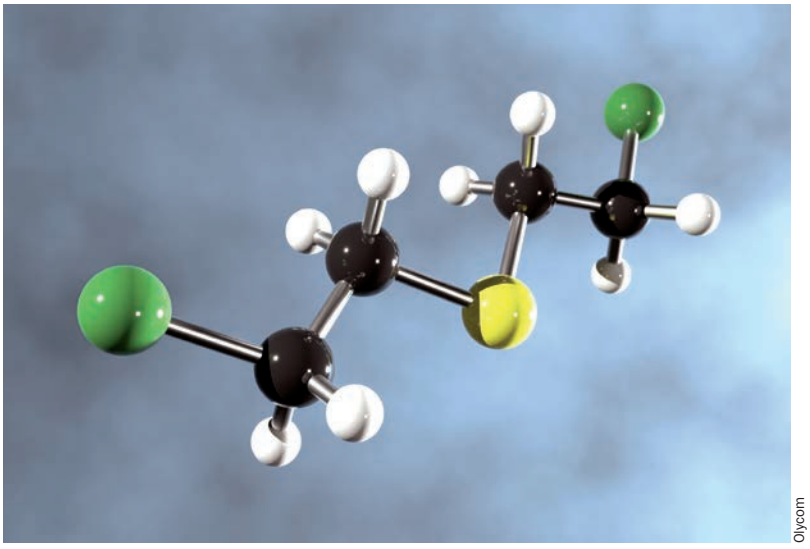
Le potenzialità dell'immunoterapia

Il nuovo paradigma

Alessandro Bertolini
Direttore oncologia medica Azienda Ospedaliera Valtellina e Valchiavenna
www.alessandrobertolini.it



Olycom

Ricostruzione della struttura molecolare dell'iprite, composta da carbonio (nero), cloro (verde), idrogeno (bianco) e zolfo (giallo). Dall'iprite nacque la prima idea scientifica da cui deriva la moderna chemioterapia dei tumori.

Reconstruction of the sulphur mustard molecular structure, made up of carbon (black), chlorine (green), hydrogen (white) and sulphur (yellow). Sulphur mustard led to the first scientific idea at the basis of modern tumour chemotherapy.

Il 24 maggio 1915 il Regio Esercito Italiano decise di *raggiunger la frontiera* orientale *per far contro il nemico* austriaco *una barriera* di fuoco e piombo. Quel giorno, ricorre quest'anno il centenario dell'entrata in guerra dell'Italia nel primo massacro europeo del Novecento, generazioni di giovani connazionali iniziarono un'esperienza che li segnò per l'intera esistenza.

Alcuni non ebbero in sorte la possibilità di tornare alle proprie case, altri vi tornarono feriti o, peggio ancora, mutilati, molti sopravvissero alla guerra ed entrarono nella storia della nazione come un ricordo collettivo da mitizzare.

Il mito della Grande Guerra, così chiamiamo la Prima guerra mondiale, è ancora in tutti noi e per l'Italia cresciuta attorno a questa verità esso rappresenta l'ultimo sforzo per raggiungere l'unità geografica e amministrativa della Penisola. Il mito trasformò una follia in una ragione nobile, quasi un tutt'uno con il Risorgimento ottocentesco.

Io stesso, che ho frequentato la scuola in un'epoca in cui i ricordi di prima mano si affievolivano, perché i reduci, per ragioni anagrafiche, diventavano sempre meno, ho studiato non il numero delle vittime e i sacrifici del Paese ma i brillanti risultati militari del nostro esercito, passato dagli anni delle prime conquiste territoriali fino alla disfatta di Caporetto, per risorgere con la gloriosa ultima battaglia di Vittorio Veneto.

Il mito è ancora conservato ai giorni nostri, perché basta attraversare un qualsiasi ponte sul fiume Piave per trovare un cartello con la scritta *Fiume Sacro alla Patria*. Ritengo sia giusto che esistano quei cartelli e quelle scritte, soprattutto per onorare tutti i nostri Caduti.

A dire il vero, leggendo da studente certi libri, Hemingway, Lussu, o le stesse poesie di Ungaretti, qualcosa della verità della guerra e dei suoi risvolti terribili avrei dovuto cogliere. Al contrario sarebbe bastato leggere il telegramma del generale Diaz, scritto a mezzogiorno del 4 novembre 1918, per dimenticare ogni buon proposito obiettivo e vivere l'emozione del mito come una cosa giusta. Eppure i nostri soldati *erano* stati *come d'autunno sugli alberi le foglie*.

Faccio tutto questo ampio commento storico perché durante la Grande Guerra è nata la chemioterapia. Sembra una follia, ma è davvero così.

Alcune armi biologiche di distruzione di massa ebbero nel dopoguerra l'onore di trasformarsi da veleni mortali usati per uccide-

The new paradigm

Sometimes also the inestimable folly of war can lead to unexpected progress. Yperite, commonly called mustard gas and created as a weapon of mass destruction in the First World War, evolved into the even more terrifying nitrogen mustard gas. But today, the latest chemotherapy cures are based on these infernal inventions. There are unfortunately various adverse side effects, as the substance prevents the replication of the cellular cycle, and attacks also healthy cells. A lot of recent research has studied the "molecular target", in other words the possibility that a selective action could only attack unhealthy cells. The big breakthrough may be a particular version of immunotherapy: helping the body react on its own, unmasking the self-protecting systems of the illness, and therefore defeating it.

re a farmaci adatti ad iniziare il primo percorso di cura del cancro.

È il paradosso di una guerra, che, come un filosofo ebbe a scrivere, rappresenta l'igiene del mondo ed è vergogna solo a pensarlo. La guerra è frutto di altri miti, di epoche in cui essere militare e combattente per la Patria aveva tanto di nobile e di onorevole e non farlo sarebbe stata scelta codarda.

Da un gas mortale usato dai tedeschi ad Ypres in Belgio il 12 luglio 1917 (da quel luogo prese nome di iprite) la ricerca farmacologica in periodo di pace trovò il bandolo della matassa, aprendo il filone della guerra al cancro. Dall'iprite nacque una nuova arma, la mostarda azotata, per fortuna mai usata nella guerra successiva, e da quella sostanza tossica la prima idea scientifica da cui deriva la moderna chemioterapia dei tumori. Fu come passare da una guerra per uccidere un nemico in divisa ad un'altra guerra, questa volta molto più giusta, contro il vero male del momento.

Non so se quando si parla di cura dei tumori, usando l'eufemismo "guerra al cancro", si parta direttamente da quella dei nostri nonni. Forse è solo un caso, perché il cancro è un nemico e il nemico lo si combatte con le armi e la Prima guerra mondiale con tutta probabilità rappresenta solo un ricordo che non c'entra nulla.

Quando ho iniziato la professione, la chemioterapia era l'unica arma che un oncologo avesse a disposizione per aiutare i pazienti colpiti dalla malattia.

Nell'immaginario collettivo, la chemioterapia ancora oggi è vista come uno strumento terapeutico che, per quanto abbia fatto passi in avanti, risulta, per gli effetti collaterali, alle volte peggio del male che vuole combattere.

La chemioterapia per decenni è stata il nostro mito e attorno a quest'idea la ricerca farmacologica ha percorso parecchie strade e sdoganato numerose nuove molecole, ben oltre l'iprite.

Quello che si usava negli Anni Ottanta del secolo scorso si usa ancora oggi, ma le possibilità terapeutiche sono state ampliate dall'arrivo di farmaci sempre più attivi contro la crescita cellulare patologica e sempre meno tossici.

Una grossa mano l'hanno data tutte le terapie di supporto che si associano ai chemioterapici, in una sorta di mistura unica fatta di veleni e di antidoti ai veleni stessi.

Oltre ai soldati che sparano direttamente sul cancro esistono le retrovie, costituite da farmaci che sostengono la guerra al male e che rendono più accettabile la fatica della cura.

La ricerca farmacologica lungo il filone della mostarda azotata si è esaurita una decina di anni fa. Un nuovo farmaco per entrare sul mercato ha bisogno di un periodo di studio e ricerca che può durare parecchi anni. Le molecole che usiamo per la chemioterapia sembra abbiano raggiunto il massimo delle possibilità d'azione che la ricerca scientifica ha messo in campo e difficilmente ne avremo di nuove, perché gli interessi della ricerca sponsorizzata dall'industria sono diventati altri.

In termini scientifici il ciclo cellulare è rappresentato dal tempo che una cellula impiega per duplicare se stessa in due cellule figlie uguali tra loro. Durante questo processo delicato si compiono una serie di eventi biologici che la chemioterapia riesce a contrastare, provocando non la duplicazione ma la morte cellulare. I tumori, per oltre trent'anni, si sono curati in questo modo, impedendo il completamento del ciclo cellulare delle cellule patologiche.

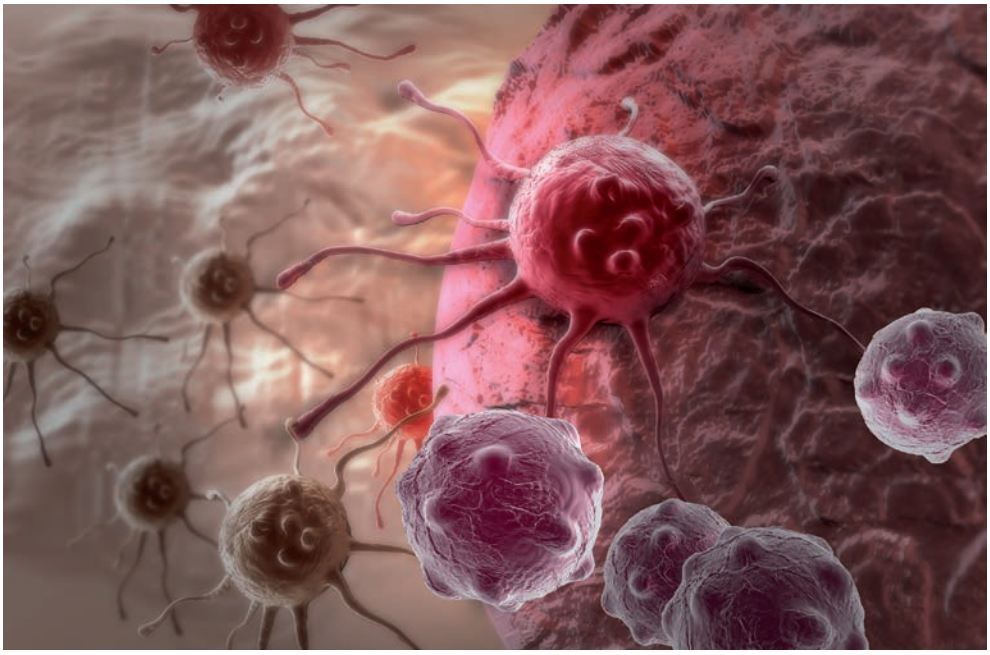
Gran parte delle tossicità attese dalla chemioterapia derivano dall'aggressione che i farmaci fanno verso tutto ciò che si replica, seguendo le regole biologiche del ciclo di una cellula vivente, sia essa sana o malata di cancro. Peli, mucose e tumore subiscono la medesima angheria, come essere esposti in trincee opposte ai medesimi gas lanciati da uno dei due contendenti.

Mondadori Portfolio

Immagini della Grande Guerra. L'immunoterapia è come un nuovo esercito che consente agli alleati stremati da anni di trincea di pensare di poter finalmente vincere la guerra.

Images of the First World War. Immunotherapy is like a new army that allows allies worn out by years in the trenches to think they can finally win the war.

Mondadori Portfolio


Fotolia

Come dicevo, il tempo della ricerca in oncologia sta subendo un'impennata, perché negli ultimi dieci anni si è abbandonato l'obiettivo del ciclo cellulare a vantaggio di una ricerca di molecole che avessero una loro azione contro il tumore più selettiva e specifica, contro alcune caratteristiche biologiche che una cellula tumorale possiede e che al contrario non hanno mucose, peli e tessuti sani.

Il nuovo secolo ha aperto la via delle cure a bersaglio molecolare e oggi, accanto ad una chemioterapia da Prima guerra mondiale, sia pur evoluta e perfezionata, usiamo farmaci che sono più simili alle battaglie dei film di fantascienza che non alla realtà delle trincee. Queste cure sono molto più attive e hanno alle volte la necessità di agire associate alla chemioterapia in una sorta di esercito alleato, che colpisce il cancro con maggiore efficacia e precisione. Da una decina d'anni stiamo facendo contro la malattia una guerra sempre più intelligente.

La ricerca farmacologica lungo questo filone prosegue e non abbiamo probabilmente ancora raggiunto quel *plateau* che possa farci dire di non avere più altre idee, com'è successo alla chemioterapia della Prima guerra mondiale.

Per oltre trent'anni, i tumori si sono curati impedendo il completamento del ciclo cellulare delle cellule patologiche.

For over thirty years, tumours are cured preventing the pathological cell cycle from completing.

Il vantaggio di queste nuove opportunità è ottenuto dietro costi elevati e una cura a bersaglio molecolare oggi impiega risorse economiche che i servizi sanitari devono saper gestire in modo oculato. Il loro valore terapeutico è quasi sempre indiscusso.

Le spese che si dovranno affrontare per poterle utilizzare hanno stimolato la ricerca, perché trovare qualcosa che diventi un'arma in più è garanzia di successo economico e di veloce rientro dall'investimento. Quasi tutte le industrie farmaceutiche hanno investito in ricerca sul filone bersaglio molecolare e il secondo decennio del nuovo secolo è caratterizzato dal sopraggiungere di sempre più nuovi farmaci di questa classe e sempre più opportunità terapeutiche per i malati.

Il mondo non si ferma e per fortuna va avanti con nuove idee, senza più il bisogno di trasformare un'arma di distruzione di massa in un aiuto per la salute.

L'Associazione dei primari oncologi medici ospedalieri del nostro Paese (Cipomo), durante il proprio congresso annuale del 14-16 maggio 2015, ha assegnato un premio giornalistico ad un'amica che svolge la professione di giornalista scientifico.

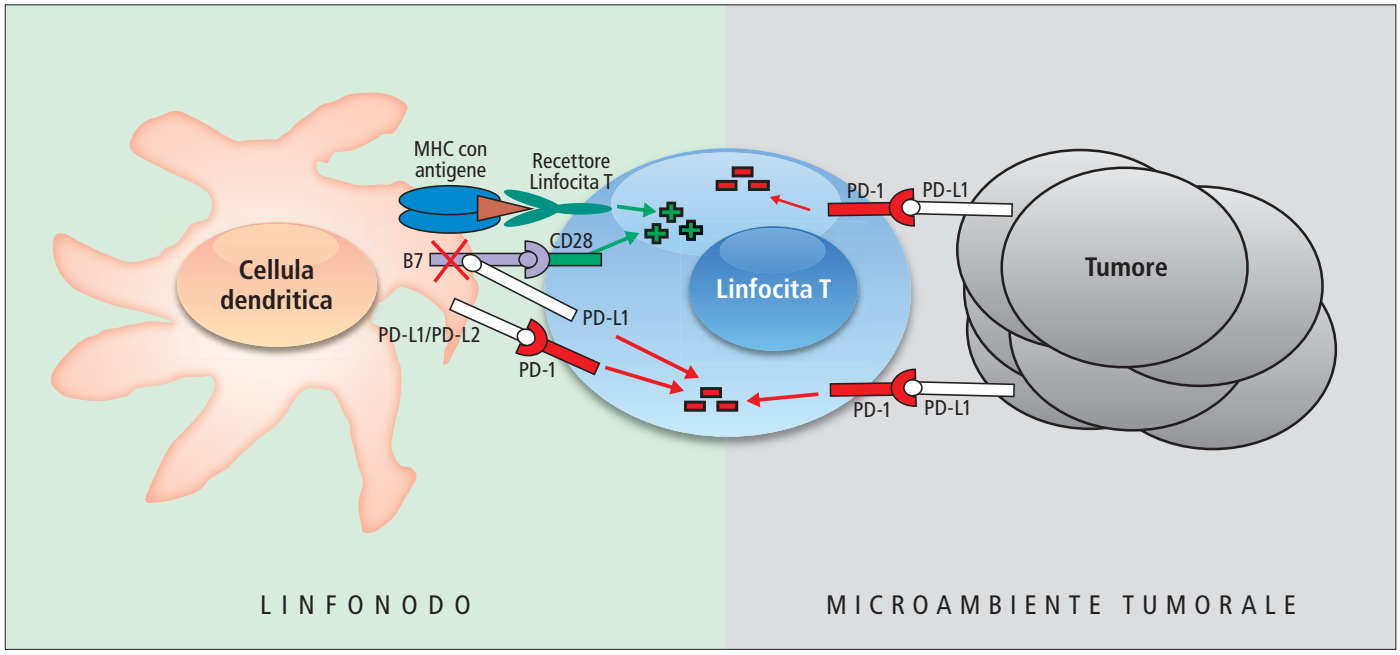
L'onore di scrivere la motivazione è stato assegnato a me e nella prolusione ho detto tra l'altro che Agnese è giornalista preparata e intelligente, perché oltre un anno e mezzo or sono aveva scritto un pezzo per un importante quotidiano sanitario nazionale dal titolo *L'immunoterapia sarà la svolta nella cura del cancro*.

Questo è l'ultimo filone di ricerca che è stato discusso e approvato negli ultimi mesi dalla comunità scientifica ed è del tutto originale. Non più solo farmaci che interferiscono con il ciclo cellulare, non più solo farmaci che approfittano di una particolare anomalia genica o enzimatica della cellula tumorale ma medicine che agiscono come stimolo specifico per il

Nell'immaginario collettivo, la chemioterapia ancora oggi è vista come uno strumento terapeutico che risulta, per gli effetti collaterali, alle volte peggio del male che vuole combattere.

In public opinion, chemotherapy is still seen as a therapeutic tool that is, at times, worse than the illness being fought, due to the side effects.

Fotolia



sistema immunitario, perché un malato faccia tutto da sé.

Le nuove idee derivano da questo diverso procedere.

A fine maggio 2015 a Chicago il congresso mondiale degli oncologi medici (Asco) ha dibattuto a lungo sull'argomento delle nuove cure e le relazioni sulle terapie immunologiche hanno avuto una parte di rilievo.

Questo è davvero un cambio di paradigma e potrebbe essere la volta buona, come scriveva la nostra amica Agnese.

Di fatto, un tumore cresce ingannando il sistema immunitario, che è il nostro apparato di difesa.

Con gli scudi abbassati, un organismo non è in grado di reagire in modo vincente alla differenza di antigeni espressi dalla cellula tumorale. Il sistema immunitario non riconosce il diverso e non aggredisce come dovrebbe, perché il tumore crea contromisure che offuscano il nostro sistema immunitario.

I nuovi farmaci (anti PD-1), recentemente scoperti, sono in grado di rimettere in ordine questa anomalia e in alcuni tipi di malattia essi risultano davvero promettenti. Non è una cura che funziona per tutti i tumori e per sempre, ma rappresenta un diverso modo di agire contro il cancro, forse più pulito e più vicino a quanto un organismo usualmente fa.

Anche per questa cura i termini bellici si sprecano.

I farmaci dell'immunità hanno lo scopo di abbattere il *checkpoint* immunitario operato dal tumore, che inganna le cellule preposte alle difese, come fanno gli aerei militari per sfuggire ai razzi lanciati dalla contraerea.

Abbattendo con farmaci specifici il *checkpoint*, il sistema immunitario rientra in attività, riconosce gli antigeni tumorali come non self e aggredisce con successo il cancro.

Questo è un nuovo paradigma.

Non vorrei essere frainteso, perché la cura definitiva è ancora di là da venire.

Tuttavia la scienza evolve e sfrutta al massimo le conoscenze.

Oggi abbiamo tre differenti modalità d'azione contro i tumori: la chemioterapia, che inibisce la replicazione cellulare; le terapie a bersaglio molecolare, che combattono il tumore in modo più selettivo dal suo interno; infine una versione più moderna e vincente dell'immunoterapia, che disarma il cancro dalle sue protezioni e ne consente l'aggressione.

È probabile che da questa ultima novità si possa trarre il vantaggio più fisiologico ed importante, perché finalmente abbiamo trovato una cura che cerca di rimettere in ordine quel disordine biologico creato dalla malattia.

Queste nuove cure al momento sono nella fase sperimentale, non sono ancora disponibili per i malati se non all'interno di studi clinici sperimentali o dietro speciali percorsi autorizzativi, ma i risultati molto promettenti lasciano sperare che il loro arrivo in clinica sia prossimo a venire.

Nel 1917 gli opposti eserciti stavano in una sorta di stallo e nessuno riusciva a prevalere sugli altri. Nell'aprile di quell'anno entrarono in guerra gli Stati Uniti, dalla parte dei Paesi alleati, e la bilancia della guerra si inclinò a vantaggio di questa coalizione.

L'immunoterapia è da considerare come un nuovo esercito che entra in guerra e consente agli alleati stremati da anni di trincea di pensare di poter finalmente vincere la guerra.

Mi auguro di poter leggere quanto prima: «I resti di quello che fu uno dei più potenti eserciti del mondo risalgono in disordine e senza speranza le valli che avevano discese con orgogliosa sicurezza» (*Bollettino della Vittoria*, 4 novembre 1918).

Oggigiorno una modalità d'azione contro i tumori è costituita dall'immunoterapia, che è ancora in fase sperimentale ma la cui azione si concretizza nel fatto che disarma il cancro dalle sue protezioni e ne consente l'aggressione da parte del nostro sistema immunitario.

Today, a way to fight tumours is made up of immunotherapy which is still in the experimental phase but whose action consists in disarming cancer of its protections and permits aggression by our immunity system.