

TERAPIE BIOLOGICHE E IMMUNOTERAPIA: LE NUOVE FRONTIERE NELLA CURA DEL TUMORE

I principali trattamenti delle neoplasie sono rappresentati dalla chirurgia, dalla chemioterapia, dalla radioterapia, dalla terapia ormonale, dalle terapie biologiche e dall'immuno-oncologia. Queste armi possono essere utilizzate singolarmente o in combinazione. Nel corso degli anni, la ricerca ha portato a terapie sempre più efficaci, che in molti casi sono in grado di ridurre la mortalità, con minori effetti collaterali. Dopo la fine di ogni tipo di trattamento sono necessari esami periodici di controllo. Questa pratica clinica si chiama "follow-up" e ha come obiettivo la gestione dell'eventuale ricomparsa di cellule tumorali e delle possibili complicanze legate al trattamento precedentemente utilizzato. In questo articolo vediamo in dettaglio le terapie biologiche e l'immuno-oncologia.

Terapie biologiche. Le terapie biologiche, dette anche "targeted therapies" (ovvero "terapie a bersaglio"), sono rivolte contro i meccanismi che controllano la crescita e la diffusione del cancro (bersagli molecolari).

Possono includere:

- anticorpi monoclonali;
- inibitori di fattori di crescita o dei loro recettori;
- vaccini;
- terapie genetiche.

Le **targeted therapies**, cioè i farmaci cosiddetti "biologici" o "intelligenti", agiscono in modo selettivo su recettori cellulari specifici. Questa azione selettiva influenza il risultato terapeutico e risparmia le cellule sane, con un miglioramento quindi della tollerabilità del trattamento, a vantaggio del paziente e della sua qualità di vita. I risultati ottenuti in questi ultimi anni sono entusiasmanti. L'era delle terapie biologiche è iniziata negli anni Novanta del secolo scorso. I primi progressi portarono alla scoperta di numerose molecole, che hanno determinato significativi miglioramenti nella sopravvivenza e nella riduzione della tossicità. In questo modo è stato possibile identificare i pazienti con specifiche alterazioni molecolari presenti a livello delle cellule tumorali e prescrivere loro il trattamento potenzialmente più efficace. Da allora, come diretta conseguenza, vengono risparmiate cure non necessarie e relativi effetti collaterali alle persone che non presentano le caratteristiche per ricevere quel tipo di trattamento. Si è così entrati nell'era della medicina personalizzata. La restrizione maggiore per l'impiego di queste terapie è il loro campo d'azione, limitato a quelle particolari neoplasie che dipendono da

alterazioni molecolari specifiche. Va inoltre considerata la possibilità che il corpo sviluppi una resistenza al trattamento, cioè che il farmaco diventi nel tempo meno efficace. Senza dimenticare i costi molto elevati, che derivano da una selezione attenta dei pazienti.

Come funzionano. Dal punto di vista del principio d'azione, le terapie mirate sono assimilabili alla chemioterapia: entrambe interagiscono con i meccanismi di crescita neoplastica. Anche la chemioterapia infatti ha un bersaglio specifico, costituito dalla replicazione cellulare, e agisce direttamente sulle cellule tumorali attraverso un agente esterno, esogeno. In questo senso sia le targeted therapies che la chemioterapia si differenziano chiaramente dall'immuno-oncologia. Le terapie "su misura" possono agire su uno o più fronti, in particolare l'anti-angiogenesi, cioè il tentativo di ostacolare lo sviluppo di nuovi vasi sanguigni, fondamentali per nutrire il cancro, è la via che oggi appare più promettente. Basti pensare che con queste molecole è possibile aumentare la sopravvivenza in pazienti colpiti da tumori del colon-retto, della mammella, del polmone e del rene in stadio anche molto avanzato, risultati impensabili con la sola chemioterapia. I mediatori più studiati sono i fattori di crescita, in particolare il Vascular Endothelial GrowthFactor (VEGF). Il grande limite dei farmaci chemioterapici è la comparsa della resistenza tumorale, che consiste nella selezione di cellule tumorali in grado di crescere nonostante l'azione del farmaco: questo si verifica, dopo un certo tempo, anche nei pazienti che inizialmente rispondono alla terapia. I farmaci anti-angiogenici provano ad aggirare questo ostacolo, perché i loro bersagli non sono le cellule neoplastiche ma i vasi che le alimentano. Questi vantaggi hanno portato a un nuovo modello nel trattamento antitumorale, non più diretto a distruggere le cellule cancerose ma a colpirle, tenendole sotto controllo. Come ha scritto Moses Judas Folkman, uno dei padri di questa nuova branca della medicina: "Arrestare la crescita tumorale potrebbe portare i pazienti a convivere per anni con il tumore come con una malattia cronica quale il diabete".

Immuno-oncologia. Il nostro organismo ha un apparato di difesa dalle possibili aggressioni esterne: il sistema immunitario. È una delicata e complessa "macchina", una rete che comprende diversi tipi di cellule, ognuna con funzioni specifiche. Queste cellule lavorano insieme in modo coordinato per riconoscere ed eliminare agenti "invasori". Alcuni, come batteri, funghi e parassiti, danneggiano le cellule dall'esterno, mentre altri hanno la capacità di entrare nelle cellule e danneggiarle dall'interno (per esempio i virus). Il sistema immunitario si è sviluppato nel corso dell'evoluzione del genere umano per proteggere il corpo da qualsiasi minaccia esterna, con la capacità di distinguere i pericoli reali dalle situazioni che invece non presentano rischi. In altre parole, le nostre difese immunitarie sono le sentinelle e, allo stesso tempo, la squadra operativa di emergenza. Un "team" che riesce tempestivamente a mettere in atto contromisure, in

seguito a complicatissimi processi biochimici e cellulari, per mantenere l'organismo sano. Tutto il sistema è composto da una serie di elementi talmente numerosi e complessi che, malgrado decenni di studi scientifici, sfuggono ancora in certi casi alla piena comprensione dei ricercatori. La presenza dell'antigene (proteina o enzima non riconosciuto come proprio dall'organismo) stimola il sistema immunitario a produrre la risposta cellulo-mediata e/o anticorpale. Una componente importante della risposta cellulo-mediata è l'attivazione e produzione delle cellule T (linfociti): potenti globuli bianchi in grado di eliminare o neutralizzare cellule infette o anormali.

Il sistema immunitario dispone di due rami di difesa: l'immunità aspecifica (o "innata") e quella specifica (o "adattativa"). Immunità aspecifica o innata: è presente fin dalla nascita, rappresenta la barriera contro le infezioni più comunemente diffuse. Si attiva in seguito a ferite, traumi acuti o cronici o in presenza di malattie, come nel caso dell'artrosi. Questa immunità può essere considerata un campanello d'allarme in caso di aggressione all'organismo, che non è però in grado di contrastare i cambiamenti di virus e batteri. L'immunità innata comprende la pelle (il sistema di difesa più esterno del nostro organismo), le membrane mucose che ricoprono le parti del corpo a contatto con l'ambiente esterno (bocca, naso, orecchie...), le secrezioni come il sudore (un liquido in grado di uccidere alcuni batteri). Quando un virus o un batterio "sconfigge" questa prima linea di difesa l'organismo reagisce attraverso un'inflammatione, dovuta alla produzione di sostanze da parte dei tessuti colpiti per riparare le lesioni subite, oppure con il meccanismo della febbre. L'aumento della temperatura uccide virus e batteri e facilita l'attività dei globuli bianchi.

Immunità specifica o adattativa. È una risposta che l'organismo fabbrica su misura, a seconda dell'agente infettante. Si tratta di una difesa mirata verso determinati antigeni, cioè sostanze che il nostro organismo non riconosce. Questa capacità è resa possibile grazie ai linfociti T e B; questi ultimi sono i principali produttori di anticorpi. Il linfocita B (cellula B) è "fabbricato" dal midollo osseo e si muove all'interno dell'organismo. Quando si imbatte nel proprio antigene si riproduce diverse volte, originando cellule figlie identiche dette cloni. Una parte della popolazione clonale si attiva poi in plasmacellule, che sintetizzano in gran quantità gli anticorpi specifici presenti sulla membrana del loro precursore. La parte che rimane serve da "memoria interna" contro future infezioni che, se si verificheranno, saranno contrastate in modo più veloce ed efficace. I linfociti T (cellule T) sono così chiamati perché prodotti da un piccolo organo ghiandolare chiamato timo. Esistono vari tipi di linfociti T che mediano le risposte immunitarie specifiche. La loro attivazione dipende dal riconoscimento di antigeni posti sulla membrana dei linfociti B e dei macrofagi, e alcuni tipi (T helper) secernono sostanze (citochine) che facilitano la risposta citotossica di altri linfociti T verso altre cellule.

L'immunità specifica o adattativa è molto più veloce ed efficace. Si sviluppa solo dopo la nascita, durante il primo anno di vita, e si potenzia via via che incontra agenti patogeni da contrastare. Questa caratteristica può essere rafforzata con le vaccinazioni.

Sistema immunitario e tumori. L'idea che il sistema immunitario potesse essere in grado di proteggere l'organismo dallo sviluppo di tumori risale addirittura agli inizi del Novecento. Ma furono solo i primi esperimenti scientifici, svolti nella seconda metà del secolo scorso, a generare evidenze sperimentali che definirono chiaramente il ruolo del "network di sorveglianza" dell'organismo in questo ambito. In seguito, grazie all'identificazione di determinate categorie di antigeni associati al cancro, si sono potuti ipotizzare per la prima volta trattamenti mirati esclusivamente alle cellule tumorali. Basandosi su queste rivoluzionarie scoperte, i ricercatori hanno potuto successivamente sviluppare vaccini terapeutici per certi tipi di neoplasie.

L'identificazione degli antigeni ha permesso anche di formulare l'ipotesi dell'immunosorveglianza: il sistema immunitario riuscirebbe a controllare la crescita incontrollata delle cellule tumorali tramite i linfociti T. Nelle persone immunodepresse aumenterebbe quindi il rischio di sviluppare un cancro. Le cellule "impazzite" sono in grado di attivare numerosi e complessi meccanismi che permettono loro di evadere il controllo del sistema immunitario, capace in condizioni normali di segnalare qualsiasi "movimento" sospetto. Quindi il tumore può continuare a rimodellarsi, proprio per eludere la sorveglianza, e le cellule che lo compongono possono così sopravvivere anche in una persona perfettamente sana. Per descrivere questo fenomeno è stata introdotta la nuova definizione di cancer immunoediting, che comprende tre fasi in sequenza: eliminazione: può determinare la completa distruzione della lesione da parte del sistema immunitario; equilibrio: le cellule tumorali, attraverso un processo di selezione operato dai linfociti T, diventano resistenti al controllo di "sorveglianza"; evasione: le cellule tumorali si diffondono in modo incontrollato, originando tumori clinicamente rilevabili.

Immuno-oncologia: come stimolare il sistema immunitario. Il sistema immunitario può essere stimolato dall'esterno a reagire con maggior forza contro malattie gravi, come possono essere i tumori. Questa nuova frontiera della medicina prende il nome di immuno-oncologia e rappresenta un nuovo strumento terapeutico che si affianca ad altre armi classiche, impiegate finora nella lotta contro il cancro: chirurgia, chemioterapia, radioterapia. Esistono anche le cosiddette terapie a bersaglio molecolare, arrivate in un secondo momento, ma che concettualmente sono sempre farmaci che agiscono contro le cellule tumorali. L'immuno-oncologia, invece, rappresenta un approccio totalmente

diverso e ha alla base proprio il concetto di combattere la malattia grazie alla stimolazione del sistema immunitario. In altre parole, il processo naturale prevede che, alla presenza di un agente estraneo come un batterio o un virus, il nostro "sistema di sorveglianza" venga attivato. Questo per espellere o rendere innocuo il nemico. Una volta vinta la battaglia, il sistema immunitario torna in "standby". Purtroppo, nel caso dei tumori, le cellule impazzite attivano alcuni stratagemmi per eludere questo controllo: il sistema si spegne ma riescono comunque a replicarsi. L'immuno-oncologia è in grado di bloccare questo meccanismo, ovviamente dannoso per il corpo, mantenendo alto il livello di allerta: le nostre barriere protettive possono così combattere il tumore. Attenzione però: l'immuno-oncologia, detta anche immuno-oncoterapia, non è da confondere con l'immunoterapia classica, utilizzata per le malattie autoimmuni, come artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico, sclerosi multipla, psoriasi ecc. L'immuno-oncologia si unisce quindi alla chirurgia, alla chemioterapia e alla radioterapia quale importante opzione terapeutica per i pazienti oncologici. Diversi studi hanno valutato farmaci immuno-oncologici nel trattamento di vari tipi di tumore, tra cui il melanoma, il cancro del polmone, del rene e della prostata. Queste ricerche evidenziano una riduzione della massa tumorale, ma soprattutto un aumento della sopravvivenza, che possono essere superiori a quanto generalmente osservato con la chemioterapia, quando questa risulta efficace.

Come funziona l'immuno-oncologia. Quando il sistema immunitario individua virus, batteri o tumori non presenti in condizioni normali di salute, il corpo attiva una risposta immunitaria diretta alle molecole localizzate sulla superficie di questi agenti patogeni o delle cellule tumorali. Una componente importante di questa risposta è l'attivazione e la produzione dei linfociti T, in grado di eliminare o neutralizzare una cellula estranea o un agente infettivo. L'immuno-oncologia funziona stimolando le cellule del sistema immunitario a combattere il tumore, per esempio alcuni anticorpi ne colpiscono componenti specifici. La maggior parte delle immunoterapie oncologiche agisce specificamente sui linfociti, modificandone o influenzandone la funzione nel sistema immunitario. I linfociti si distinguono in tre sottopopolazioni: le cellule T (T killer, T helper, di memoria e regolatorie, o soppressorie), le cellule B, che producono gli anticorpi, e le cellule natural killer (NK), che sono meno numerose delle cellule T killer e non così specifiche. Altri immunoterapici invece hanno come target le cellule che presentano l'antigene (antigen-presenting cells, APC), che, dal loro stesso nome, agiscono esponendo sulla superficie gli antigeni, cioè sostanze estranee, batteri, virus o componenti alterati della cellula, in grado di scatenare una risposta del sistema immunitario.

IMMUNOTERAPIA: DAL RENE AL POLMONE, TUTTI I TUMORI PER I QUALI SI STA DIMOSTRANDO EFFICACE

http://www.repubblica.it/oncologia/terapie/2016/06/03/news/immunoterapia_dal_rene_al_polmone_tutti_i_tumori_per_cui_funziona-141198947/