

Immunoterapia dei tumori: a che punto siamo?

Il congresso Cicon23, tenutosi a Milano, ha permesso di fare il punto della situazione sull'immunoterapia nella cura dei tumori. Vaccini a mRNA applicati alla prevenzione delle recidive, ruolo del metabolismo e del microbiota e terapie cellulari sono stati gli argomenti di maggiore spicco

Si è aperta il 20 settembre a Milano e per la prima volta in Italia la settima Conferenza internazionale di Immunoterapia (Cicon23), che è stata occasione per fare il punto sulle conoscenze finora acquisite sull'immunologia di base fino alla sua applicazione in clinica in ambito oncologico.

Le informazioni più importanti emerse dal congresso sono derivate essenzialmente da tre ambiti:

- lo sviluppo di specifici vaccini a mRNA ad azione preventiva delle recidive per alcuni tipi di tumore
- ruolo del metabolismo, della dieta e del microbiota, nell'indurre una risposta immunitaria e nel favorire la cura del tumore
- terapie cellulari Car-T

► Vaccini a mRNA contro i tumori

Spiega il prof. **Pier Francesco Ferrucci**, direttore dell'Unità di Bioterapia dei Tumori presso l'Istituto Europeo di Oncologia e presidente del Network Italiano per la Bioterapia dei Tumori (NIBIT): "Nella prima sessione, dedicata ai vaccini ad mRNA, si sono alternati sul palco due dei principali protagonisti di questa storia e cioè la professoressa Özlem Türeci, co-fondatrice dell'azienda biofarmaceutica BioNTech, che studia da più di vent'anni

i vaccini ad mRNA, e il professor Jeffrey Weber, che per conto di Moderna, l'altra azienda che sviluppa questo tipo di vaccini, ha presentato i dati aggiornati di uno studio clinico di fase II sul melanoma. Partendo da questi dati, i vaccini a mRNA hanno la caratteristica di essere personalizzati e personalizzabili, nel senso che l'mRNA funziona un po' come postino, come tramite di informazioni dal nucleo al citoplasma, e all'interno delle cellule tumorali finisce per produrre delle proteine specifiche della cellula tumorale che le danno delle caratteristiche di vantaggio rispetto alle cellule normali. Da qui lo sviluppo del tumore vero e proprio. Con questa tecnologia è stato possibile identificare queste proteine, che sono

praticamente una impronta digitale del tumore, e presentarle al sistema immunitario, in modo che lo stesso sistema immunitario le riconosca come non proprie, quindi non appartenenti al proprio organismo, che deve tutelare, e sviluppi quindi una risposta immunitaria specifica e mirata".

I vaccini antitumorali a mRNA sono quindi progettati 'su misura' con lo scopo di innescare il sistema immunitario ad uccidere selettivamente ed esclusivamente le cellule tumorali in quel paziente e nei pazienti in cui i tumori esprimono la stessa mutazione.

Attualmente sono in corso oltre 40 sperimentazioni cliniche su vaccini basati sull'mRNA in diverse patologie tumorali, come il melanoma,



il tumore della prostata, il tumore polmonare non a piccole cellule, il tumore mammario triplo negativo, il tumore colorettales e altri tumori solidi.

► **Metabolismo, dieta, microbiota**

Particolare interesse ha suscitato anche la sessione dedicata al metabolismo e al microbiota. L'attrattiva in questo ambito è derivata dall'osservazione che non tutti i pazienti rispondono allo stesso modo ai trattamenti antitumorali, suggerendo che la composizione del microbioma intestinale possa svolgere un ruolo nel successo degli approcci terapeutici: i soggetti che ospitano determinati batteri intestinali sembrano infatti rispondere meglio all'immunoterapia rispetto ai pazienti che ne sono privi.

Da tempo è noto che il microbioma è una parte cruciale del sistema immunitario, ma è solo più recentemente che è stato suggerito come la composizione possa essere 'modificata' per influenzare positivamente l'esito dei trattamenti contro il cancro, compresa l'immunoterapia.

Sono infatti stati identificati ceppi di batteri che possono essere favorevoli allo sviluppo del tumore e altri che sono invece protettivi. "Ma non solo -aggiunge Ferrucci- si è riusciti anche a identificare un patrimonio microbico in quei pazienti che hanno una buona risposta al trattamento, per esempio immunologico, suggerendo una serie di studi che prevedono quello che viene chiamato il trapianto fecale, che detta così fa quasi spavento, però si tratta di una procedura che si sta rivelando efficace. Si tratta di una tecnica in cui si prelevano i batteri di un paziente guarito e si riportano in un paziente non guarito o non ri-

spondente all'immunoterapia, riuscendo così ad ottenere una risposta. Pensate quindi quale sia l'impatto di questi batteri sulla protezione anche del nostro organismo".

Una dieta ricca di fibre sembra inoltre poter aumentare le probabilità che il trattamento contro il cancro sia più efficace.

Altre novità hanno confermato il ruolo dei lipidi e del colesterolo in particolare nel favorire lo sviluppo del tumore, mentre altri tipi di informazione sono legate all'obesità, "che in tanti casi ovviamente è considerata una patologia essa stessa, ma che proprio in virtù di un alterato metabolismo dei lipidi, permette in realtà una risposta migliore all'immunoterapia"- spiega Ferrucci.

► **Il punto sulle terapie cellulari**

Le terapie cellulari rappresentano anch'esse un settore in grande sviluppo, grazie alla possibilità di sviluppare cellule con recettori specifici capaci di riconoscere le cellule tumorali. Si tratta dei Car-T, attualmente utilizzati soprattutto per la cura di alcuni tipi di leucemia e di linfomi. Spiega Ferrucci: "Con questi trattamenti si riesce a ingegnerizzare, quindi a modificare, il recettore dei linfociti T e renderlo capace di riconoscere tutte le cellule tumorali che esprimono un certo antigene specifico".

Purtroppo ad ora questo tipo di approccio non è efficace nei tumori solidi, probabilmente perché spesso queste forme presentano cellule non distinguibili dalle cellule normali, e presentano una quantità di mutazioni genetiche talmente alta che non si riesce ad identificare il *primum movens* dello sviluppo della malattia. "E allora - aggiunge Ferrucci - se non hai il bersaglio, non puoi neanche modificare la cellula o il recettore, affinché

possa riconoscere quel bersaglio. Si sta perciò cercando di sviluppare una serie di altre strategie, tra cui quella dell'RNA messaggero, e molte altre, tra cui la ingegnerizzazione dei linfociti che infiltrano il tumore. È possibile espandere questi linfociti - che sono già lì e che hanno in qualche modo riconosciuto le cellule tumorali ma senza riuscire a sviluppare una risposta e quindi ad eliminarle - sensibilizzarli, cioè attivarli, evitare che vengano a loro volta spenti dalle sostanze prodotte dalle cellule tumorali e poi reinfuse nel paziente in modo che siano efficaci nel controllare ed eliminare la malattia".

► **Un congresso ampio**

I 4 giorni del Cicon23 sono stati di intenso dibattito tra i maggiori esperti mondiali di immunoterapia oncologica, con molteplici obiettivi: capire i meccanismi che il tumore usa per sfuggire al controllo del sistema immunitario, individuare strategie capaci di rendere le nuove terapie più efficaci nel maggior numero possibile di pazienti ed identificare il momento migliore per la loro somministrazione. Per questo sono anche state dedicate sessioni alle nuove tecnologie per studiare le singole cellule che compongono il tumore e la loro localizzazione nel tessuto in modo da conoscerlo dettagliatamente. Si è inoltre parlato di Big Data con l'ausilio dell'intelligenza artificiale e di come poter identificare l'opzione immunoterapeutica più adatta al singolo paziente.



Attraverso il presente QR-Code è possibile ascoltare con tablet/smartphone il commento di Francesco Ferrucci