



Immunologia, la nuova grammatica della medicina

Alberto Mantovani spiega come infiammazione e immunità siano oggi al centro della ricerca e della clinica, quali risultati abbiano già prodotto e quali sfide restino aperte, tra oncologia, malattie autoimmuni, prevenzione e medicina del futuro

Nicola Miglino

L'immunologia non è più una nicchia: è diventata il grande racconto che tiene insieme molte delle domande centrali della medicina. Perché l'infiammazione favorisce il cancro? Quanto può fare l'immunoterapia? Cosa ci hanno insegnato pandemia e vaccini a mRNA? E fino a che punto stile di vita e microbioma modellano le nostre difese? Ne parliamo con **Alberto Mantovani**, immunologo di riferimento internazionale, che traccia una mappa delle conquiste già raggiunte e delle rivoluzioni ancora in corso.



Prof. Mantovani, negli ultimi trent'anni l'immunologia è passata da disciplina specialistica a linguaggio trasversale della medicina. Cosa ha determinato questa trasformazione?

“ Immunità e infiammazione rappresentano oggi una componente fondamentale di patologie diverse che vanno dal cancro alle malattie cardiovascolari alle patologie neurodegenerative e, forse, a condizioni neuropsichiatriche. I meccanismi immunologici connettono queste patologie con agenti infettivi, stile di vita, ambiente e condizioni neuropsicologiche. Si tratta di quella che ho definito una **meta-narrazione della medicina**. Alla base di questo grande, nuovo paradigma vi sono diverse componenti, che vanno dall'analisi di patologie specifiche a una comprensione meno approssimativa delle cellule e delle molecole dell'immunità. La nostra orchestra è costituita da oltre 4 miliardi di orchestrali e una comprensione meno approssimativa dei suoi strumenti e del suo repertorio ha aperto nuove prospettive su patologie molto diverse ”.



Lei ha contribuito a ridefinire il ruolo dell'infiammazione nel cancro. Oggi l'infiammazione è più un nemico o un alleato?

“ Il rapporto fra cellule e molecole dell'infiammazione e cancro ha due facce complementari. Da una parte, cellule e molecole infiammatorie rappresentano una componente fondamentale della nicchia ecologica che consente alle cellule tumorali di crescere, disseminarsi e resistere alle nostre armi terapeutiche. Accanto a questo ruolo nel microambiente tumorale, le risposte infiammatorie sono coinvolte a livello sistemico. In questo caso, **l'obesità, l'insufficiente apporto di frutta e verdura fresca e la mancanza di esercizio fisico** costituiscono fattori di rischio per lo sviluppo, ad esempio, di molti tumori. Ebbene, uno dei meccanismi fondamentali di questo aumento di rischio tumorale è costituito da un innalzamento del tono infiammatorio sistemico. Siamo molto preoccupati per l'epidemia di obesità a livello globale, particolarmente grave nell'infanzia nel nostro Paese, perché i dati ci dicono che l'obesità è un vero e proprio carcinogeno: il tessuto adiposo è fatto da cellule grasse e da cellule del sistema immunitario, disorientate quando si è obesi, una delle cause dell'aumento di rischio di cancro ”.



L'immunoterapia oncologica è spesso raccontata come rivoluzione. A che punto siamo davvero?

“ Utilizziamo il termine di *immunorevolution* per descrivere l'affermarsi dell'immunoterapia nella

UN PIONIERE DELLA RICERCA SUL SISTEMA IMMUNITARIO



Alberto Mantovani, medico e immunologo, è Presidente di Fondazione Humanitas per la Ricerca, Professore Emerito di Humanitas University e Chair of Inflammation al William Harvey Research Institute, Queen Mary University, Londra. Ha lavorato in Inghilterra e negli Stati Uniti, è membro dell'Accademia dei Lincei e della National Academy of Sciences USA. Da molti anni è il ricercatore italiano a più alto impatto nella letteratura scientifica internazionale. Per la sua attività di ricerca ha ottenuto numerosi premi e riconoscimenti nazionali e internazionali.

lotta contro il cancro a partire dall'inizio del nuovo millennio. Abbiamo imparato a togliere alcuni freni del sistema immunitario, cosiddetti *checkpoints*, con un impatto importante sulla terapia di molti tumori che vanno dal melanoma al cancro del polmone. L'immunoterapia si è così affiancata alle armi tradizionali, chirurgia, radioterapia, chemioterapia e terapie mirate. Inoltre, utilizziamo anticorpi per portare in modo più mirato farmaci antitumorali al bersaglio, la cellula tumorale. Infine, con le cellule Car-T siamo entrati in un mondo nuovo di veri e propri farmaci viventi. Tuttavia **ancora troppi pazienti non hanno beneficio dalle terapie immunologiche**. Ci dobbiamo dunque confrontare con sfide diverse, quali la resistenza primaria o secondaria all'immunoterapia, la combinazione razionale delle strategie immunologiche con le armi tradizionali, l'uso delle terapie cellulari, in primis le cellule Car-T, per trattare tumori solidi. Infine, abbiamo due vaccini preventivi contro il cancro, epatite B per il cancro del fegato, virus del papilloma per cancro della cervice uterina, testa e collo e ano. La sfida è di sviluppare vaccini terapeutici, una nuova frontiera in oncologia. È bene ricordare che abbiamo il privilegio di vivere l'avverarsi, almeno parziale, di un sogno che ha at-

traversato cento anni di storia della medicina e tutta la mia vita scientifica, quello di usare le armi dell'immunità contro il cancro ”.



La pandemia ha reso popolare il concetto di memoria immunologica. Cosa abbiamo capito che prima era sottovalutato?

“ La capacità di ricordare e di rispondere in modo più rapido ed efficace quando si incontra di nuovo un nemico, vedi un agente patogeno come batteri e virus, costituisce una proprietà fondamentale del sistema immunitario. Abbiamo fatto grandi progressi nel capire alcuni meccanismi fondamentali della memoria immunologica, identificando le cellule deputate a questa funzione. Possiamo parlare di “allenamento”, che si ottiene, ad esempio, con i **vaccini e stile di vita**. Ancora, abbiamo capito che esiste anche una forma di memoria della prima linea di difesa, l'immunità innata, contrariamente a quello che pensavamo e insegnavamo. Dobbiamo però dire che ancora comprendiamo in modo insufficiente i meccanismi della memoria immunologica. È questo il motivo per cui quando viene introdotto in clinica un

nuovo vaccino non siamo in grado di prevedere quanto durerà la memoria immunologica indotta. La memoria costituisce dunque uno dei tanti capitoli aperti per la ricerca immunologica ”.



I vaccini a mRNA rappresentano una piattaforma destinata a cambiare anche oncologia e malattie autoimmuni?

“ La tecnologia degli mRNA sta avendo un impatto profondo sulla ricerca scientifica e sullo sviluppo di vaccini. Si tratta di una piattaforma innovativa caratterizzata dalla rapidità nello sviluppo di un vaccino e dall'efficacia. Mi piace ricordare che, a monte di questa tecnologia, vi è un cambiamento di paradigma nello sviluppo di vaccini costituito dalla *reverse vaccinology*, un contributo fondamentale di **Rino Rappuoli**: la possibilità di sviluppare un vaccino a partire dall'informazione genetica di un germe e non dalle strutture del germe stesso. La tecnologia dell'mRNA, accoppiata con tecniche di sequenziamento, bioinformatica e intelligenza artificiale, ci dà speranza di poter sviluppare vaccini terapeutici personalizzati contro alcuni tumori come il melanoma. Si tratta di una sfida scientifica e tecnologica i cui primi risultati sono incoraggianti ”.



Come contrastare l'esitazione vaccinale usando argomenti immunologici solidi ma comprensibili?

“ Anche l'Accademia dei Lincei ha fatto eco a una preoccupazione generale per la diminuzione di copertura vaccinale nei confronti di malattie come morbillo e pertosse. Per contrastare l'esitazione vaccinale, credo siano essenziali la **condivisione delle conoscenze in modo trasparente** e non arrogante, la necessità di ragionare sempre pesando rischi e benefici, la disponibilità a cambiare idea davanti ai dati, la trasparenza nel comunicare i dati e gli insuccessi. Parlo regolarmente a un pubblico generale e in particolare nelle scuole medie superiori e ho già programmato per maggio un intervento anche in una scuola elementare. Credo che la comunità scientifica si debba impe-

gnare in un'opera di condivisione delle conoscenze che rappresenta la miglior vaccinazione contro l'esitazione vaccinale ”.



Le terapie biologiche hanno dimostrato che colpire una singola citochina può cambiare il decorso di una malattia. Cosa ci dice questo sulla complessità del sistema immunitario?

“ Gli inibitori delle citochine come, per esempio, IL-1, Tnf o IL-17, hanno avuto un impatto profondo nella cura delle malattie autoimmuni come l'artrite reumatoide e autoinfiammatorie, queste ultime su base genetica. Il successo del blocco di una singola citochina ci rivela come il sistema funzioni a cascate, per cui il blocco di un elemento a monte si ripercuote amplificato a valle. In questa rete complessa vi sono **nodi critici aggredibili quando il sistema è fuori controllo**. Tuttavia, non possiamo dimenticare che se è vero che abbiamo fatto progressi nella terapia delle malattie autoimmuni, tuttavia non guariamo i pazienti, la teniamo “solo” sotto controllo. Inoltre, una parte dei pazienti sono resistenti alle terapie tradizionali e a quelle biologiche. Tutti questi obiettivi, dalla guarigione piena ai trattamenti per pazienti resistenti alle terapie, costituiscono il Santo Graal della lotta contro le malattie autoimmuni ”.



Esiste una reale evidenza che dieta e microbioma modulino in modo clinicamente significativo la risposta immunitaria?

“ Siamo fatti di microbi, nel senso che oltre il 90% dell'informazione genetica che portiamo è quella del complesso universo dei microbi che ci accompagnano. È un rapporto bidirezionale fra il mondo microbico e il sistema immunitario. Da una parte, il microbioma costituisce la palestra di allenamento del sistema immunitario, ne orienta e condiziona le funzioni; dall'altra, il sistema immunitario contribuisce a selezionare questi nostri compagni di viaggio. **La comprensione di questa complessa interazione è ancora in larga misura primordiale e non si è tradotta in**



strategie preventive o terapeutiche clinicamente efficaci. Si tratta di una frontiera della ricerca scientifica. Più chiaro è invece l'impatto sulla salute dello stile di vita che include alimentazione ed esercizio fisico. Una dieta ricca di frutta e verdura fresca e l'esercizio fisico diminuiscono il rischio per diverse malattie, incluso il cancro; almeno parte dell'effetto benefico è probabilmente legato a un buon allenamento del sistema immunitario. Per esempio, alcuni componenti di frutta e verdura fresca stimolano il funzionamento delle nostre "sentinelle immunologiche", chiamate cellule dendritiche. Si accumulano anche dati dell'impatto positivo dell'esercizio fisico nelle sue diverse forme e alcuni ritengono, incluso chi parla, che sarebbe necessaria una logica di prescrizione dell'esercizio fisico da parte del medico. I dati sono chiari, a volte impressionanti, anche se dobbiamo dire che non comprendiamo bene i meccanismi ”.



Quale scoperta recente la entusiasma di più per le sue implicazioni cliniche?

“ L'introduzione delle terapie cellulari, le **Car-T**, costituisce un cambiamento straordinario nelle strategie terapeutiche. Si tratta di veri e propri farmaci viventi, di un trionfo della biologia sintetica, della capacità cioè di ingegnerizzare cellule viventi e di utilizzarle come farmaci. Le terapie cellulari stanno avendo un impatto profondo nella cura delle leucemie dei linfomi e sono motivo di speranza per il trattamento dei tumori solidi. Come succede spesso in immunologia i progressi in un settore vengono trasferiti a malattie diverse. Così abbiamo iniziato a utilizzare le cellule Car-T nella terapia di alcune malattie autoimmuni con risultati che, per la prima volta, ci danno speranza di un resetting del sistema immunitario e cura ”.



Quali sviluppi dell'immunologia avranno un impatto concreto sulla medicina nei prossimi 5-10 anni?

“ Fare previsioni nel settore dell'immunologia che è stato caratterizzato da ripetuti cambiamenti

profondi, in qualche caso vere e proprie rivoluzioni, è assai rischioso. È ragionevole ritenere che continueremo a godere degli sviluppi di una rivoluzione iniziata 51 anni fa, costituita dalla scoperta degli **anticorpi monoclonali**. Il loro uso ha rivoluzionato la diagnostica e la terapia con un impatto in patologie imprevedibili come l'emivrania resistente a farmaci convenzionali. Con lo slogan del '68 credo si possa dire che, nel campo degli anticorpi e di quelli che vengono chiamati *engagers* sviluppati da anticorpi, la fantasia è al potere, con promesse straordinarie di miglioramento. Il secondo settore che sceglierei fra i tanti per il suo carattere innovativo è quello delle terapie cellulari, un approccio innovativo basato su biologia sintetica e farmaci viventi. Il disegno e lo sviluppo di questi approcci innovativi si basa inevitabilmente sull'uso di **intelligenza artificiale**, con algoritmi mirati in questo caso al servizio della salute. La promessa è ad ampio spettro. Infine, mi auguro che ci sia un impatto di condivisione con i più poveri sul pianeta, pensando al milione e mezzo di bambini che muoiono perché non hanno accesso ai vaccini più elementari e alle 300 mila donne, per lo più in Africa subsahariana, che muoiono perché non hanno accesso al vaccino contro i virus del papilloma ”.



Infine, quali concetti immunologici dovrebbero oggi far parte del "bagaglio minimo" di un Mmg?

“ Credo che i medici di medicina generale dovrebbero avere un bagaglio di nozioni fondamentali relative alle parole chiave e alla logica di funzionamento del sistema immunitario essenziali per comprendere le basi dei cambiamenti diagnostici e terapeutici. **Fondamentale in un contesto di Medicina generale comprendere il meccanismo di azione, il rapporto rischi/benefici, l'impatto delle vaccinazioni.** Pensare al sistema immunitario che invecchia, perde memoria e necessita di manutenzione con vaccini, alimentazione, stile di vita. Ancora, penso che una comprensione dei meccanismi alla base del rapporto tra stile di vita e sistema immunitario possa aiutare i medici nello svolgimento della loro attività quotidiana ”.