



ONCOLOGIA/ Identificare le mutazioni neoplastiche è più facile e i risultati promettenti

# Tumori: prospettiva vaccini

L'immunizzazione personalizzata contro i neoantigeni è già possibile

**D**a qualche anno ci siamo abituati ai successi incalzanti nella lotta ai tumori da parte di nuovi approcci basati sull'immunoterapia: anzitutto qualche parola su cos'è l'immunoterapia dei tumori e i principi su cui si basa. È noto che le cellule tumorali vanno incontro a mutazioni dei loro geni; alcune di esse sono responsabili della proliferazione incontrollata dei tumori, altre sono solo la conseguenza della perdita delle cellule tumorali di riparare in misura efficiente i danni al Dna.

Tutte queste mutazioni, sia quelle del primo che quelle del secondo tipo, comportano come conseguenza delle modifiche dell'assetto esteriore delle cellule tumorali (come una specie di nuova impronta digitale) che possono essere identificate come estranee dai nostri linfociti T, che funzionano sia come rilevatori delle impronte che come spazzini, i quali, una volta notate le differenze, possono procedere ad eliminare le cellule tumorali stesse. Le modifiche dell'assetto esteriore della cellula tumorale vengono chiamate neoantigeni (dal greco neo per nuovo e antigene = sostanza che può essere riconosciuta dal sistema immunitario).

A complicare ulteriormente le cose ogni tumore presenta

mutazioni diverse da paziente a paziente, e quindi neoantigeni diversi. Il nostro sistema immunitario è solitamente molto efficiente. Purtroppo però nella pratica i tumori mettono in moto meccanismi cosiddetti di immunosoppressione per cui il tumore diventa "invisibile" ai linfociti T oppure addirittura le cellule tumorali combattono gli stessi linfociti T.

L'immunoterapia ha come scopo quello di inattivare i meccanismi di immunosoppressione e quindi ripristinare appieno la funzione dei linfociti T nel riconoscimento ed eliminazione delle cellule tumorali. I successi terapeutici ottenuti negli ultimi anni in questo campo sono legati all'uso di una classe di anticorpi monoclonali, i cosiddetti inibitori dei checkpoint immunologici (anti-CTLA4, oppure anti-PD1-PD-L1 che indicano i rispettivi bersagli coinvolti nell'immunosoppressione). Essi agiscono cercando di potenziare in maniera molto generale il sistema di allerta del nostro sistema immunitario nei confronti dei tumori.

Gli inibitori dei checkpoint hanno dimostrato la loro efficacia in numerosi tipi di tumori a partire dal melanoma che ha fatto da battistrada, per poi coinvolgere tumori al polmone, vescica, rene, testa col-



lo e così via. Questi nuovi farmaci sono entrati ormai nella pratica clinica di ogni giorno nonostante siano efficaci solo in una certa percentuale di pazienti e che, come conseguenza del loro meccanismo di azione, possano indurre la comparsa di fenomeni autoimmunitari, peraltro controllabili farmacologicamente.

**Torniamo ai neoantigeni.** Studi recenti hanno dimostrato che gli inibitori dei checkpoint slatentizzano la capacità dei linfociti T di riconoscere i neoantigeni delle cellule tumorali. Questa scoperta ha aperto nuove possibilità terapeutiche, quelle cioè di agire in maniera più specifica generando vaccini diretti contro i neoantigeni. In altre parole, anziché attivare genericamente il sistema immunitario con gli inibitori dei checkpoint, indurre il nostro

organismo a produrre più linfociti T specifici per il tumore.

**Qual è il vantaggio?** La possibilità di bersagliare più potentemente il tumore ma anche più specificamente, con una diminuzione significativa degli effetti collaterali. L'identificazione delle mutazioni nei tumori e quindi dei neoantigeni, fino a poco tempo fa molto laboriosa, è divenuta di recente più facile a seguito delle nuove tecnologie di sequenziamento del Dna, cosiddette Ngs, che hanno abbattuto tempi e costi. Basti pensare che ci sono voluti 3 miliardi di dollari e decenni per sequenziare il primo genoma umano. Ora invece, con le opportune strumentazioni bastano meno di mille dollari e pochi giorni! Quindi è fattibile prelevare una biopsia tumorale da un paziente, sequenziare in pochi

giorni il genoma tumorale, identificare mutazioni e quindi neoantigeni, e concepire un vaccino personalizzato contro i neoantigeni di quel paziente. Il tutto nel giro di poco tempo.

**La novità è che dal paziente deriva l'informazione per la sua futura terapia.** Ed è questo il concetto che è stato dimostrato per la prima volta su pazienti nei due studi recentemente pubblicati dalla prestigiosa rivista *Nature* (*Sahin et al, Ott et al, 2017*). Utilizzando tecnologie vaccinali diverse, Rna nel primo caso, peptidi (pezzi di proteine) nel secondo, un totale di 11 pazienti con melanoma metastatico sono stati vaccinati con vaccini personalizzati. I risultati sono molto promettenti. A parte la dimostrazione dello sviluppo di risposte immunitarie contro i neoantigeni, molti pazienti hanno avuto riduzioni delle masse tumorali, prolungamento della sopravvivenza, e miglioramento della risposta alla somministrazione successiva di inibitori dei checkpoint. Un risultato veramente eccezionale.

**Alleanza contro il cancro.** La più grande organizzazione di ricerca oncologica italiana fondata nel 2002 dal ministero della Salute, ha da tempo attivato un gruppo di lavoro dedicato alla «Immunoterapia» a cui partecipano tra i migliori

ricercatori e clinici che lavorano in Italia. Il gruppo persegue importanti obiettivi: sviluppare metodiche diagnostiche innovative per l'identificazione dei pazienti che beneficranno dall'immunoterapia e concepire nuovi protocolli, anche di tipo vaccinale, per i pazienti in cui invece l'immunoterapia attualmente non riesce a distruggere i tumori e trasferirli in sperimentazioni cliniche.

La rete degli istituti di Acc dispone in particolare di tutte le strumentazioni e le competenze per il rapido sequenziamento Ngs del Dna tumorale e per l'identificazione dei neoantigeni. Queste competenze aprono enormi opportunità di collaborazioni con le industrie farmaceutiche, sempre più interessate allo sviluppo di terapie oncologiche mirate e di precisione.

In quest'ottica lo scenario futuro è sempre più quello di una stretta collaborazione tra operatori sanitari, pazienti e aziende del settore farmaceutico allo scopo di utilizzare quantità crescenti di informazioni per l'elaborazione di cure sempre più efficaci e personalizzate.

**Gennaro Ciliberto**  
direttore scientifico  
Istituto nazionale Tumori  
Regina Elena - IRCCS Roma

© RIPRODUZIONE RISERVATA