

Scienze **NUOVI FARMACI**

Il cancro lo vinco DA SOLO

Medicine che aiutano il sistema immunitario a combattere i tumori. La terza rivoluzione genetica arriva in ospedale

DI DANIELA MINERVA

Sarà perché il dolore per chi muore di tumore accanto a noi è più forte della gioia per chi sconfigge il cancro. Sarà perché le statistiche e la nostra vita ci confrontano ogni giorno col fatto che le persone che si ammalano sono sempre di più. Sarà perché ci hanno detto troppe volte che gli era stato dato scacco matto. E, in particolare, perché l'ultima grande rivoluzione annunciata, quella dei proiettili biologici mirati al cuore delle neoplasie, fatica a decollare. Sarà perché la guerra al cancro non è vinta neanche un po' anche se è indubbio che le conoscenze accumulate permettono oggi alla metà e più delle persone che si ammalano di sopravvivere e vivere anche a lungo. Sarà per tutto questo, insomma, che l'oncologia ha bisogno di un giro di boa. E guarda indietro. A quell'idea un po' pazzia, cinquant'anni fa, di cercare dentro di noi la forza per sconfiggere un tumore, chiedendo al sistema immunitario di fare quel mestiere che quarant'anni di farmaci chimici o biologici non sono riusciti a fare.

Perché questa idea un po' pazzia oggi diventa molto, molto concreta proprio grazie alla genomica che ci ha permesso di squadrare in pochi anni la biologia dei tumori. Le due punte di diamante della ricerca biomedica - l'immunologia e la genetica del cancro - si saldano in una

nuova speranza. Ed è di pochi giorni la notizia che un farmaco capace di dare energia al sistema immunitario in modo da fargli combattere il melanoma, il pembrolizumab, ha avuto il via libera della Fda, l'ente regolatorio americano. È la seconda molecola di questo tipo ad arrivare negli ospedali, due teste di ponte che anticipano una nuova ondata di vaccini, come graficizziamo nel disegno nella pagina a fianco. E aprono una via affascinante, immaginata ormai più di quarant'anni fa, come raccontiamo nel box di pag. 98, ma impossibile da percorrere senza sapere, come oggi sappiamo, i passi che portano una cellula a diventare cancerosa e cosa impedisce al nostro sistema immunitario di bloccare questo corpo estraneo prima che diventi un killer. I nuovi farmaci lavorano proprio su questo: identificano dove

si inceppa il sistema immunitario e cercano di raddrizzarlo. La faccenda è complessa e sbisogna spiegare bene tutti i passaggi.

A partire da quella che Roger Perlmutter, presidente dei Merck Research Laboratories dove hanno scoperto e sperimentato il nuovo farmaco, definisce un «bisticcio di parole» molto frequente. Il termine in questione è «vaccini»: per l'opinione pubblica sono quelli che prevengono le malattie, per gli immunoncologi no; sono farmaci capaci di agire sul sistema immunitario come fanno i vaccini, ma non per impedire che un tumore insorga, bensì per curarlo. «I malati sviluppano risposte immunitarie dirette contro il cancro che li ha colpiti, ma queste reazioni sono in un qualche modo bloccate, non riescono a fare fino in fondo il loro lavoro. È un fenomeno che chiamiamo esaurimento immunitario», spiega Perlmutter: «L'obiettivo diventa allora quello di revitalizzare le nostre difese e di metterle in grado di controllare il tumore». Come?

Studiando il meccanismo biologico i ricercatori hanno scoperto che sulla superficie della cellula ci sono dei recettori messi lì proprio per combattere il cancro, e che rimangono impigliati nella rete di altre molecole che impediscono loro di funzionare. Sono molti e hanno nomi complicati, ma stanno tutti a fare, grosso modo, la stessa cosa. Se si riesce a disattivare le molecole che imprigionano i ▶

LO SCIENZIATO USA ROGER PERLMUTTER



Infografica: Giacomo De Paullis

Vaccini approvati e in lista d'attesa

AlloStim vaccinazione per donne con tumore metastatico già trattate con chemioterapia
NeuVax (nelipepimut-S) per la prevenzione delle metastasi



CERVELLO

DCVax(R)-L e Rindopepimut contro il glioblastoma appena diagnosticato



MAMMELLA

Vaccino con anticorpi anti EGF, TG4010, GV1001 tre farmaci contro il tumore non microcitoma in stadio avanzato

HyperAcute®-Lung contro il tumore non microcitoma avanzato o metastatico

Tecemotide per pazienti asiatici con tumore non microcitoma e per tutti i pazienti malati della stessa forma di cancro e trattati con chemio- e radioterapia



POLMONI

Algenpantucel-L realizzato con le cellule del paziente modificate e reinfuse



PANCREAS



SANGUE

GSK1437173A contro i linfomi Hodgkin e non Hodgkin e le leucemie

AGS-003 contro il carcinoma renale avanzato



RENI

Sipuleucel-T realizzato con le cellule del paziente modificate e reinfuse. Non approvato in Italia



PROSTATA

PROSTVAC e DCVAC/PCa contro i tumori metastatici e resistenti alla castrazione farmacologica

Ipilimumab approvato anche in Italia per il melanoma
Pembrolizumab approvato negli Usa e in Europa



PELLE

CSF-470 studiato in pazienti con melanoma avanzato
Vaccino per la malattia minima residua basato su cellule tumorali modificate, per eliminare eventuali cellule malate rimaste dopo le terapie
Vaccino con cellule del sistema immunitario del malato per pazienti con malattia metastatica

● APPROVATI

● DI PROSSIMA APPROVAZIONE

● IN FASE AVANZATA DI SPERIMENTAZIONE

A cura di: Agnese Codignola

(Sperimentazioni di fase III registrate al National Cancer Institute, Usa)

Scienze**In principio fu Sir Macfarlane**

Il primo a comprendere le potenzialità di un'azione sul sistema immunitario contro il cancro è stato Donald Morton, dello Ucla's Jonsson Comprehensive Cancer Center, scomparso lo scorso mese di gennaio, che nel 1970 descriveva una regressione significativa del melanoma in pazienti trattati con il vaccino antitubercolare Bcg (Bacillo Calmette-Guerin); in seguito il Bcg è diventato la terapia di riferimento per alcune forme di tumore della vescica. Per la prima volta prendeva corpo l'idea che lo stimolo del sistema immunitario dato da un vaccino potesse suscitare una risposta anche contro le cellule neoplastiche. Un'idea che era stata di Sir Macfarlane Burnet - Premio Nobel nel 1960 insieme al brasiliano Peter Medawar - il primo a definire la sorveglianza immunitaria che parlò molto chiaramente del fatto che il sistema immunitario potesse identificare ed eliminare le cellule cancerogene stesse.

Ma il padre dell'immunoterapia oncologica moderna è considerato Steven Rosenberg, oggi a capo della chirurgia del National Cancer Institute di Bethesda, che all'inizio degli anni Ottanta iniziò a pubblicare i suoi studi sul ruolo di una citochina, l'interleuchina 2 o IL2. Rosenberg ha dimostrato che, in provetta, i linfociti di uomo e di topo, messi a reagire con l'interleuchina 2 ne generano altri chiamati natural killer, capaci in laboratorio di distuggere le cellule tumorali, non toccando quelle sane. Il segnale

è forte è chiaro: il sistema immunitario, nelle opportune condizioni, probabilmente può sconfiggere selettivamente il cancro, come conferma il fatto che, negli animali, la somministrazione di natural killer fa regredire il cancro. Quelli seguenti sono però anni di grandi delusioni per Rosenberg: le sperimentazioni su pazienti umani prima falliscono, poi ridimensionano l'effetto dell'immunoterapia; e tutto l'approccio viene pesantemente messo in discussione. L'IL2 sarà poi rivalutata, e diventerà una delle cure standard per il carcinoma del rene, fino all'avvento dei farmaci intelligenti. Fino al 2010, quando la Fda approva Sipuleucel-T, il primo vaccino terapeutico contro il carcinoma prostatico, basato su elementi del sistema immunitario sensibilizzati con le proteine del singolo paziente e poi reinfusi nel medesimo; nel 2014 il sipuleucel-T riceve il via libera anche dall'Ema europea.

Molti altri gruppi però, nel frattempo, si sono messi a lavorare, identificando via via altri possibili target e modi per risvegliare il sistema immunitario.

E arrivano prima l'ipilimumab, nel 2011, e poi il pembrolizumab, appena approvato. Mentre decine di altri sono in sperimentazione. Tanto che nel gennaio scorso la rivista "Science" ha messo l'immunoterapia dei tumori al vertice della tradizionale classifica dei settori scientifici più promettenti dell'anno.

Agnese Codignola

nostri difensori, il gioco è fatto. Il primo a riuscirci è stato James Allison, ora all'Anderson Cancer Center di Houston, che ha scoperto una proteina presente sulla superficie delle cellule del sistema immunitario (i linfociti), chiamata Ctl4, che frena le difese; ed è stata la farmaceutica Bristol-Myers-Squibb a trovare un proiettile che la neutralizza, l'ipilimumab, sperimentato nel melanoma, il tumore della pelle per il quale non c'erano farmaci efficaci. E convinto la Fda a registrarlo nel 2011 in tutta fretta visti i risultati brillanti per malati senza alternative terapeutiche.

Ipilimumab è stato per qualche anno unico attore in scena. E molti cominciavano a pensare che l'immunoncologia fosse un terreno poco fertile. Fino a oggi, e all'approvazione del secondo farmaco di questo tipo: forse qualcosa si muove. Perché pembrolizumab agisce su un secondo difensore anticancro, identificato da un gruppo di ricercatori giapponesi, dell'Università di Kyoto, già nel 1994: si chiama Pd-1 e a bloccarlo è una proteina che si chiama Pd-L1, oggi il target del pembrolizumab. «Abbiamo scoperto che se bloc-

chiamo le interazioni tra queste due molecole, riusciamo a revitalizzare il sistema immunitario in molti - non in tutti - pazienti che reagiscono scatenando una risposta contro il tumore che li ha aggrediti. In molti casi riescono a metterlo sotto controllo e i risultati sono notevoli», spiega Roger Perlmutter. L'approvazione della Fda permette di usare il vaccino per i malati di melanoma perché la sua efficacia è stata confermata da una sperimentazione clinica che ha arruolato 173 partecipanti con malattia avanzata: uno su quattro ha visto il tumore ridursi e l'effetto è continuato oltre gli otto mesi e mezzo nella maggior parte dei pazienti. Presentato all'Asco 2014 e pubblicato su "Lancet", il lavoro è stato salutato come una scoperta decisiva. Tanto che Msd sta sperimentando il farmaco, da solo e in combinazione con altri, su oltre 30 tipi di tumori differenti, tra cui quelli della vescica, del colon-retto, della mammella, della testa e del collo, il polmonare non a piccole cellule e le neoplasie del sangue. Perché il meccanismo immunitario è presente in molti tumori, ma ancora non è chiaro perché in

STUDIO SUI SIERI
ALL'ISTITUTO DI
ONCOIMMUNOLOGIA
DEL POLICLINICO
LE SCOTTE DI SIENA



certi casi il farmaco funzioni meglio che in altri. «Ci siamo spaccati la testa su questo. I malati di melanoma hanno risultati buoni, fino al 60 per cento. Ma quelli colpiti al polmone molto meno. Perché? Forse perché reagiscono meglio le persone che non sono state curate con molti altri farmaci prima del nostro. E per il melanoma non c'è molto altro, se non l'ipilimumab? E comunque anche nella terapia del tumore della pelle resta da capire perché il 40

Foto: S. Donati/Theraproject/Contrasto



Chimera di speranza

Riprogrammare le cellule del sistema immunitario e metterle in grado di andare a caccia di quelle cancerose, per ucciderle. È la speranza che offre la Cart - Chimeric Antigen Receptor Technology - a cui stanno lavorando da due anni a questa parte i ricercatori dell'Università della Pennsylvania insieme alla farmaceutica Novartis. Nell'89 per cento dei malati di leucemia linfoblastica acuta trattati nell'ambito delle prime prove sperimentali, infatti, la malattia è in fase di remissione. Risultato davanti al quale l'ente regolatorio americano, la Fda, ha concesso una via più veloce per arrivare alla commercializzazione, riconoscendo alla Cart, lo status di "breakthrough therapy". Ai malati viene prelevato del sangue per estrarvi delle cellule del sistema immunitario (i cosiddetti linfociti T). Poi i ricercatori le riprogrammano con un virus inattivato che traghetta al loro interno un gene che le mette in grado di riconoscere le cellule cancerose. Le chimere, cioè i linfociti T riprogrammati, possono così riconoscere e colpire un target specifico, quello espresso dai tumori. Obiettivo che, come dimostrano i dati appena resi pubblici, riescono a portare a termine con successo una volta immesse nuovamente nell'organismo del paziente.

«La terapia ha come target una proteina espressa dalle cellule in molte malattie del sangue, tra cui la leucemia linfoblastica acuta», spiega Alessandro Riva, responsabile a livello mondiale di ricerca e sviluppo nell'area oncologia di Novartis: «Ma stiamo già pensando di estendere la stessa terapia anche a pazienti con leucemia linfatica cronica e mieloma multiplo». Cambiando target i ricercatori pensano di poter trattare poi altri tipi di tumore, come il mesotelioma, il cancro delle ovaie, della mammella e del pancreas.

Letizia Gabaglio

per cento dei malati non reagisce», si chiede Perlmutter.

Entro la fine del 2014 ci saranno in giro per il mondo più di 24 studi clinici che testeranno il pembrolizumab su circa 6 mila pazienti. Tra questi, i malati italiani dell'unico centro specializzato in Oncoimmunologia del nostro paese, quello del Policlinico Le Scotte di Firenze diretto da Michele Maio, il solo in Italia che ci ha sempre creduto, anche quando credere

nella via immunologica significava, a volte, essere guardati con sufficienza. E che oggi non ha timori nel dire che questo approccio è una delle più concrete speranze a disposizione dei malati. O, per dirla con le parole di Perlmutter: «Una luce brillante» nel mood depressivo che sembra avvitare la comunità oncologica e che si toccava con mano tra i 25 mila dell'Asco, la più grande assemblea scientifica del mondo che nel 2014 ha festeggiato con così poco

entusiasmo i suoi 50 anni.

C'è il rischio di una nuova doccia fredda? Non sarà che tra qualche anno anche l'immunoncologia ci sembrerà una rivoluzione solo annunciata? «Negli ultimi trent'anni abbiamo inventariato tutti i tipi di tumore e abbiamo schedato tutte le possibili mutazioni genetiche che sono coinvolte nella proliferazione cancerosa. È stato uno sforzo poderoso costato miliardi di dollari, portato avanti da mi- ▶

ScienzeLABORATORIO
DELL'ONCOIMMUNOLOGIA
DI SIENA

gliaia di persone che ci ha insegnato una cosa prima di tutte: è una faccenda tremendamente complicata», chiosa Perlmutter: «Ma ogni successo sta seduto su investimenti e ricerca di base. Oggi abbiamo messo le mani su questo meccanismo biologico e su questo farmaco. Ma è solo l'inizio pallido. Senza altri enormi e costosissimi sforzi che ci rivelino le relazioni tra il cancro e il sistema immunitario non ci saranno ulteriori progressi».

Perché la nuova rivoluzione anticancro prevede non solo conoscenze più approfondite sulla biologia, ma un vero e proprio cambiamento culturale. Come spiega Michele Maio: «Per anni si è cercato di valutare l'immunoterapia con i parametri usati per studiare le chemioterapie, andando a vedere gli effetti del farmaco per pochi mesi e a misurare se era capace di bloccare la progressione della malattia. E questo è stato un errore marchiano. Perché sbloccare le difese porta a risultati molto più duraturi, ma all'inizio poco evidenti».

In pratica, la situazione è analoga a quella dei vaccini usati contro le malattie infettive: la protezione non si esplica immediatamente ma, una volta instaurata, è potente e dura per tutta la vita. «Se le difese si riattivano, lo fanno per sempre e con effetti collaterali assai blandi, e quindi compatibili con una malattia cronica come, a quel punto, è diventato il cancro», aggiunge Maio. Ma questo non significa che si ha una guarigione completa, perché, prosegue: «Restano ancora molti aspetti da chiarire come l'incubo, sempre presente con i farmaci oncologici della resistenza; se queste cure debbano durare tutta la vita o se invece, una volta sbloccato, il sistema immunitario riesca a proseguire da solo nella sua azione difensiva». Ma quello che era un vicolo accidentato è ormai diventato un'autostrada, che tutta Big Pharma sta percorrendo con farmaci e anticorpi per tutti i tipi di tumore. Sperimentati da molti gruppi di scienziati. Gli italiani sono riuniti nel Nibit (Network Italiano per la Bioterapia dei Tumori, www.nibit.org) che si riunirà dal 9 all'11 ottobre proprio a Siena, in un congresso annuale nel quale vengono presentate le sperimentazioni più promettenti.

*hanno collaborato
Agnese Codignola e Gabriella Verdi*

**E l'Italia resta divisa in due**

In Calabria solo il 40 per cento dei malati di cancro si fa curare nelle strutture della propria regione: su una media di circa 1100 nuovi casi oncologici all'anno, più di 650 calabresi scelgono di migrare verso Lombardia, Lazio, Emilia Romagna. Il nord, infatti, assorbe il 55,1 per cento della mobilità sanitaria, mentre in tutte le regioni del Sud, a eccezione del Molise, sono più i pazienti in uscita che quelli in entrata. Risultato: nel corso del 2012 sono stati oltre 770mila gli italiani ricoverati in una regione diversa da quella di appartenenza spostando così, prevalentemente da sud a nord, 4 miliardi di euro. «Per esempio, nel 2011, la Calabria ha trasferito alle altre regioni circa 120 euro per ciascuno dei suoi pazienti che sono stati assistiti fuori regione, mentre la Lombardia ha avuto finanziamenti aggiuntivi per circa 400 milioni», ha spiegato Giovanni Fattore, direttore del dipartimento di Analisi delle politiche e management pubblico all'Università Bocconi di Milano: «Scegliere liberamente dove farsi curare è un diritto che non può essere disatteso. Tuttavia, quando si è introdotta questa possibilità, si voleva sia garantire ai malati la migliore assistenza possibile sia aumentare la concorrenza fra strutture, incentivando così il miglioramento. La realtà è che questo sistema non ha funzionato». Lo dimostrano ancora una volta le cifre: fra il 1997 e il 2011 Lombardia, Piemonte, Veneto, Toscana ed Emilia Romagna hanno aumentato il loro tasso di attrazione, mentre Puglia, Campania, Calabria e Sardegna un aumento dei tassi di fuga. La disuguaglianza nel trattamento diventa ancora più marcata se si guarda all'identikit di chi va a farsi curare lontano: persone giovani, con patologie anche non gravi, con disponibilità finanziaria e una buona rete di contatti. I malati più gravi, anziani e con scarse risorse economiche e relazionali rimangono invece a casa, a fare i conti con un'assistenza di modesta qualità. Una situazione iniqua su cui un gruppo di dieci associazioni di pazienti, guidate da Salute Donna onlus, vogliono sollevare l'attenzione con la sottoscrizione di un Manifesto per i diritti dei pazienti oncologici. Tra le richieste la costituzione in ogni regione di un centro oncologico specialistico di riferimento e di un registro tumori, l'istituzione di un'autorità che controlli l'omogeneità dell'offerta sanitaria sul territorio.

Letizia Gabaglio

Foto: S. Donati/Terrapoint/Contrasto