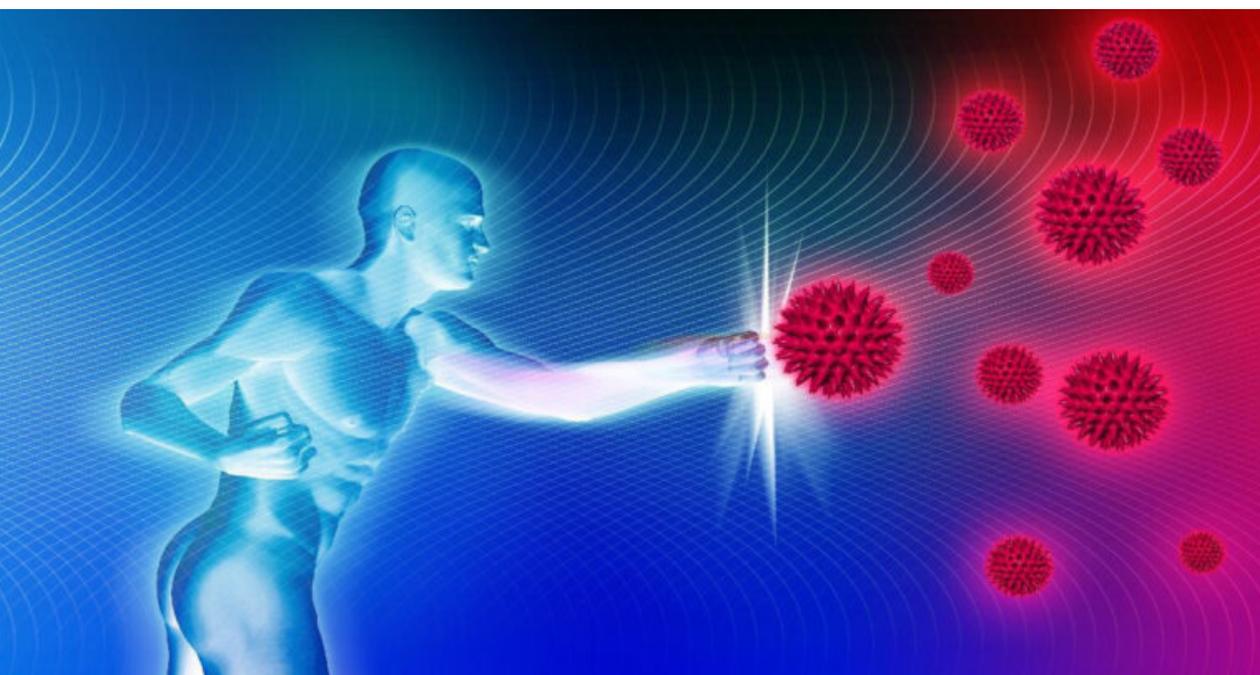


Immunoterapia in oncologia

Realtà e prospettive future

Atti del Convegno



Associazione Amici del
Day Hospital Oncologico
di Guastalla - ODV



Associazione Amici del Day Hospital
Oncologico di Guastalla O.D.V.

Immunoterapia in oncologia. Realtà e prospettive future

Atti del convegno a cura di Gian Paolo Rossi
con la collaborazione di
Anna Aldrovandi, Luigi Umberto Panizzi, Dina Riccò,
Cesare Sereni, Corrado Taboni

Il convegno è stato organizzato dall'Associazione
Amici del Day Hospital Oncologico di Guastalla ODV
e si è tenuto il 20 ottobre 2019, presso la sede della Croce Rossa Italiana,
via Salvador Allende 4, Guastalla, Reggio Emilia.

Art Direction: Dina Riccò

Progetto grafico: Giorgio Andreoli

Fonte fotografia di copertina: <https://www.webmagazine24.it/ecco-come-salvaguardare-il-sistema-immunitario/>

Fonte IV di copertina: <https://www.cinformi.it/Enti-e-associazioni/Soggetti-che-si-occupano-di-migranti/Enti-che-operano-nel-campo-della-solidarieta>

Fotografie nel testo: Dina Riccò (pp. 30/A-31/A,80/A-81/A, 27/B), Cesare Sereni (pp. 14/A-15/A,16/B) e Corrado Taboni (pp. 16/B), ad esclusione della foto di pag. 16/B, tutte scattate nel territorio di Guastalla 2021.

Le immagini contenute nei testi sono a scopo divulgativo e non a fini di lucro.

Un ringraziamento particolare alla Croce Rossa Italiana, Comitato di Guastalla, per aver gentilmente messo a disposizione la propria sede.



Questo lavoro è in licenza Creative commons Attribuzione 4.0 Internazionale (CC BY 4.0) / Non commerciale. Sei libero di riprodurre e distribuire questo materiale a condizione di menzionare la paternità dell'opera e fornire un link alla licenza. Non puoi utilizzare il materiale per scopi commerciali.

Per leggere una copia della licenza visita il sito web:
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.it>

Associazione Amici del Day Hospital Oncologico di Guastalla ODV

ISBN 978-88-943418-5-0

Finito di stampare nel mese di novembre 2021

Stampa: Litocolor snc, Guastalla (RE)

Contatti:

Tel. 0522.824.827 / 366.6755.515

Via Gonzaga 5, 42016 Guastalla (Reggio Emilia)

associazione@amicidhoguastalla.it

www.amicidhoguastalla.it

Con il patrocinio del Comune di Guastalla



Comune di
Guastalla

*Ai Pazienti, ai Volontari,
ai Sostenitori e a tutti coloro
che ripongono fiducia
nell'Associazione*

Immunoterapia in oncologia

Realtà e prospettive future

Atti del Convegno



Indice

- 11/A | *Saluti*
Corrado Taboni
(Presidente Associazione Amici del Day Hospital Oncologico di Guastalla ODV)
- 13/A | *Premessa*
Gian Paolo Rossi
(Medico oncologo. Componente del Comitato Direttivo dell'Associazione Amici DHO di Guastalla ODV)

PARTE A. Gli Atti del Convegno

- 17/A | *Immunoterapia. Note introduttive e cenni storici*
Gian Paolo Rossi
(Medico oncologo. Componente del Comitato Direttivo dell'Associazione Amici DHO di Guastalla ODV)
- 32/A | *Immunoterapia in oncologia. Lo stato attuale e le prospettive future*
Giuseppe Prati
(Medico oncologo. Responsabile SOS Oncologia Medica Area Nord ospedali di Correggio e Guastalla AUSL Reggio Emilia)
Il sistema immunitario
Il sistema immunitario adattativo
Immunoterapia in oncologia
Cinque principali strategie terapeutiche
Come agiscono gli anticorpi monoclonali
Anticorpi monoclonali vs chemioterapia
Conclusioni

PARTE B. L'Associazione Amici del Day Hospital Oncologico di Guastalla ODV

- 5/B | **A cura di Luigi Umberto Panizzi**
(Vice Presidente Associazione Amici del Day Hospital Oncologico di Guastalla ODV)
Chi siamo
Lo Statuto
Le attività
Cosa puoi fare
Contatti e informazioni

Cara lettrice, caro lettore,

il libro che state iniziando a sfogliare, rappresenta un progetto realizzato dalla nostra **“Associazione Amici del Day Hospital Oncologico di Guastalla ODV”**, e risponde agli obiettivi che da sempre sono parte della sua storia.

Siamo infatti al sesto convegno realizzato e pubblicato, anche in forma cartacea, con l'intento di fornire, ove possibile, informazioni approfondite per essere sempre più aggiornati, preparati e uniti per affrontare e superare i problemi che la malattia oncologica pone. La continua ricerca e i nuovi successi conquistati nel contrastare la malattia oncologica ci fanno essere ottimisti.

Il presente convegno ***Immunoterapia in Oncologia*** si è svolto nel 2019, presso la sede di Guastalla (RE) della Croce Rossa Italiana, è stato curato e introdotto dal **Dott. Gian Paolo Rossi**, nostro consigliere nel direttivo, ed ha avuto come relatore principale il **Dott. Giuseppe Prati** attuale Responsabile SOS Oncologia Medica Area Nord degli Ospedali di Correggio e Guastalla, a cui va il nostro sentito ringraziamento per la collaborazione nella riuscita del progetto. Il libro è corredato dalle diapositive proiettate durante l'evento, riportate con l'intento di rendere più agevole la comprensione di concetti sicuramente non facili per i non addetti ai lavori, qui esposti con grande competenza e soprattutto in modo chiaro e comprensibile a tutti.

Altra caratteristica della pubblicazione – già in passato applicata – è la “doppia copertina”. Capovolgendo il libro abbiamo infatti accesso ad una seconda lettura che intende restituire un resoconto aggiornato delle attività dell'Associazione, con l'indicazione dei servizi, lo Statuto, corredati di dati e diagrammi. Ci auguriamo possiate trovare all'interno del libro le risposte alle vostre curiosità e domande nella convinzione che migliore informazione significhi anche maggiore consapevolezza.

Buona lettura!

Corrado Taboni

Presidente dell'Associazione Amici del DHO di Guastalla ODV

Premessa

Questo volume raccoglie gli Atti del Convegno Immunoterapia in oncologia. Realtà e prospettive future, che si è tenuto il 20 ottobre 2019 presso la sede della Croce Rossa di Guastalla (Reggio Emilia).

È il sesto di una serie di incontri, organizzati dall'Associazione Amici del Day Hospital Oncologico di Guastalla, finalizzati all'informazione dei pazienti, dei famigliari e della popolazione, su argomenti di largo interesse in campo oncologico.

I precedenti Convegni, di cui sono disponibili i rispettivi atti, sono:

- I. *Il Consenso Informato in Oncologia (2002)*
- II. *I Farmaci in Oncologia (2004)*
- III. *La Prevenzione in Oncologia (2007)*
- IV. *È ancora possibile umanizzare l'oncologia? (2010)*
- V. *Dieta e stili di vita: quale rapporto con le malattie croniche ed i tumori? (2016)*

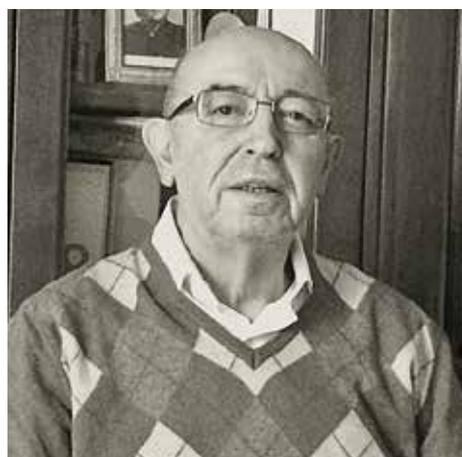
Il convegno, e ora il libro degli atti, si sono posti l'obiettivo di favorire una riflessione sulle possibilità del sistema immunitario nella lotta a malattie di grande impatto sulla salute e sulla mortalità della popolazione, con particolare riferimento ai tumori e alle malattie infettive, un tema che oggi assume ancor più rilievo a seguito della situazione pandemica che stiamo vivendo.

L'auspicio è pertanto che la lettura di questo volume inviti tutti i cittadini a cogliere le grandi potenzialità delle nuove terapie e ad affrontare con fiducia il proprio percorso di cura.

Dr. Gian Paolo Rossi







Parte A /1

Immunoterapia. Note introduttive e cenni storici

Dr. Gian Paolo Rossi

Medico oncologo

È stato responsabile del Day Hospital Oncologico di Guastalla fino all'anno 2009.

Componente del Comitato Direttivo dell'Associazione Amici DHO di Guastalla ODV.

Buon giorno e un grazie a voi partecipanti a nome mio e di tutta l'Associazione che ha organizzato questo incontro (**Fig. 1**). Nella mia introduzione parlerò del Sistema Immunitario. È ovvio che è impossibile parlare di immunoterapia se non si focalizza l'attenzione sull'attore principale: il sistema immunitario (**Fig. 2**).

In questa immagine sono sintetizzate le caratteristiche del sistema immunitario: come si vede si tratta di una struttura molto complessa che verrà in seguito commentata. L'argomento è molto complesso, anche per gli addetti ai lavori. Tra i miei ricordi di giovane universitario, rammento che, nel secondo anno, si sostiene l'esame di "Fisiologia Umana", scienza che studia il funzionamento degli organi e apparati del corpo umano. La speranza di noi studenti era di evitare domande sul "Sistema Nervoso Centrale" e sul "Sistema Immunitario", argomenti difficili e tali da poter compromettere il buon esito dell'esame. Ora ne parlerò nel modo più semplice possibile, con l'obiettivo e la speranza di renderne di più facile comprensione, soprattutto per i non addetti ai lavori, quanto vi verrà detto in seguito.

Volendo sintetizzare, il **Sistema Immunitario** è un insieme di numerose popolazioni cellulari morfologicamente molto diverse tra loro, come dimostrato al microscopio (**Fig. 3**). L'aspetto più importante è che queste popolazioni cellulari hanno specializzazioni e funzioni diverse.

Il tutto è reso più complesso dal fatto che ogni popolazione cellulare è divisa in sottopopolazioni a loro volta con specializzazioni e funzioni peculiari. Quali sono allora le caratteristiche comuni e salenti? Definendo il concetto di "**sistema**" indichiamo che tutte queste popolazioni sono in grado di fare sistema e di agire come una squadra che collabora per raggiungere un obiettivo comune: individuare, isolare ed eliminare tutto ciò che – dall'esterno o dall'interno dell'organismo – può rompere quello stato di equilibrio, sinonimo di buona salute. Volendo fare un paragone tra un individuo e una nazione, possiamo dire che il sistema immunitario è – per il corpo umano – l'equivalente delle Forze dell'Ordine di una nazione (**Fig. 4**). Forze dell'ordine formate dall'esercito con le sue varie specialità, i carabinieri, la guardia di finanza, la polizia stradale, la polizia locale ecc. che hanno il compito di contrastare tutte quelle entità in grado di portare disordine nella società e di attentare a quella che noi definiamo "convivenza civile".

Quali sono allora i nemici esterni di un organismo umano? Sono microbi, virus, e tutte le entità che possono minare lo stato di buona salute, definiti **agenti infettivi**.

Il nostro sistema immunitario è strutturato per riconoscere questi nemici, combatterli ed eliminarli. E i nemici interni? Per uno stato può essere una manifestazione con individui che compiono azioni violente (**Fig. 5**). E per il nostro organismo quali sono i nemici interni che il nostro sistema immunitario è in grado di riconoscere, isolare ed eliminare? I nemici interni sono essenzialmente le cellule tumorali (**Fig. 6**). Nel nostro organismo avvengono normalmente fenomeni di moltiplicazione cellulare: pensiamo alla cute con le cellule superficiali che desquamano e muoiono. Le cellule dello strato basale, mediante un meccanismo di moltiplicazione cellulare vanno a sostituire le cellule morte. Lo stesso fenomeno avviene a livello delle mucose: le mucose rivestono gli organi cavi quindi la bocca, l'esofago, lo stomaco, l'intestino e tutto il tratto digerente. Rivestono anche l'apparato respiratorio. A volte, questo continuo meccanismo di replicazione cellulare può far emergere cellule alterate che non rispettano le regole. Quali regole? La regola di base afferma: tante cellule escono dal sistema perché muoiono, altrettante cellule entrano per sostituirle. In realtà da questi processi moltiplicativi possono originare cellule che non rispettano queste regole: continuano a moltiplicarsi in modo incontrollato e nel corso della loro evoluzione acquistano la capacità di infiltrare gli organi vicini, di formare dei nuovi vasi sanguigni per attirare sangue e quindi nutrimento, distaccarsi dal nucleo primitivo e, attraverso i vasi sanguigni e linfatici, andare a colonizzare organi distanti (metastasi) dando origine a quella malattia che definiamo "cancro" o "tumore maligno". Il nostro sistema immunitario è programmato per individuare ed eliminare queste cellule anomale.

L'insorgenza di cellule anomale non è un evento infrequente e può manifestarsi soprattutto se teniamo presente che il nostro organismo è sottoposto alla pressione di agenti esterni che noi definiamo "sostanze cancerogene". Nell'ambiente esterno queste sono numerosissime e favoriscono l'insorgere di cellule anomale, provocando alterazioni a livello del nucleo cellulare. Il nostro sistema immunitario è programmato per individuare ed eliminare queste cellule anomale. È da tener presente che il sistema immunitario, dal punto di vista evolutivo, è una struttura antichissima, vecchia di milioni di anni. I primi organismi pluricellulari complessi erano dotati di un sistema immunitario, ovviamente molto semplice, che nel corso della evoluzione è diventato sempre più complesso sino a raggiungere il massimo della complessità nei primati e, in particolare, nell'uomo.

Ecco perché questa storia, dal punto di vista evolutivo, ha portato ad una struttura così complessa. Se ci troviamo di fronte alla malattia “cancro” è perché il sistema immunitario non fa il proprio dovere e non riesce ad individuare e bloccare queste cellule dal comportamento anomalo. Fortunatamente, di fronte alla malattia, non siamo disarmati e disponiamo di numerose armi: ad esempio, le armi più tradizionali come la chirurgia, la chemioterapia, la radioterapia e armi più recenti come la target therapy e la immunoterapia, che è la più recente (**Fig. 7**).

L'immunoterapia ha alle spalle una storia abbastanza lunga: alla fine del 1800 **William Cooley** usò una miscela di tossine, tra le quali la tossina dello Streptococco Piogene (tossina di Cooley) per curare il cancro (**Fig. 8**). Era un primo tentativo di terapia immunologica: l'utilizzo di un *cocktail* in grado di stimolare il sistema immunitario.

Si pensava: se insorge la malattia, è evidente che in quel momento il sistema immunitario non è in grado di funzionare a pieno regime e di fare il proprio dovere. Se lo si stimola a funzionare meglio probabilmente riprende anche a combattere la malattia tumorale.

Ricordo che uno dei sintomi che attestano l'attivazione del sistema immunitario è la comparsa di febbre. La malattia infettiva si accompagna infatti inevitabilmente alla febbre. Nel 1900 **Paul Erlich** suggerisce che alcune molecole all'interno dell'organismo possono essere in grado di combattere i tumori (**Fig. 9**). In pratica, suggerisce che il sistema immunitario possa giocare un ruolo non secondario nella insorgenza, ma anche nel controllo, della malattia tumorale. Questo doveva fungere da stimolo alla ricerca per continuare su questa strada. Purtroppo, nella prima metà del secolo scorso, i finanziamenti venivano utilizzati per produrre armi sempre più sofisticate e si viveva la tragedia della prima e seconda guerra mondiale.

Passiamo quindi al periodo post-bellico: nel 1970, **Donald Morton** descriveva una significativa regressione tumorale dopo iniezione di vaccino BCG (bacillo di Calmette e Guerein) – il **BCG o bacillo della tubercolosi** – in pazienti affetti da melanoma (**Fig. 10**). Ovviamente questa notizia suscitò un grandissimo interesse ed entusiasmo e si pensò che l'utilizzo del BCG potesse essere un'arma utile per combattere efficacemente la malattia tumorale. In quel periodo, anni '70-'80 del Novecento, vennero messi a punto dei protocolli terapeutici che venivano utilizzati ubiquitariamente. Anche noi utilizzammo questi protocolli ed io ero allora un giovane medico che cominciava ad interessarsi di oncologia. Il bacillo tubercolare veniva opportunamente manipolato in laboratorio in modo da renderlo praticamente incapace di causare la malattia tubercolare mantenendo però la capacità di

essere riconosciuto dal sistema immunitario e quindi di attivare una risposta da parte del sistema immunitario stesso. Il trattamento era, tutto sommato, ben tollerato. Si iniettava sottocute il bacillo nella zona del muscolo deltoide dove, anche attualmente, si praticano le vaccinazioni. Gli effetti collaterali consistevano in una infiammazione locale e febbre, segnali di attivazione del sistema immunitario. La febbre era quasi sempre moderata (38°) e ben tollerata. Tuttavia, dopo qualche anno si cominciò a capire che in realtà i risultati non erano positivi. Gli studiosi ipotizzarono che l'insuccesso fosse causato dallo scarso stimolo fornito dal BCG al sistema immunitario. Vennero pertanto messi a punto altri protocolli con altri batteri. Ad esempio, uno dei nuovi protocolli più seguiti, utilizzato anche da noi, prevedeva l'utilizzo di un batterio, il **Corinebacterium Parvum**, e lo stimolo al sistema immunitario era molto più accentuato rispetto al BCG: le febbri erano elevate e la tolleranza meno buona. La speranza era che questo stimolo più violento mettesse in grado il sistema immunitario di avere migliore attività antitumorale. In realtà, le terapie tradizionali non venivano abbandonate e spesso si abbinava la immunoterapia alla chirurgia e alla chemioterapia, anche se la chemioterapia in quel periodo era molto meno ricca di farmaci rispetto ad oggi. Il concetto era: se, di fronte alla malattia "cancro" riesco con la chemioterapia e la chirurgia a ridurre drasticamente il numero delle cellule neoplastiche, la successiva attivazione del sistema immunitario, di fronte a nemici molto meno numerosi, è in grado di combattere la malattia in modo efficace. In realtà, questa speranza si rivelò illusoria. In quel periodo, anni '90 circa del Novecento, vennero messe a disposizione degli oncologi due famiglie di farmaci: le **Antracicline** ed il **Platino** con i suoi derivati. Queste due famiglie di farmaci erano e sono tuttora fra i chemioterapici più attivi nel controllo della malattia tumorale con un ventaglio di azione su numerose patologie neoplastiche.

È chiaro pertanto che i consistenti progressi della chemioterapia favorirono l'abbandono della immunoterapia con BCG e *Corinebacterium Parvum*.

Rimase, e rimane tuttora, un settore di nicchia che beneficia dell'utilizzo del BCG: sono i tumori della vescica ad alto grado di malignità. Dopo bonifica per via endoscopica, l'utilizzo di instillazioni intravesicali di BCG è in grado di dare risultati positivi, così come l'instillazione intravesicale di antracicline. Fortunatamente la ricerca non si fermava e l'indirizzo era: sappiamo che il sistema immunitario, in alcuni casi, non è in grado di evitare l'insorgenza della malattia tumorale e riteniamo che ciò sia secondario ad un suo malfunzionamento. Tutto vero, ma concetto sommario e generico.

Quali sono i meccanismi intimi che portano ad eventi di questo tipo? Quali

sono i rapporti che regolano le interazioni fra sistema immunitario e cellule tumorali? La ricerca si pose questi obiettivi ed i risultati furono molto positivi tanto è vero che nel 2018, due ricercatori, **James P. Allison** e **Tasuko Honjo**, uno americano ed uno giapponese – per le loro ricerche sul rapporto fra sistema immunitario e cancro – vinsero il premio Nobel per la Medicina (**Fig. 11**).

A queste ricerche diedero un contributo significativo anche ricercatori italiani, segnatamente il dott. **Alberto Mantovani**, direttore scientifico dell'IRCSS Istituto Clinico Humanitas. Il dott. Mantovani è stato candidato per l'Italia al Premio Nobel per la medicina. Questi studi portarono alla messa a disposizione degli oncologi medici di nuovi farmaci, molto mirati, che portarono l'immunoterapia a diventare una solida realtà.

Ricordo una frase introduttiva per una relazione tenutasi ad un congresso di Oncologia Medica – siamo negli anni 2000 – in cui il moderatore, nel presentare uno degli oratori, afferma: “do la parola al collega, l'unico a credere che l'immunoterapia del cancro serva a qualcosa”.

Una bella rivincita per quei colleghi che a quei tempi venivano derisi e considerati degli illusi! Attualmente invece, almeno per alcuni tumori, l'immunoterapia è da considerarsi una solida realtà che apre interessantissime prospettive per il futuro ed entusiasma gli addetti ai lavori, in particolare gli oncologi medici. Man mano che la ricerca procede nella conoscenza dei rapporti che intercorrono tra sistema immunitario e cancro è verosimile che prosegua la messa a punto di nuovi farmaci sempre più attivi ed efficaci nel trattamento anche di quei tumori che attualmente sfuggono all'immunoterapia.

Alcuni specialisti, particolarmente entusiasti, affermano: l'immunoterapia è la strada che, in tempi più o meno rapidi, ci porterà a sconfiggere la malattia cancro. Tuttavia, in Medicina è importante tenere i piedi ben ancorati a terra. Sicuramente l'immunoterapia è già in grado di dare risultati positivi importanti. Sicuramente le prospettive future sono apparentemente rosee, ma in medicina è facile illudersi e le illusioni possono trasformarsi in cocenti delusioni. Quando, giovane oncologo, iniziai ad utilizzare il BCG e poi il *Corinebacterium Parvum*, ero entusiasta. Quell'entusiasmo si trasformò poi in delusione. Penso pertanto che sia necessaria una saggia prudenza. Da ultimo, una curiosità: che il nostro organismo sia dotato di un sistema immunitario era ipotizzato nel 400 a.C. da Ippocrate, filosofo e scienziato della Grecia antica, che affermava “il nostro organismo contiene le cure per tutto” (**Fig. 12**).

Immunoterapia.

Note introduttive e cenni storici

Dr. Gian Paolo Rossi

Guastalla 20.10.2019

Figura 1

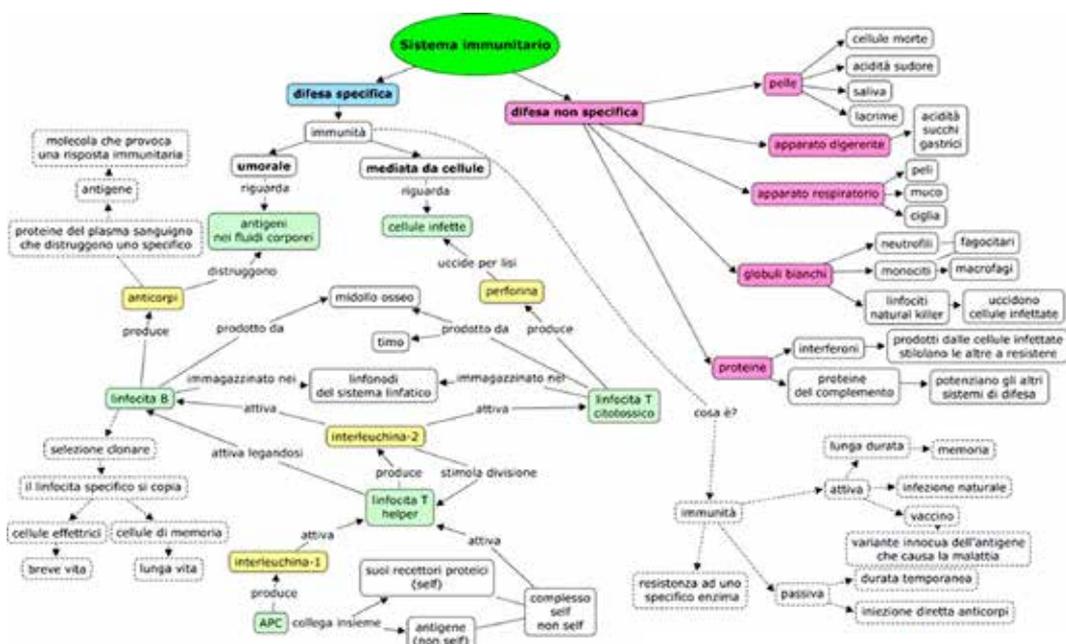


Figura 2

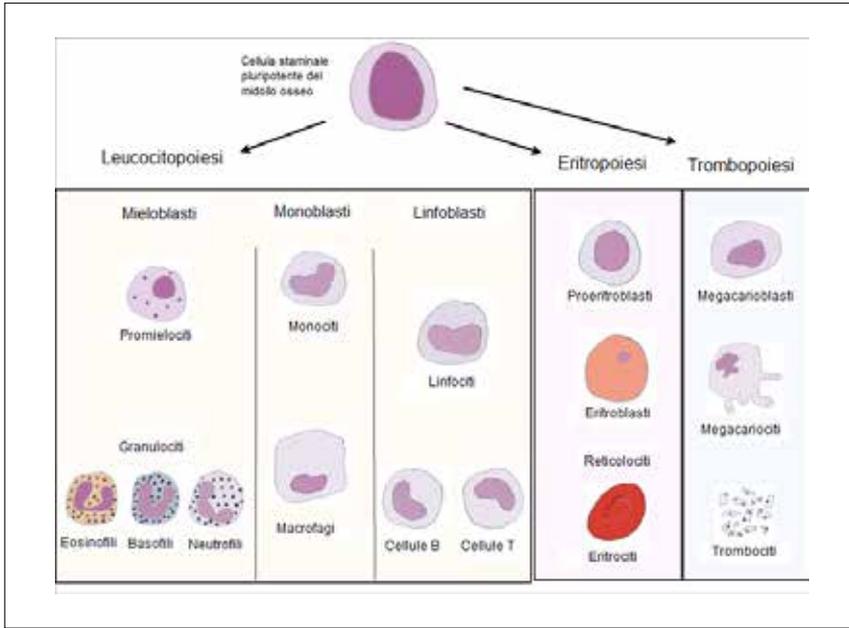


Figura 3



Figura 4



Figura 5



Figura 6

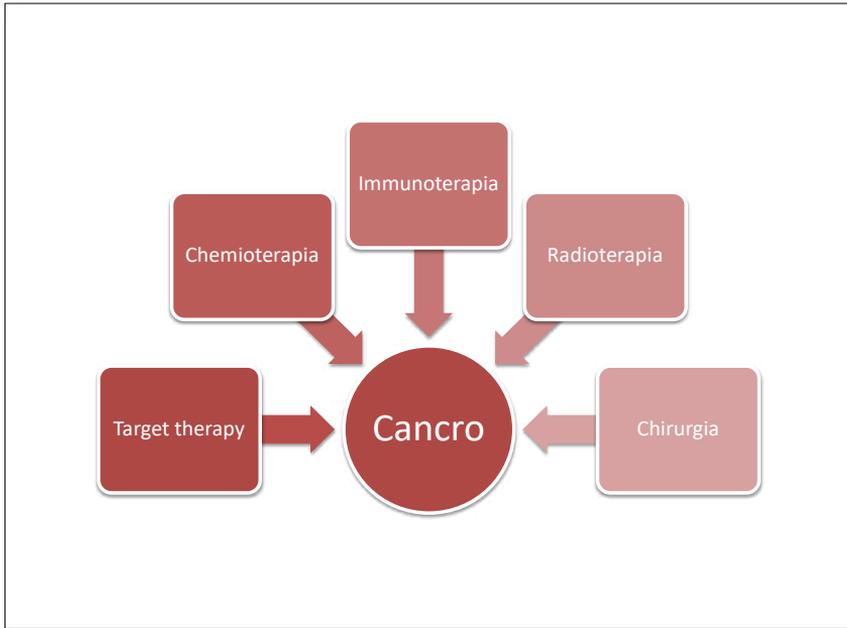


Figura 7

1891
William Coley

Usa una miscela di tossine tra cui la tossina dello streptococco pyogenes (tossina di Coley) per curare il cancro.



Figura 8

1900
Paul Ehrlich

Suggerisce che alcune molecole all'interno dell'organismo possono essere in grado di combattere i tumori.



Figura 9

1970
Donald Morton

Descrive una regressione tumorale significativa dopo iniezione di vaccino BCG (bacillo Calmette-Guerin) in pazienti affetti da melanoma.

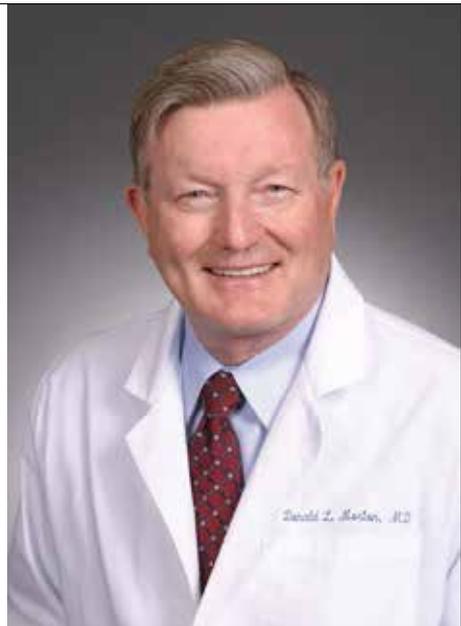


Figura 10

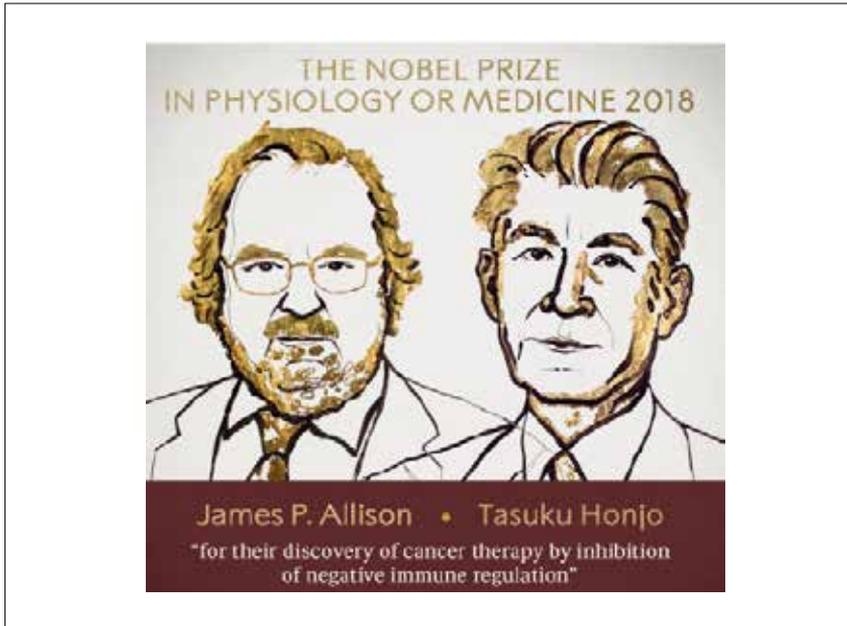


Figura 11

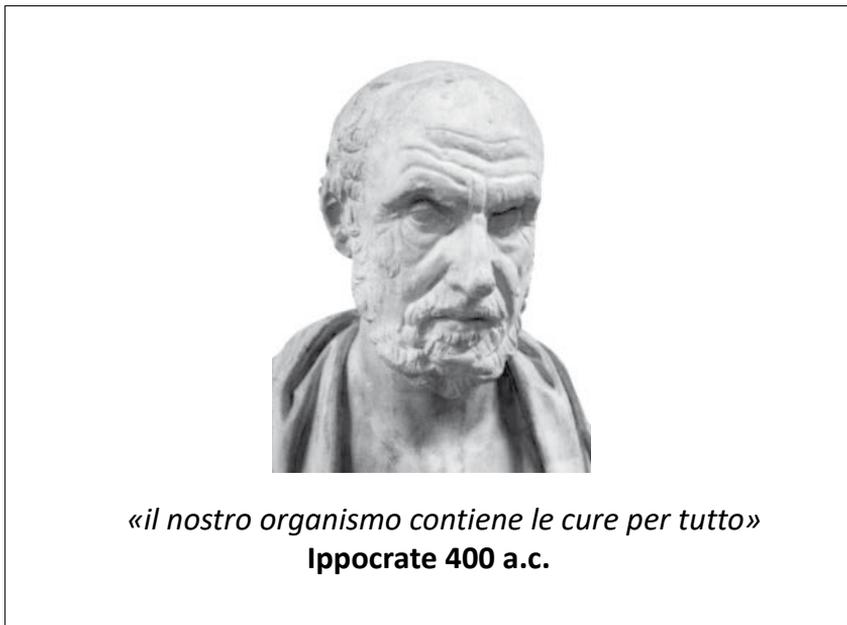


Figura 12







Parte A /2

Immunoterapia in oncologia. Lo stato attuale e le prospettive future

Dr. Giuseppe Prati

Medico oncologo.

Responsabile SOS Oncologia Medica Area Nord ospedali
di Correggio e Guastalla AUSL Reggio Emilia

Prima di iniziare a parlare di *immunoterapia* è bene comprendere che cosa è il sistema immunitario.

Il sistema immunitario

Il sistema immunitario è un sistema ovvero una serie di strutture composte da complessi di cellule e molecole che sono coinvolte nella protezione dell'organismo dall'azione di agenti ad esso nocivi. Per **agenti nocivi** intendiamo patogeni **esterni**, ad esempio virus o batteri, ed **interni**, ad esempio le celle tumorali. Le cellule tumorali sono delle cellule del nostro organismo che ad un certo punto della loro vita cellulare perdono le caratteristiche e le funzioni che normalmente le contraddistinguono ed iniziano a riprodursi senza alcun controllo. Sono cellule letteralmente impazzite non più utili per il nostro organismo e proprio per questo vengono considerate pericolose e pertanto aggredite dal nostro sistema immunitario (**Fig. 14**).

Il sistema immunitario ha la capacità di distinguere in modo specifico quali sono gli agenti che deve attaccare evitando in questo modo di colpire cellule sane o viceversa risparmiare agenti patogeni dannosi.

Come fa il nostro sistema immunitario a riconoscere quali sono le sostanze nemiche da attaccare e quelle che devono essere risparmiate? La risposta a questa domanda è l'**antigene** cioè un frammento cellulare di natura proteica che segnala al sistema immunitario se la cellula in esame è un'agente patogeno pericoloso o semplicemente una cellula normale del nostro organismo. Lo possiamo paragonare ad una carta d'identità. Il sistema immunitario legge la carta d'identità mostrata e se riconosce che in essa sono riportate caratteristiche di una cellula patogena la aggredisce viceversa se vi sono caratteristiche di una cellula normale la risparmia e va oltre (**Fig. 15**).

Il sistema immunitario umano è composto da un **sistema immunitario innato** o detto anche naturale tipico degli organismi invertebrati ed un **sistema immunitario adattativo** o specifico tipico degli organismi più evoluti come i vertebrati. Essi hanno differenti modalità e tempistiche d'attivazione. Il sistema immunitario innato che è il più vecchio filogeneticamente agisce rapidamente perché già attivo all'interno del nostro organismo ma

sembra essere poco specifico (preciso). Il sistema immunitario adattativo è caratterizzato da una attivazione più lenta in quanto necessita di un contatto antigenico che normalmente è tardivo, però successivamente mostra un'azione più specifica ed amplificata. Una caratteristica peculiare del sistema adattativo, inoltre, è la capacità di sviluppare una **memoria antigenica** tale per cui una successiva esposizione ad un antigene attiva rapidamente una precisa risposta immunitaria. Una volta terminata la minaccia del patogeno il sistema immunitario adattativo o specifico si spegne ma non scompare rimane pronto a riattivarsi nuovamente qualora ce ne fosse bisogno. Il sistema immunitario innato rimane invece sempre attivo. I bambini hanno un maggior rischio di sviluppare infezioni nei primi anni della loro vita proprio perché hanno solo il sistema immunitario innato. Le infezioni che contraggono e le vaccinazioni servono ad attivare il sistema immunitario adattativo in modo da poter aver, in età adulta, un sistema immunitario in grado di fronteggiare diversi tipi di infezioni senza sviluppare problematiche degne di nota (**Fig. 16**).

Gli attori che compongono i due sistemi sono differenti. Più semplici e poco selettivi sono i protagonisti del sistema immunitario innato come ad esempio le barriere di superficie (le mucose, la pelle), il sistema del complemento, le barriere cellulari e le cellule Natural Killer veri e propri assassini dei microrganismi patogeni.

Il sistema immunitario adattativo invece ha come protagonisti i **linfociti**. Esistono diversi tipi di linfociti ognuno con caratteristiche differenti. Fanno parte del sistema immunitario adattativo anche gli **anticorpi** cioè strutture proteiche molto selettive che agiscono come dei veri e propri proiettili (**Fig. 17**).

L'immunità innata è già presente nel nostro corpo. È costituita da barriere epiteliali, cellule in grado di presentare l'antigene (cellule dendritiche) e da cellule che letteralmente "mangiano" organismi dannosi per il nostro corpo (fagociti, cellule Natural Killer).

L'immunità adattativa non è immediata, compare successivamente allo stimolo antigenico ed è formata principalmente da linfociti B, linfociti T ed anticorpi.

Il tempo d'intervento è differente mentre il sistema innato è già presente quindi già attivo, il sistema adattativo compare dopo alcuni giorni perché necessita di segnali che favoriscano un'organizzazione ed amplificazione del sistema (**Fig. 18**).

Addentrando fra i protagonisti del sistema immunitario innato troviamo le barriere di superficie. Queste sono vere e proprie barriere che, come le

mura di una città fortificata, impediscono l'accesso dei nemici all'interno del nostro corpo. Il meccanismo di difesa è immediato. Le mura sono fisse e non devono essere allestite al momento dell'attacco. Non distinguono il nemico, bloccano e basta. Fra queste ricordiamo la cute che agisce sia come una barriera impermeabile sia come battericida. Il sudore contiene al suo interno sostanze in grado di creare un ambiente inadatto alla crescita e proliferazione dei batteri. Le cavità nasali hanno una mucosa rivestita di peli che agiscono insieme al muco come filtro bloccando patogeni che potrebbero insinuarsi all'interno dell'apparato respiratorio. Le lacrime e la saliva sono costituite da un potente lisozima che agisce come battericida. Lo stomaco produce e contiene acido cloridrico una potente sostanza in grado di distruggere batteri e a noi nota più comunemente come acido muriatico **(Fig. 19)**.

Un altro protagonista importante è la **cellula Natural Killer**. Si tratta di una cellula di grandi dimensioni con un nome inquietante che agisce come un vero e proprio assassino cioè uccidendo le cellule dannose al nostro corpo. Sono definite naturali perché già presenti nel nostro corpo. Il meccanismo d'azione prevede la produzione di enzimi litici cioè proteine in grado di determinare, al loro contatto, la dissoluzione della cellula patogena **(Fig. 20)**.

Il sistema immunitario innato è composto inoltre da cellule chiamate **macrofagi**. I macrofagi come vedete dall'immagine relativa agiscono nei confronti dei microrganismi patogeni letteralmente mangiandoli. Il processo viene chiamato fagocitosi cioè si tratta di un processo cellulare che consiste nell'inglobare all'interno del citoplasma particelle estranee o batteri per poi sottoporli all'azione digestiva o litica degli enzimi contenuti nel macrofago. Agiscono anche come spazzini in quanto non si limitano a mangiare cellule nemiche ma a volte sono impegnati ad eliminare detriti cellulari ed altre sostanze che potrebbero, accumulandosi, risultare tossici per l'organismo **(Fig. 21)**.

Riveste un ruolo importante a metà fra il sistema immunitario innato e quello adattativo la **cellula dendritica**. Si tratta di una cellula a forma stellata e di grandi dimensioni presente in diverse parti del nostro corpo in particolare in corrispondenza delle barriere di superficie come ad esempio la cute. Identificata per la prima volta da **Steinmann** nel 1973 viene anche chiamata APC un acronimo inglese che sta ad indicare la capacità della cellula di presentare l'antigene (*antigen presenting cell*). Sono cellule deputate ad attivare il sistema immunitario adattativo presentando l'antigene in modo specifico utilizzando una particolare struttura proteica denominata

complesso maggiore di istocompatibilità (*MHC major Histocompatibility complex*) (**Fig. 22**).

Le cellule dendritiche mediante meccanismi di internalizzazione (fagocitosi) del patogeno esprimono successivamente parte di esso (antigene) sulla propria superficie grazie al complesso maggiore di istocompatibilità (MHC). Le **cellule B** e le **cellule T** del sistema immunitario specifico riconoscono quindi l'antigene ed attivano la risposta immunitaria adattativa. Il ruolo delle cellule dendritiche è pertanto fondamentale, in quanto se non ci fossero non saremmo in grado di attivare il sistema adattativo ed avere una risposta immunitaria specifica (**Fig. 23**).

Il sistema immunitario adattativo ha un'azione immunitaria più precisa. Calza a pennello un paragone militare. Come la fanteria viene equiparata al sistema immunitario innato così i cecchini possono essere rappresentativi dell'immunità adattativa. I cecchini vengono arruolati dopo un primo scontro tra sistema immunitario innato e microrganismi patogeni. Sono meno rapidi ma più precisi e soprattutto hanno una memoria. Quest'ultimo aspetto come vedremo successivamente è molto importante. Sono addestrati a riconoscere in modo selettivo i nemici ed agire quando vi è la necessità. In momenti di pace non servono e pertanto vengono congedati (**Fig. 24**).

Il sistema immunitario adattativo

Ora entriamo più nello specifico e focalizziamo la nostra attenzione sul processo di attivazione del **sistema immunitario adattativo**. Come abbiamo visto le cellule dendritiche hanno un ruolo importante, esse infatti fagocitano microrganismi che incontrano prevalentemente in corrispondenza delle barriere del nostro corpo, li internalizzano e li decompongono. Alcuni frammenti di questi che, come abbiamo, detto vengono chiamati antigeni vengono esternalizzati e si vanno a posizionare sulle estremità delle cellule dendritiche. Le cellule quindi migrano verso i linfonodi. I linfonodi sono delle ghiandole che contengono al loro interno numerosi linfociti inattivati. Proprio all'interno dei linfonodi avviene il contatto fra cellule dendritiche (APC) e linfociti inattivi. Questi grazie ad una particolare presentazione che viene mediata dal complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) favoriscono l'attivazione dei linfociti. I linfociti attivi sono ora pronti per combattere in modo più specifico e più selettivo il nemico. A molti di voi sarà sicuramente accaduto che a seguito di un ascesso dentario o gengivale si sono ingrossati i linfonodi del collo. Questo è un esempio di attivazione del sistema adattativo. I batteri presenti nell'ascesso vengono catturati dalle

cellule dendritiche che a loro volta migrano nei linfonodi del collo dove attivano e stimolano la crescita dei linfociti determinando l'ingrossamento del linfonodo (**Fig. 25**).

I **linfociti T** sono chiamati T perché maturano nel timo. Hanno un ruolo di regolazione dell'attività immunitaria adattativa ma non solo. Si distinguono in **T Helper**, **T citotossici**, **T regolatori** e **T della memoria**. I *linfociti T Helper* aiutano mediante la produzione di citochine l'attivazione dell'immunità adattativa. Hanno un ruolo di coordinamento della risposta immunitaria controllando l'azione di diverse cellule del sistema immunitario. I *linfociti T citotossici* agiscono distruggendo le cellule patogene. I *linfociti T regolatori* sono in grado di deprimere la risposta immunitaria quando non più necessaria. I *linfociti T della memoria* hanno la capacità di ricordare le caratteristiche dei patogeni per i quali sono stati attivati e sono pronti nuovamente a ristimolare il sistema immunitario qualora si ripresentassero i nemici cellulari (**Fig. 26**).

I **linfociti B** sono chiamati B perché sono stati scoperti per la prima volta all'interno di un organo tipico degli uccelli che si chiama "Borsa di Fabrizio". Nell'uomo vengono generate all'interno del midollo osseo (*Bone Marrow*). I *linfociti B* maturano all'interno dei linfonodi dopo aver avuto contatto con le cellule dendritiche e grazie a stimoli proliferativi prodotti dai linfociti T. I linfociti B sono responsabili della risposta immunitaria detta umorale. Possono maturare in: *linfociti B della memoria* e nelle *plasmacellule*. Le plasmacellule sono in grado di produrre anticorpi che si depositano sia sulla membrana citoplasmatica ma anche anticorpi solubili (*immunoglobuline*) in grado di attaccare direttamente i microrganismi. I linfociti B della memoria sono linfociti che migrano all'interno dell'organismo alla ricerca di eventuali antigeni. Sono dei veri propri guardiani pronti ad attivarsi nuovamente in caso di necessità (**Fig. 27**).

Gli **anticorpi** e le **immunoglobuline** costituiscono la risposta umorale. Hanno la forma di una Y e possono essere formati da una sola subunità quindi chiamati monomerici, da 2 subunità dimerici e da 5 subunità pentamerici. Gli anticorpi hanno un'alta specificità per l'antigene ed agiscono in 2 modi:

1. ricoprono le particelle estranee e le agglutinano (*neutralizzazione*);
2. si combinano con le particelle estranee (*opsonizzazione*) stimolando fenomeni di fagocitosi o di lisi cellulare (**Fig. 28**).

Il sistema *immunitario adattativo*, come già detto, è una caratteristica presente solo negli organismi vertebrati, tra cui l'uomo. Il concetto di capacità di adattarsi fa sì che il nostro sistema immunitario sia mutevole e possa rispondere efficacemente agli stimoli patogeni esterni. L'efficacia

dipende dalla capacità di ricordare chi sono i nemici da attaccare qualora si ripresentassero all'interno del nostro organismo con una risposta rapida e soprattutto precisa. Il concetto di memoria ha un ruolo cruciale nello sviluppo di un sistema immunitario evoluto. Il termine memoria indica come definito nel *vocabolario Treccani* la capacità di ritenere traccia di informazioni di cui si ha avuto esperienza e di rievocarle quando lo stimolo originario sia cessato. Proprio in questo modo funziona il nostro *sistema immunitario adattativo*. Si riattiva al momento opportuno e ritorna nell'oblio quando non ci sono situazioni in grado di rievocarlo (**Fig. 29**).

Ma anche il nostro sistema immunitario così evoluto ha dei limiti. In alcune situazioni vi è un'attivazione incongrua. Il sistema immunitario infatti riconosce come dannose cellule importanti e fondamentali per un corretto funzionamento di alcuni organi ed apparati del nostro organismo. Siamo di fronte alle **patologie autoimmuni** fra queste ricordiamo le *tiroiditi autoimmuni*. Si tratta di infiammazioni croniche delle cellule tiroidee causate da un attacco errato del nostro sistema immunitario. Questo può succedere perché a volte alcuni microrganismi patogeni hanno delle caratteristiche antigeniche che ricordano molto le caratteristiche antigeniche di cellule proprie del nostro organismo. Trattandosi di patologie legate ad un'attivazione errata del sistema immunitario ne consegue che le cure da adottare prevedono l'utilizzo di *farmaci immunosoppressori* cioè farmaci che inibiscono il sistema immunitario come, ad esempio, il cortisone (**Fig. 30**).

Immunoterapia in oncologia. Parte 1. Lo stato attuale

Dr. Giuseppe Prati

Guastalla 20.10.2019

Figura 13

SISTEMA IMMUNITARIO

Complesso di cellule e molecole coinvolte nella protezione dell'organismo dall'azione di agenti ad esso "estranei" → immunità

Figura 14

ANTIGENE

Sostanza in grado di essere riconosciuta dal sistema immunitario come estranea o potenzialmente pericolosa.

La sostanza può essere di provenienza ambientale o formarsi all'interno del corpo.

Figura 15

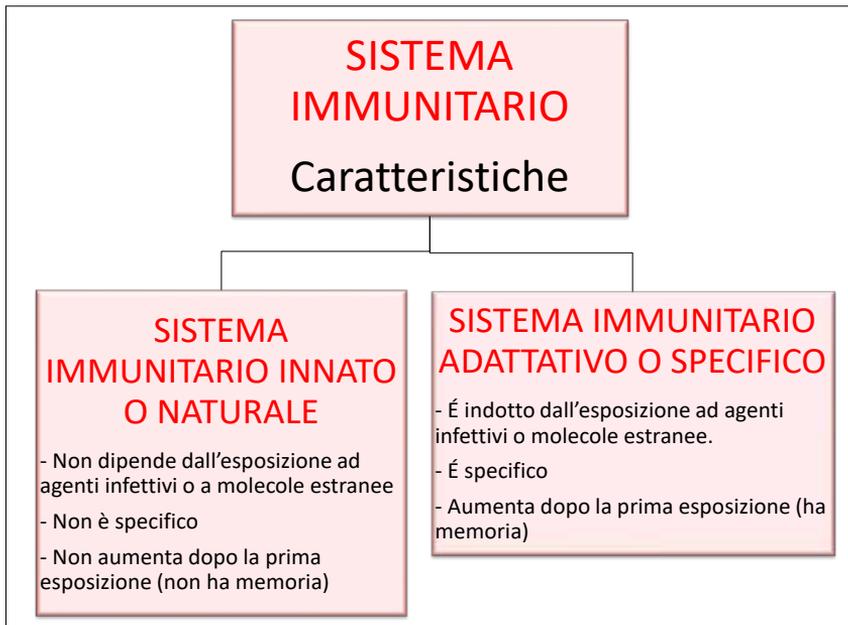


Figura 16

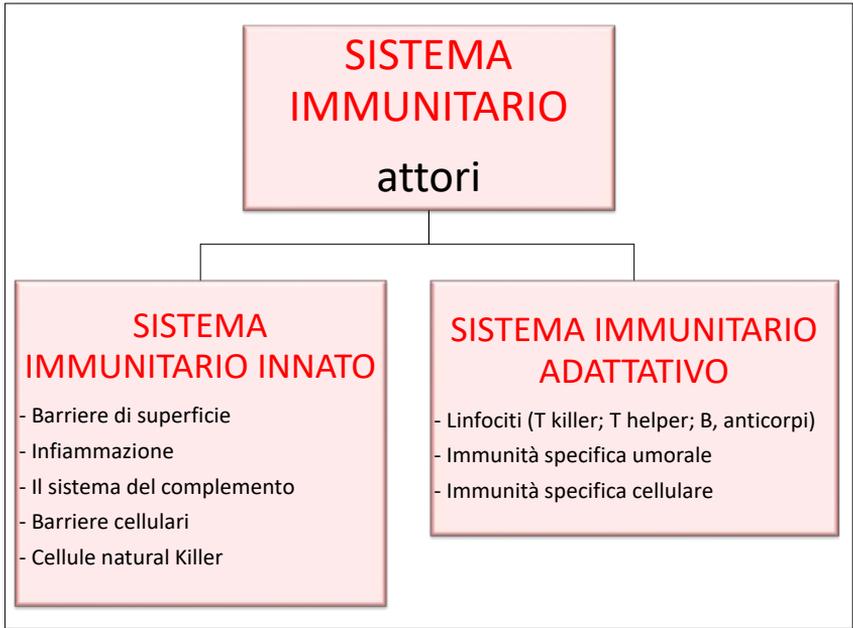


Figura 17

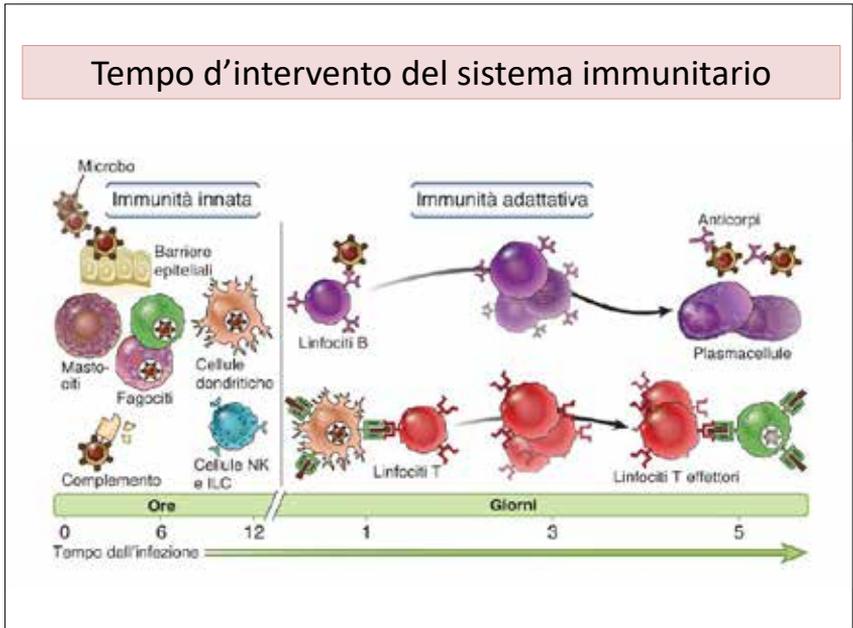


Figura 18

Alcuni esempi di “barriere”

La **cute** che agisce come una barriera impermeabile

Il **sudore** che contiene sostanze ed acidi grassi che rendono difficile la vita ai batteri

Il **naso**: oltre ad aiutarci con i suoi “**peili**” (che bloccano le molecole più grandi che possono introdursi attraverso la respirazione), produce **muco** il quale, oltre ad avere sostanze protettive, serve proprio ad espellere i microbi.

Le **lacrime** e la **saliva** che contengono il lisozima un potente battericida
Lo stomaco è un contenitore di **ACIDO CLORIDRICO** (che in casa e nei negozi si trova con il simpatico nome di ACIDO MURIATICO).



Figura 19

Alcuni esempi. Le cellule Natural Killer (NK)



Figura 20

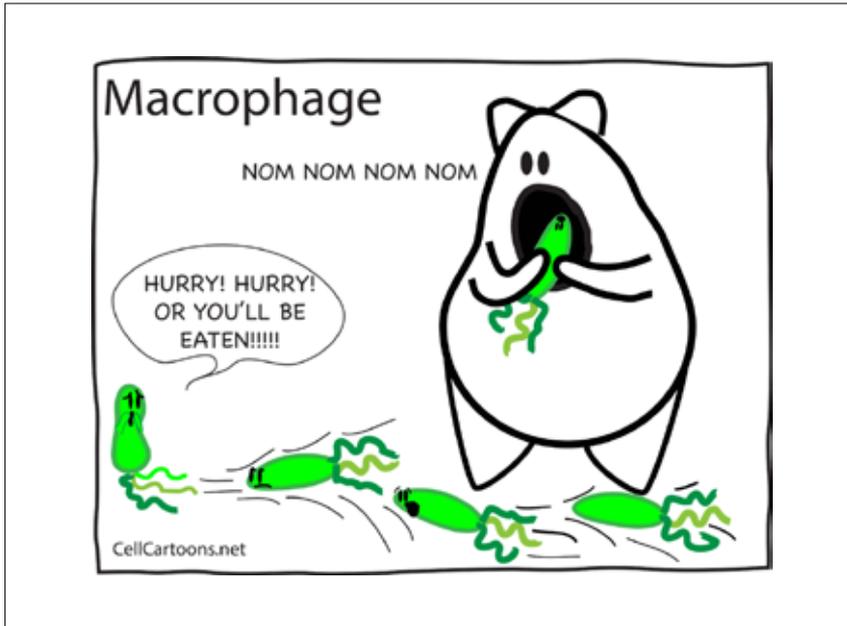


Figura 21

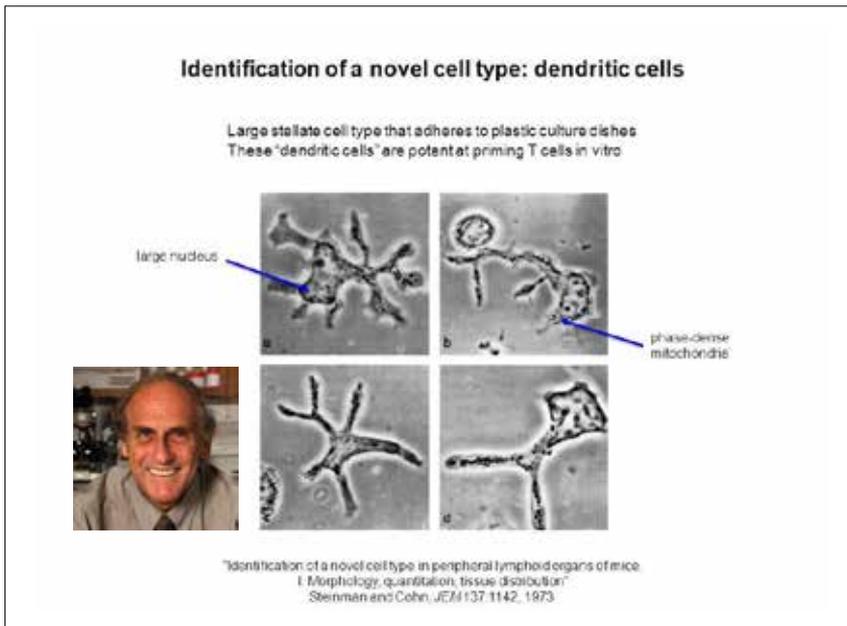


Figura 22

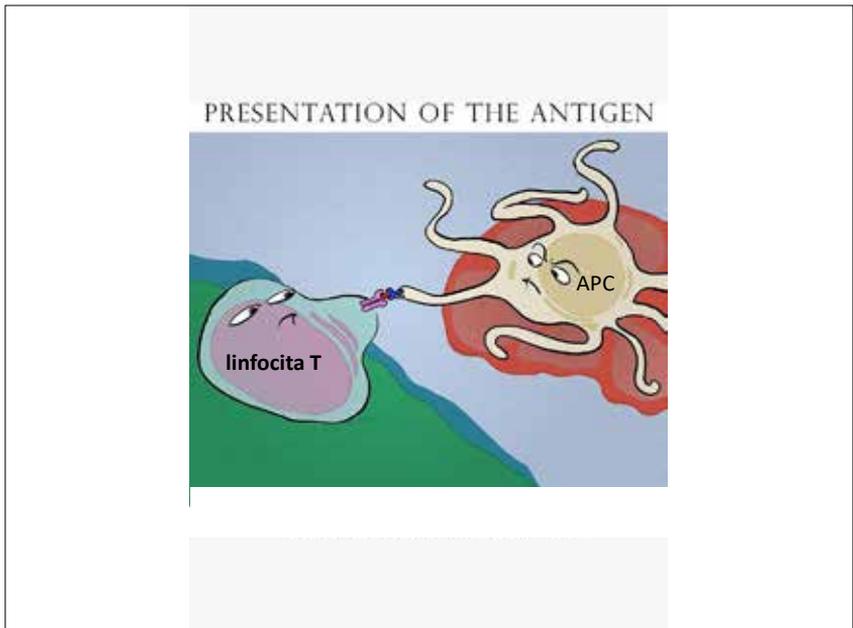


Figura 23

Il sistema immunitario adattivo: I cecchini...

- La loro difesa è successiva all'attacco: sono meno rapidi ma più precisi ed hanno una memoria
- Sono addestrati a distinguere i nemici e a colpire in modo selettivo
- In momenti di pace, non servono!



Figura 24

Linfonodo: la casa del linfocita

- Linfociti ricircolano tra i linfonodi
- Macrofagi con Ag portati nei linfonodi: fungono da APC (cellule presentanti l'antigene)
- Afflusso di linfociti ai linfonodi che drenano il focolaio → si ingrossano → vengono attivati

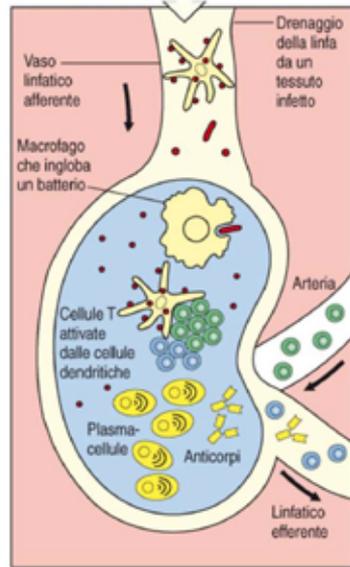


Figura 25

I Linfociti T

LINFOCITI T HELPER



LINFOCITI T CITOTOSSICI



LINFOCITI T DELLA MEMORIA



LINFOCITI T REGOLATORI



Figura 26

Linfociti B e Plasmacellule



Figura 27

Come agiscono gli anticorpi...

I linfociti B sono responsabili della risposta immunitaria detta **umorale**, caratterizzata dalla produzione di anticorpi.

Gli anticorpi hanno un'alta specificità per l'antigene ed agiscono in 2 modi:

- ricoprono le particelle estranee e le agglutinano (neutralizzazione);
- si combinano con le particelle estranee (opsonizzazione);

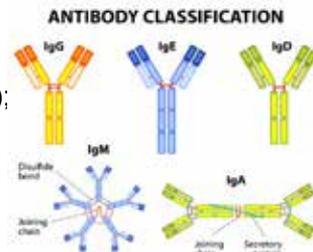


Figura 28

Definizione di memoria (vocabolario Treccani)

il termine memoria indica la capacità del cervello di ritenere traccia di informazioni relative a eventi, immagini, sensazioni, idee, ecc di cui sia avuto esperienza e di rievocarle quando lo stimolo originario sia cessato

Figura 29

patologie autoimmuni...

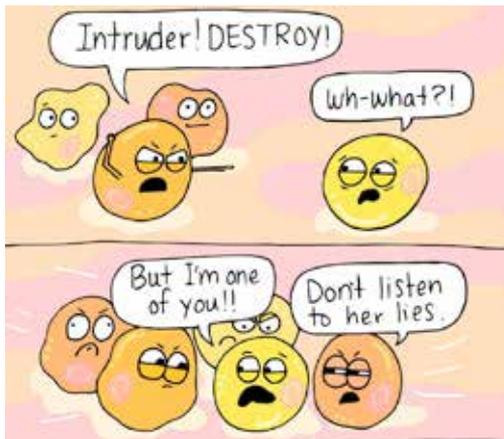


Figura 30

Immunoterapia in oncologia

Prima di parlare delle terapie che agiscono sul sistema immunitario vale la pena fare un piccolo accenno sui **trattamenti chemioterapici (Fig. 31)**. Questo ci servirà per comprendere meglio l'innovatività ed i vantaggi ottenuti con i nuovi trattamenti immuno-correlati.

La chemioterapia nasce sullo sfondo di uno scenario bellico.

Nel 1943, presso il porto di Bari, una nave americana fu pesantemente bombardata dall'aviazione nemica. La nave trasportava un contenuto top secret. L'esplosione riversò il contenuto nelle acque del porto e portò fumi tossici su tutta la città. Circa un centinaio di persone morirono nell'immediato ma il peggio avvenne nelle settimane e nei mesi successivi. Quasi un migliaio di persone morirono senza capire bene la causa della loro morte (**Fig. 32**).

Due farmacologi americani **Louise Goodman** e **Alfred Gilman** si immersero nello studio delle cartelle cliniche dei soldati esposti al gas prodotto a seguito del bombardamento. Essi notarono che il midollo osseo appariva come consumato ed incapace di produrre globuli bianchi. Da questa osservazione ipotizzarono potesse esserci un risvolto clinico. Essi intuirono che l'utilizzo di questa sostanza debitamente rimodulata come dose e come esposizione potesse avere la capacità di uccidere globuli bianchi alterati tipici nei tumori del sangue. Sulla base di queste osservazioni, pochi anni dopo un paziente affetto da linfoma, un tumore che interessa i linfociti e i linfonodi, venne trattato con discreto successo con una sostanza che si chiama **ciclofosfamide**. Questa sostanza trova tuttora spazio nell'armamentario terapeutico dell'oncologo. La chemioterapia però non è in grado di discernere fra cellule malate e cellule sane e questo fa sì che possano comparire numerosi effetti collaterali, alcuni purtroppo anche fatali (**Fig. 33**).

Nel 2013 sono stati pubblicati nelle riviste scientifiche più autorevoli numerosi studi che hanno messo in luce il ruolo del nostro sistema immunitario nella lotta contro il cancro e delle terapie ad esso derivate.

La rivista *Science*, sempre nel **2013**, ha indicato **l'immunoterapia come scoperta dell'anno**. *Science* è una prestigiosa rivista scientifica che ogni anno dedica una copertina alla cura che maggiormente ha contribuito ai successi in campo medico (**Fig. 34**).

L'immunoterapia ha decisamente migliorato le sopravvivenze di molti pazienti oncologici. Il grafico riportato nella **fig. 35** è frutto di una valutazione statistica di vari studi condotti con diversi trattamenti. Esso non vuole minimamente indicare i reali tempi di sopravvivenza di ogni singolo paziente ma piuttosto valuta, in termini statistici, l'impattato dei nuovi

farmaci sulla sopravvivenza mediana nei pazienti con tumore polmonare metastatico all'esordio.

Negli anni '70 del Novecento non avevamo a disposizione farmaci che potessero modificare significativamente la sopravvivenza e pertanto ci limitavamo ad utilizzare farmaci sintomatici ovvero farmaci in grado di ridurre i disturbi che la progressione del tumore poteva arrecare ad un paziente. Stiamo parlando di *Best Supportive Care* (BSC) un acronimo inglese che sta ad indicare l'utilizzo di terapie di supporto, fra i quali ricordiamo la morfina.

A partire dagli anni '80 sono stati introdotti trattamenti in grado di aumentare la sopravvivenza in maniera significativa. I primi introdotti sono stati i chemioterapici come i derivati del platino e il **pemetrexed**. Si tratta di farmaci che hanno incrementato di alcuni mesi la sopravvivenza mediana ma che sono altresì responsabili di numerosi effetti collaterali.

Negli anni duemila sono state utilizzate **terapie a bersaglio molecolare** cioè terapie in grado di riconoscere determinate caratteristiche molecolari del tumore ed in modo selettivo uccidere le cellule malate. Non si parla più di trattamenti aspecifici rivolti sia a cellule malate che a cellule sane. Si inizia a rivoluzionare il concetto di cura intesa ora come un'azione rivolta solo ed esclusivamente nei confronti di cellule che mostrano determinate caratteristiche. I vantaggi maggiori li abbiamo avuti però con l'avvento dell'immunoterapia e soprattutto con le combinazioni di immunoterapia e chemioterapici. Le mediane di sopravvivenza ottenute con la combinazione raggiungono i 2 anni, un tempo che fino a pochi anni fa era ritenuto impensabile.

È interessante notare che i maggiori vantaggi in termini di sopravvivenza si sono avuti nell'arco di un breve lasso di tempo questo ad indicare la velocità con cui la scienza ultimamente si sta muovendo e chiaramente questo ci fa ben sperare (**Fig. 35**).

L'intuizione che ha portato a valutare il ruolo dell'immunoterapia nella lotta contro i tumori passa attraverso alcune osservazioni cliniche.

Sono state osservate, per esempio, cellule immunitarie infiltranti all'interno di preparati istologici di diversi tumori. La presenza di queste cellule probabilmente indica un'azione di contrasto esercitata dal sistema immunitario nei confronti della crescita delle cellule tumorali.

Un altro aspetto clinico rilevante è la correlazione tra immunosoppressione e la comparsa di tumore. Pazienti immunosoppressi, come nel caso di pazienti sottoposti a terapie immunosoppressive antirigetto per trapianti d'organo, hanno una tendenza di sviluppare maggiormente tumori cutanei. Si calcola infatti che l'incidenza di melanoma, in questa categoria di pazienti, aumenti

fino a quattro volte rispetto a pazienti non immunosoppressi. Un altro esempio lo possiamo trovare nell'immunosoppressione acquisita dei pazienti che hanno contratto il virus dell'HIV. Questi pazienti tendono a sviluppare maggiormente un particolare tumore cutaneo denominato **sarcoma di Kaposi**.

Si è notato infine che alterazioni della funzionalità del sistema immunitario correlano con la prognosi oncologica. Maggiore è la compromissione del sistema immunitario peggiore è la prognosi.

Queste tre osservazioni sottolineano la stretta relazione che esiste tra sistema immunitario e malattie oncologiche (**Fig. 36**).

Un concetto su cui vale la pena soffermarci è il concetto di **cancer immunoediting** (*immunosorveglianza*). Si tratta di un concetto che considera il nostro sistema immunitario come un controllore di eventuali alterazioni cellulari in senso neoplastico. Il sistema immune può, infatti, riconoscere cellule tumorali in via embrionale e distruggerle prima che diventino clinicamente apparenti.

Lindebolimento del sistema immunitario a seguito, per esempio, di trattamenti immunosoppressivi espone maggiormente il nostro organismo a fenomeni irritativi cronici sostenuti da patogeni cellulari esterni (per esempio virus e batteri) ma anche inquinanti ed altre sostanze tossiche. Un'inflammation protratta potrebbe determinare una proliferazione cellulare incontrollata che potrebbe a sua volta sfociare nello sviluppo di cellule tumorali. L'equilibrio che si crea tra il controllore (sistema immunitario) e il controllato (cellule tumorale) viene chiamato in inglese *cancer immunoediting*.

Possiamo distinguere sostanzialmente tre fasi:

1. una prima fase in cui il nostro sistema immunitario è competente ed è in grado di distruggere completamente le cellule che si alterano;
2. una seconda fase definita di equilibrio in cui le cellule tumorali attraverso un processo di selezione operato dai linfociti T iniziano a diventare resistenti al sistema immunitario;
3. infine, una terza fase chiamata di *escape*, o di evasione, in cui le cellule alterate riescono a sfuggire completamente dal controllo immunitario e generano neoplasie clinicamente rilevabili (**Fig. 37**).

Cinque principali strategie terapeutiche

Gli approcci terapeutici oncologici che sfruttano il sistema immunitario passano attraverso cinque diverse strategie, alcune di queste utilizzate

in passato, alcune attuali ed alcune che potrebbero rivestire un ruolo importante nel futuro. le possibili armi a nostra disposizione sono infatti:

1. vaccini anticancro
2. le citochine
3. gli anticorpi monoclonali
4. gli anticorpi monoclonali immunomodulanti
5. l'infusione delle CAR-T cell.

Queste sono cinque differenti strategie terapeutiche utilizzate nella lotta contro il cancro. Nelle immagini successive andremo ad esplorare singolarmente ogni punto, soffermandoci sul meccanismo d'azione e sul rapporto cancro/sistema immunitario (**Fig. 38**).

I **vaccini anticancro** sono stati introdotti diversi anni fa e tuttora trovano indicazione. L'azione immunitaria è analoga a quella dei vaccini normalmente utilizzati per le infezioni sostenute da virus e batteri. Occorre ricordare che circa il 15% dei tumori sono associati ad agenti infettivi. L'azione infiammatoria cronica provocata da un patogeno esterno è responsabile di un'irritazione costante che predispone, se non adeguatamente curata, all'insorgenza di un tumore. Un chiaro esempio è la gastrite da *Helicobacter Pylori*. Questo batterio si annida in corrispondenza dell'antro gastrico e se non eradicato con opportune terapie antibiotiche provoca un'irritazione cronica denominata *gastrite antrale* che purtroppo in alcuni casi può ulteriormente evolvere in tumore dello stomaco (**Fig. 39**).

I vaccini anticancro si distinguono sostanzialmente in due tipologie: i *vaccini profilattici* e *vaccini terapeutici*. I **vaccini profilattici** sono in grado di 'allenare' il sistema immunitario grazie all'esposizione ad un antigene attenuato. Questa prima esposizione controllata attiva il sistema immunitario adattativo conferendogli una memoria immunitaria che potrebbe servire in futuro nel caso si contraiga realmente l'infezione. Il vaccino del virus dell'epatite e il vaccino del *papillomavirus umano* agiscono in questo modo (**Fig. 40**).

Un esempio di **vaccino terapeutico** è il *vaccino Sipuleucel*. Si tratta di un vaccino personalizzato che attualmente viene utilizzato in pratica clinica nei confronti del tumore della prostata metastatico. Il meccanismo con cui agisce è simile al meccanismo d'azione dei vaccini profilattici anche se ci sono alcune differenze. Le cellule del sistema immunitario del paziente hanno già avuto contatto con le cellule tumorali ma non sono in grado di sconfiggerle. Il trattamento prevede inizialmente un prelievo di un campione di sangue del paziente. In sangue viene sottoposto ad un procedimento denominato *leucoaferesi* ovvero viene inserito all'interno di una macchina che agisce

come separatore cellulare separando i globuli bianchi in particolare le APC dalle altre cellule del sangue. Una volta ottenute le cellule APC queste vengono messe in coltura, associate ad una proteina antigenica denominate fosfatasi acida prostatica (PAP) e stimolate a crescere. Le APC vengono quindi reinfuse nel paziente mostrando una maggiore espressione antigenica e questo dovrebbe attivare più efficacemente le cellule T ovvero le cellule che hanno il compito di uccidere le cellule tumorali (**Fig. 41**).

Il sistema immunitario come abbiamo visto è composto da diversi tipi di cellule e queste per poter agire in modo uniforme ed organizzato hanno bisogno di comunicare. Le **citochine** sono le parole che le cellule utilizzano per comunicare fra di loro. Sono piccole molecole del segnale cellulare in grado di stimolare o reprimere la risposta immunitaria. In pratica clinica vengono utilizzate anche per rimediare ai danni della chemioterapia come, ad esempio, i fattori di crescita dei globuli bianchi (*granulochine*) o dei globuli rossi (*eritropoietina*). Altre citochine utilizzate in pratica clinica sono *l'interferone* e *l'interleuchina 2*. Entrambe vengono utilizzate come potenti stimolatori del sistema immunitario ed utilizzati nella cura del melanoma e del tumore renale (**Fig. 42**).

Gli **anticorpi** sono proteine che si sviluppano nel corso di una risposta immunitaria e svolgono un'azione antagonista verso gli antigeni. I primi anticorpi contro il cancro sono stati prodotti negli anni '90 grazie a tecnologie in grado di produrre anticorpi monoclonali. Oggi per diverse forme di tumore, come quelli di mammella, colon-retto, leucemie e linfomi sono ormai terapie consolidate (**Fig. 43**).

Gli **anticorpi sono detti monoclonali** perché sono prodotti dalla progenie di una singola cellula clonata che produce anticorpi tutti uguali.

Il meccanismo di produzione degli anticorpi monoclonali prevede cinque momenti differenti:

1. un topo viene immunizzato mediante iniezione di un antigene X per stimolare la produzione di un anticorpo diretto contro l'antigene X;
2. le cellule che producono anticorpi vengono isolate dalla milza del topo;
3. gli anticorpi monoclonali vengono prodotti fondendo una singola cellula che produce anticorpi con cellule tumorali cresciute in coltura;
4. la cellula risultante è denominata ibridoma. Ogni ibridoma produce quantità relativamente elevata della medesima molecola anticorpale;
5. facendo moltiplicare l'ibridoma in coltura è possibile ottenere una

popolazione di cellule che producono tutte lo stesso anticorpo (**Fig. 44**).

Esistono diversi tipi di anticorpi a seconda che siano composti completamente da parti di origine umana o da topo. Distinguiamo pertanto:

- anticorpi composti esclusivamente da strutture di origine murina denominati con il suffisso **-omab**. Questi tipi di anticorpi ha un'alta immunogenicità cioè potrebbero sviluppare una risposta immunitaria contro l'anticorpo stesso provocando delle reazioni avverse anche fatali;
- anticorpi con una componente umana del 65% sono definiti *anticorpi chimerici* e vengono denominati con il suffisso **-ximab**;
- se la percentuale della struttura anticorpale ha una componente umana superiore al 90% allora abbiamo un anticorpo umanizzato che ha come suffisso **-zumab**;
- infine un'anticorpo completamente umanizzato ha il suffisso in **-umab** e mostra una bassissima immunogenicità e conseguentemente bassi rischi di reazioni di rigetto (**Fig. 45**).

Alcuni esempi sono l'*anticorpo cetuximab*. Come indicato precedentemente il suffisso depono per un anticorpo chimerico che agisce contro l'espressione di EGFR e trova indicazione nei tumori del colon o testa e collo. Il *trastuzumab* è un esempio di anticorpo umanizzato che agisce nei confronti della molecola ERB2 e trova indicazione nei tumori della mammella e dello stomaco. Altro esempio è il *rituximab* anticorpo chimerico utilizzato nei confronti dei linfomi a cellule B perché ha come bersaglio la molecola CD20 una specifica proteina espressa sulla membrana di superficie dei linfociti B. Come vedete nella tabella sono riportati alcuni anticorpi monoclonali con i relativi bersagli molecolari e i relativi tumori su cui agiscono. Occorre sottolineare che affinché un anticorpo monoclonale possa agire deve avere un bersaglio con cui interagire. Compito dei clinici è quello di individuare i bersagli e conseguentemente proporre la terapia più adeguata (**Fig. 46**).

Come agiscono gli anticorpi monoclonali

Come precedentemente detto devono essere utilizzati se vi è l'espressione di un determinato bersaglio molecolare. Nell'immagine riportata nella diapositiva la cellula tumorale esprime sulla propria superficie dei recettori, in questo caso EGFR (un acronimo inglese che sta per *epidermid growth factor receptor*, ovvero recettore del fattore di crescita epidermico). Normalmente la proteina EGF o la proteina TGF alfa si legano a questi

recettori stimolando una cascata di eventi intracellulari che portano alla proliferazione, sopravvivenza, metastatizzazione ed a un processo definito come angiogenesi. L'**angiogenesi** è la capacità delle cellule di stimolare la formazione di nuove strutture vascolari. Queste strutture vascolari sono molto importanti perché facilitano la crescita e la proliferazione cellulare. Come si può immaginare una cellula tumorale ha bisogno continuamente di crescere e proliferare per poter vivere. Gli anticorpi monoclonali agiscono legandosi al recettore cellulare di superficie e scalzando il legame con i **fattori di crescita EGF** e **TGF alfa**. Questo legame provoca un blocco dei processi di crescita cellulare e quindi portano alla morte della cellula tumorale. Purtroppo, però, le cellule tumorali hanno delle grosse capacità di adattamento e riescono con il tempo ad ovviare a questo meccanismo di blocco (**Fig. 47**).

Esistono, anche, degli anticorpi monoclonali un po' speciali. Si tratta di anticorpi che non agiscono direttamente nei confronti dei recettori di membrana delle cellule tumorali. Essi agiscono legandosi alle cellule del sistema immunitario. Prima di procedere con la spiegazione dell'attività di questi anticorpi bisogna ricordare che il sistema immunitario dopo una prima fase di attivazione passa ad una seconda fase di spegnimento. Non rimane sempre attivo perché potrebbe provocare dei seri problemi al nostro organismo. Le cellule tumorali temono la risposta immunitaria per cui mandano sin da subito dei segnali di spegnimento affinché possano continuare a replicarsi indisturbate. Questi particolari tipi di anticorpi agiscono bloccando uno dei meccanismi di disattivazione e pertanto sono in grado di mantenere sempre accesa la risposta difensiva (**Fig. 48**).

Il primo utilizzo, in ambito clinico, di anticorpi monoclonali immunomodulanti è stato nei confronti del melanoma. Le cellule del melanoma mostrano una sensibilità generalmente limitata a farmaci citotossici convenzionali e alla radioterapia. Fino a qualche anno fa il melanoma veniva considerato come una patologia orfana di trattamenti attivi. L'avvento degli anticorpi monoclonali immunomodulanti ha radicalmente cambiato la prognosi di questa malattia (**Fig. 49**).

Essi agiscono attraverso il processo di inibizione dello spegnimento della risposta immunitaria. La loro azione non si esplica sulle cellule tumorali ma sulle cellule immunitarie evitando il meccanismo di spegnimento indotto dal tumore.

Lesempio riportato nella diapositiva mostra il funzionamento di *ipilimumab*, un *anticorpo monoclonale immunomodulante anti CTLA 4*:

1. normalmente APC (*antigen presenting cell*) mostra l'antigene alla

- cellula T la quale viene attivata;
2. una volta terminata la risposta immunitaria CTLA4 (antigene 4 associato ai linfociti T citotossici) si lega a B7 ed inibisce la risposta immunitaria;
 3. *ipilimumab* legandosi a CTLA 4 evita il legame con B7 mantenendo attiva la risposta immunitaria (**Fig. 50**).

Altro esempio di mancato spegnimento della risposta immunitaria è quello indotto dal farmaco *nivolumab*. In questo caso è la cellula tumorale stessa che invia dei segnali di spegnimento alla cellula T. Le stesse cellule tumorali possono legarsi alle cellule T inviando dei segnali di spegnimento della risposta immunitaria. L'anticorpo monoclonale agisce impedendo questo legame favorendo pertanto una continua attivazione immunitaria (**Fig. 51**). Questi sono due esempi di come agiscono gli **anticorpi monoclonali immunomodulanti**. Come si è visto gli anticorpi monoclonali immunomodulanti si legano a specifici bersagli molecolari. I più importanti che al momento hanno un risvolto clinico sono il CTLA 4, il PD-1 (*program death-1*) e il PD-L1 (*program death-ligand-1*). A differenza della vecchia chemioterapia l'anticorpo immunomodulante viene utilizzato in diverse patologie questo perché l'azione non viene esercitata direttamente sulle cellule tumorali ma sulle cellule del sistema immunitario che a loro volta agiscono sulle cellule tumorali (**Fig. 52**).

Anticorpi monoclonali vs chemioterapia

Il confronto fra anticorpo monoclonale immunomodulante e la classica chemioterapia mette in luce aspetti completamente differenti. Le differenze maggiori sono legate:

- al tempo di latenza,
- agli effetti collaterali,
- all'utilizzo di una premedicazione,
- alla specificità di patologia,
- alle controindicazioni,
- ai costi ed infine alla selezione dei cloni cellulari.

Andiamo ora ad esaminare ciascuno di questi punti.

Per quanto riguarda il **tempo di latenza** come già detto gli anticorpi immunomodulanti agiscono non direttamente sulle cellule tumorali ma piuttosto bloccando lo spegnimento del sistema immunitario, il quale grazie ad una azione protratta successivamente sarà in grado di determinare una regressione del tumore. Questi passaggi necessitano di tempo, pertanto

mentre la classica chemioterapia determina risposte di riduzione della massa tumorale nel giro di poche settimane le terapie immunomodulanti possono necessitare anche di mesi. Questo aspetto deve essere considerato dal clinico nella scelta della terapia da adottare.

Gli **effetti collaterali** sono completamente differenti. La chemioterapia è responsabile di tossicità quali la nausea, il vomito, la caduta dei capelli ecc. Sono effetti che derivano dall'uccisione indiscriminate sia delle cellule tumorali che, purtroppo, delle cellule sane. Gli anticorpi immunomodulanti sono invece responsabili di effetti collaterali legati al sistema immunitario. Sono tossicità rare ma di più difficile gestione perché compaiono tardivamente e possono perdurare per un maggior tempo. I più frequenti effetti collaterali ricordano aspetti simil influenzali come la febbre, problematiche gastroenteriche, stanchezza ma anche patologie autoimmuni che interessano il fegato, la cute e il sistema endocrino. Chiaramente trattandosi di un'attivazione esagerata del sistema immunitario gli antidoti che utilizziamo sono principalmente terapie immunosoppressive.

Normalmente i trattamenti chemioterapici sono associati a **premedicazioni** e trattamenti successivi sintomatici atti a ridurre le tossicità che si potrebbero manifestare. In pratica clinica, infatti, usiamo farmaci che riducono la sensazione di nausea e vomito, antistaminici e cortisonici per ridurre il rischio di reazioni allergiche, antidiarroici, fattori di crescita dei globuli bianchi e dei globuli rossi per ovviare ad alterazioni della componente cellulare nel sangue ecc. Nel caso dell'utilizzo degli anticorpi immunomodulanti non occorre tutto questo. Gli effetti collaterali sono rari, ma purtroppo quando avvengono sono di difficile gestione e necessitano di terapie che spengono il sistema immunitario, come ad esempio il cortisone. La chemioterapia ha una **specificità di patologia** cioè ogni chemioterapico ha un utilizzo specifico per ogni tipo di tumore. L'immunoterapia viene usata indistintamente su diversi tipi di tumore (polmone, melanoma, rene ecc.) in quanto non agisce direttamente sul tumore ma piuttosto come già detto sul sistema immunitario. In realtà affinché vi sia una buona efficacia è fondamentale l'espressione delle proteine deputate allo spegnimento del sistema immunitario come CTLA-4, PD-1 e PDL-1.

Le **controindicazioni** che troviamo nell'utilizzo dei chemioterapici derivano dal fatto che la chemioterapia è dannosa per tanti organi e conseguentemente pazienti con alterazioni di alcuni organi potrebbero essere non adatti ad intraprendere un trattamento chemioterapico. Ad esempio, non è consigliato utilizzare farmaci cardiotossici come le antracicline in pazienti cardiopatici. L'immunoterapia non ha grosse controindicazioni se si escludono i pazienti

con patologie autoimmuni.

Un'altra importante differenza esistente fra la classica chemioterapia e l'immunoterapia è la selezione di cloni cellulari resistenti. L'azione della chemioterapia è un'azione statica che non subisce delle variazioni durante il trattamento questo permette alle cellule tumorali di adattarsi al "veleno" che continuamente gli propiniamo e provoca a lungo andare una resistenza ovvero si viene a selezionare un clone cellulare in grado di proliferare indisturbato perché non più aggredibile dalla classica chemioterapia. L'immunoterapia è invece mutevole. I farmaci immunomodulanti stimolano il sistema immunitario e questo è in grado di modificarsi parallelamente con i cambiamenti della cellula tumorale provocando una risposta che potrebbe essere più duratura. Chiaramente questi concetti sono teorici, in quanto le neoplasie riescono comunque ad identificare vie per sfuggire ai trattamenti immunorelati.

La differenza maggiore sicuramente sono i **costi**. I vecchi trattamenti chemioterapici, generalmente, hanno un costo che si aggira intorno a poche decine-centinaia di euro mentre l'immunoterapia ha costi 10-100 volte superiori (**Fig. 53**).

Come si vede in questa diapositiva un trattamento con *pembrolizumab* nel tumore della vescica ha un costo per mese di circa 12.500 euro considerando che il trattamento potrebbe durare circa 12 mesi il costo diventerà circa 150.000 euro per paziente. Attenzione, questi prezzi sono attualmente in via di negoziazione e probabilmente potrebbero subire delle modifiche nel tempo (**Fig. 54**).

Conclusioni

Come anticipato l'immunoterapia è stata sicuramente un grosso passo avanti nella lotta contro i tumori ma purtroppo l'avvento di questa terapia non ha definitivamente risolto il problema oncologico. Purtroppo, le cellule neoplastiche sono in grado di mettere in atto tutta una serie di meccanismi di evasione nei confronti del sistema immunitario favorendo la loro crescita indisturbata.

Alcuni esempi sono:

La perdita di espressione di antigeni associati al tumore o antigeni del sistema maggiore di istocompatibilità. La cellula tumorale perde le proprie caratteristiche mimetizzandosi con le altre cellule ed impedendo il riconoscimento da parte del sistema immunitario.

Il tumore potrebbe produrre delle citochine ad azione inibitoria nei confronti

del sistema immunitario provocando un depotenziamento dell'azione immunitaria.

Il tumore potrebbe produrre delle molecole di superficie di membrana di nuova sintesi che intercettano il sistema immunitario e gli inviano un segnale di spegnimento.

Le cellule tumorali potrebbero produrre di fattori immunosoppressivi.

Le cellule tumorali potrebbero favorire l'attivazione di linfociti inefficaci cioè non in grado di compiere il proprio compito di distruzione delle cellule malate (**Fig. 55**).

L'immunoterapia è molto complessa e molto differente rispetto ai vecchi trattamenti anticancro. L'immunoterapia ha un meccanismo d'azione molto articolato che prevede una attivazione, un mancato spegnimento e un'attività antitumorale. I tempi d'azione inevitabilmente si dilatano e questo potrebbe portare a risposte oncologiche tardive. Nell'esempio riportato nella diapositiva vengono evidenziate alcune metastasi presenti nel fegato e nella milza. Le linee rosse indicano il diametro di ogni singola lesione e come si vede al basale (immagine TC posta a sinistra) la somma dei diametri è di 75 mm. Al controllo TC successivo (immagine centrale) che corrisponde ad un tempo di 3 mesi la somma dei diametri è aumentata a 95 mm cioè vi è stato un incremento 20 mm e questo potrebbe far supporre ad una progressione di malattia. La TC eseguita dopo 6 mesi (immagine posta a destra) mostra una somma dei diametri pari a 65 mm quindi 10 mm in meno rispetto alla TC iniziale. Questo aumento dimensionale iniziale seguito poi da una successiva riduzione viene chiamata pseudo progressione e trova una spiegazione nella diapositiva successiva (**Fig. 56**).

La pseudo progressione in corso di immunoterapia ha tre possibili cause: Potrebbe dipendere dal richiamo dei linfociti T citotossici all'interno del tumore. Una sorta di infarcimento di cellule tumorali frammiste a cellule immunitarie.

Potrebbe dipendere dall'aumento cellulare dell'ambiente infiammatorio tumorale. Reclutamento di cellule endoteliali e genericamente cellule infiammatorie.

Potrebbe dipendere da una reale progressione transitoria dovuta a tumori in rapida crescita in cui l'azione terapeutica non ha avuto ancora modo di verificarsi (**Fig. 57**).

Un'altra potente arma a nostra disposizione sono le CAR T cell acromino inglese che sta ad indicare Recettore Antigenico Chimerico delle cellule T. Sono dei veri e propri super soldati in grado di sconfiggere il tumore in modo selettivo (**Fig. 58**).

Le **CAR-T cell** sono l'ultimo ritrovato in campo medico nella lotta contro le patologie tumorali. La produzione delle CAR-T Cell avviene inizialmente grazie ad un prelievo ematico di un paziente oncologico. Il sangue, attraverso apparecchiature biomedicali, viene separato e vengono selezionate le cellule T. Una volta isolate le cellule T queste vengono infettate da un virus modificato in laboratorio che porta al suo interno una sequenza di DNA che va ad inserirsi all'interno della sequenza di DNA delle cellule T. La sequenza di DNA inserita è responsabile della produzione di recettori specifici posti sulla superficie cellulare in grado di riconoscere le cellule tumorali. Queste cellule vengono messe in coltura e fatte riprodurre in serie e quindi reinfuse nel paziente. Una volta reinfuse sono in grado di riconoscere in modo selettivo le cellule tumorali distruggendole (**Fig. 59**).

Il meccanismo con cui agiscono le CAR-T cell è un approccio completamente nuovo rispetto a quello che abbiamo visto fino ad ora. Come viene indicato nella figura i vecchi approcci convenzionali come, ad esempio, i vaccini o le citochine agiscono sul sistema immunitario spingendolo ad attivarsi contro le cellule tumorali. Le terapie immunomodulanti (*immunochek points*) invece agiscono rimuovendo i freni inibitori del sistema immunitario. Il sistema immunitario è già attivo ma viene frenato da blocchi che noi con queste terapie andiamo a rimuovere. Nelle nuove combinazioni di trattamenti, tra cui anche le CAR-T Cell, l'azione di attivazione del sistema immunitario passa sia attraverso un spinta diretta che attraverso la rimozione dei freni inibitori.

La medicina sta compiendo in questi ultimi anni dei passi avanti enormi. Speriamo che a breve si riesca finalmente a trovare una cura definitiva per una patologia, quella oncologica, che purtroppo ha causato e causa tuttora troppe vittime (**Figg. 60-61**).

Immunoterapia in oncologia. Parte 2. Le prospettive future

Dr. Giuseppe Prati

Guastalla 20.10.2019

Figura 31

Nel 1943, nel porto di Bari fu bombardata una nave americana il cui contenuto era top secret. L'esplosione riverso il contenuto della nave nelle acque del porto e portò fumi tossici sulla città: un centinaio di persone morirono nell'immediato, quasi un migliaio nei mesi successivi.



Figura 32

Due medici americani Goodman e Gilman, si immersero nello studio delle cartelle cliniche dei soldati esposti al gas e, dopo aver visto gli effetti devastanti sul midollo osseo, che appariva come consumato e incapace di produrre globuli bianchi, ipotizzarono che potesse servire anche per distruggere globuli bianchi maligni. pochi anni dopo un paziente affetto da linfoma venne trattato con la ciclofosfamide.

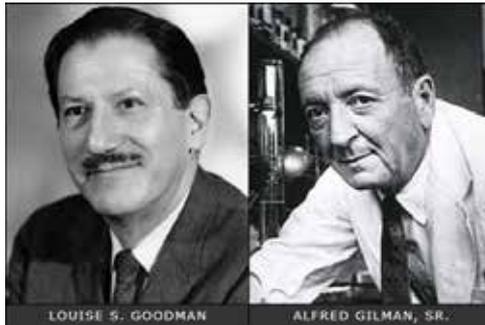


Figura 33



Figura 34

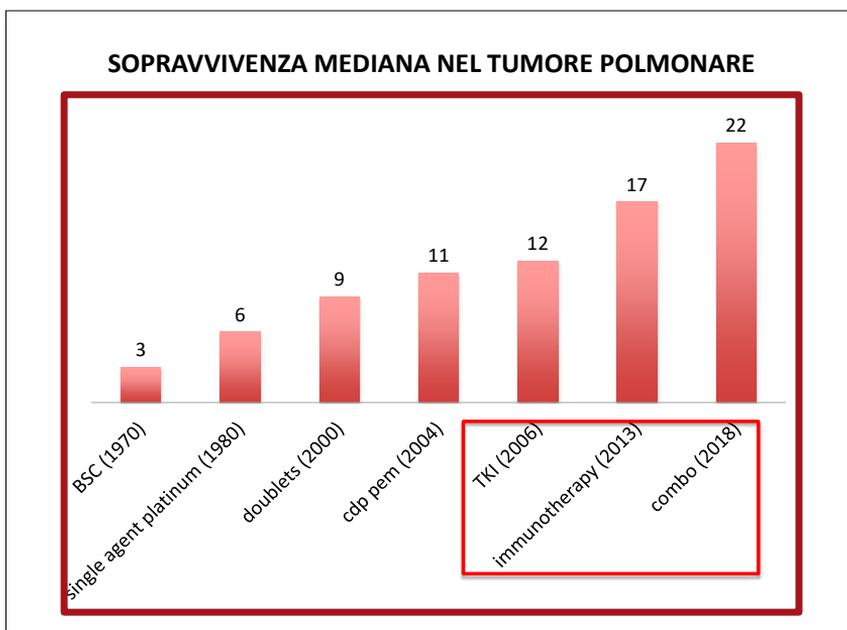


Figura 35

Sono state osservate interazioni tra il sistema immunitario e molte tipologie di tumori

Tipo di tumore	Presenza di cellule immunitarie infiltranti	Evidenza di immunosoppressione associata al tumore	Interazioni tumore-sistema immunitario che correlano con la prognosi clinica
Vescica	•	•	•
Mammella	•	•	•
Colon-retto	•	•	•
Esofago	•	•	•
Stomaco	•	•	•
Testa-collo	•	•	•
Fegato	•	•	•
Leucemia		•	
Polmone	•	•	•
Linfoma		•	
Melanoma	•	•	•
Ovaio	•	•	•
Pancreas	•	•	
Prostata	•		•
Rene	•	•	•

Figura 36

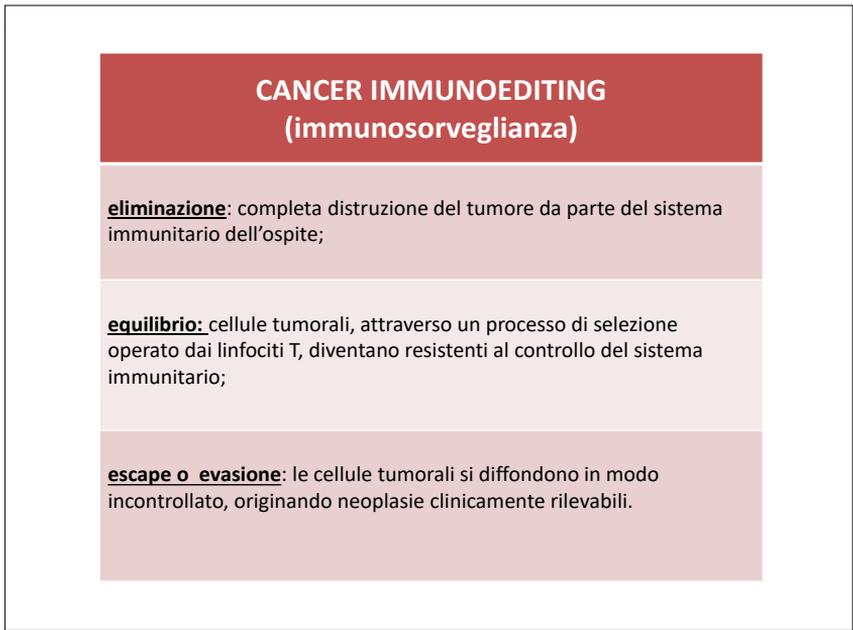


Figura 37

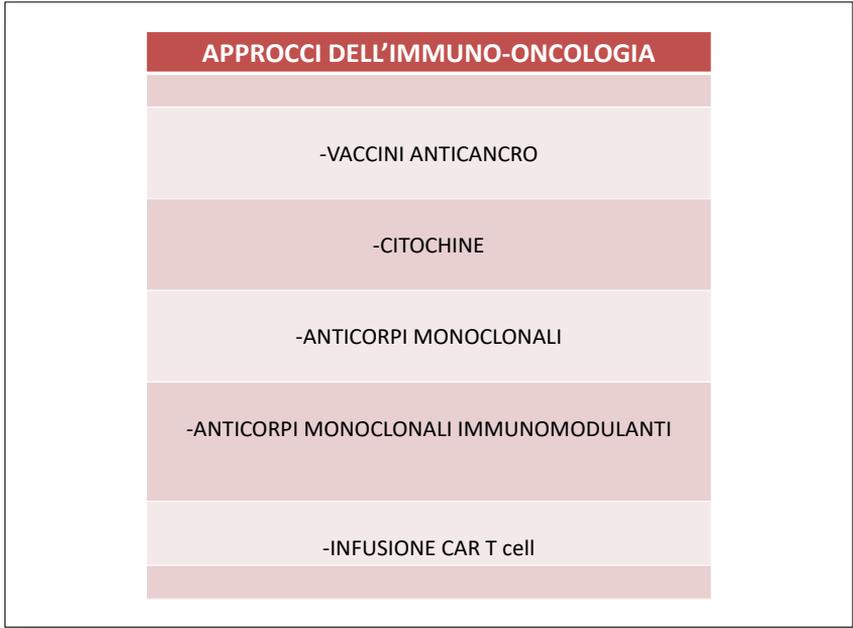


Figura 38

VACCINI ANTICANCRO

Circa il 15% dei tumori sono associati ad agenti infettivi

Vescica	Schistosomiasi
Cervice	HPV
Ovaio	Infiammazione pelvica
Stomaco	Gastrite da H P
Colon-retto	Malattie infiammatorie intestinali
Fegato	HBV, HCV
Polmone	Silicio, asbesto
Sarcoma di Kaposi	HHV8

Figura 39

VACCINI ANTICANCRO

vaccini profilattici → vaccino epatite B
vaccino papillomavirus



I vaccini profilattici sono in grado di 'allenare' il sistema immunitario a riconoscere antigeni tumorali e attaccare così le cellule neoplastiche (esempi vaccino epatite B e vaccino papillomavirus umano):

Figura 40

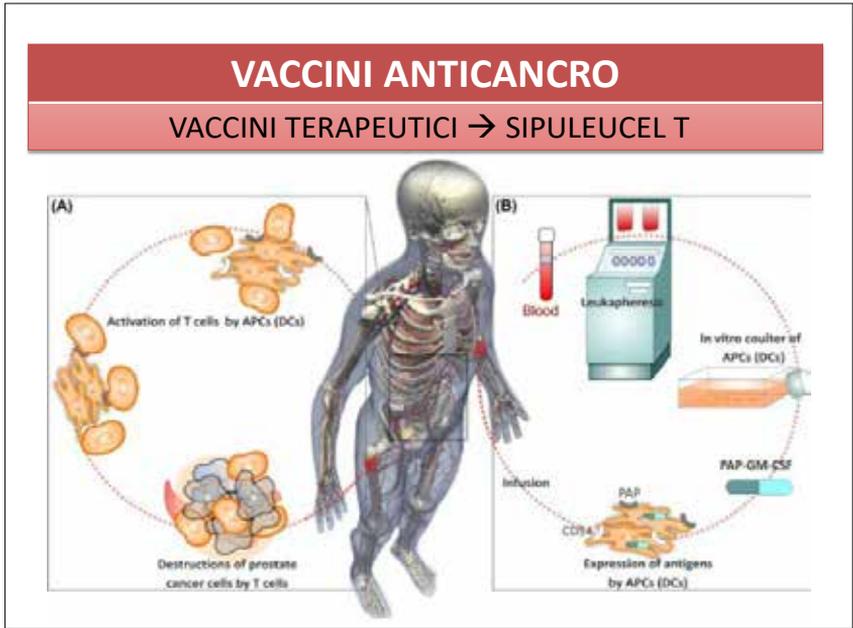


Figura 41

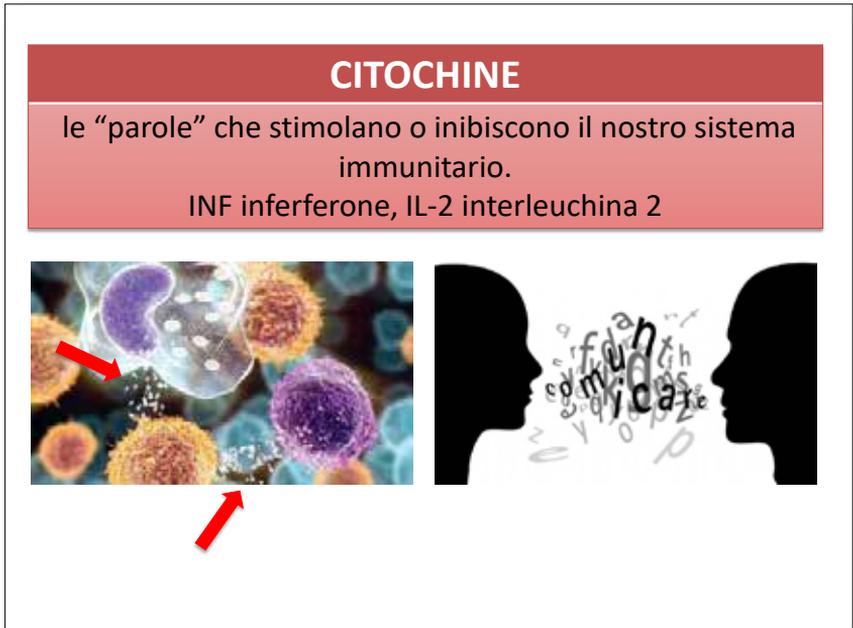


Figura 42

ANTICORPI MONOCLONALI

“proiettili selettivi”



Figura 43

ANTICORPI MONOCLONALI

come vengono prodotti

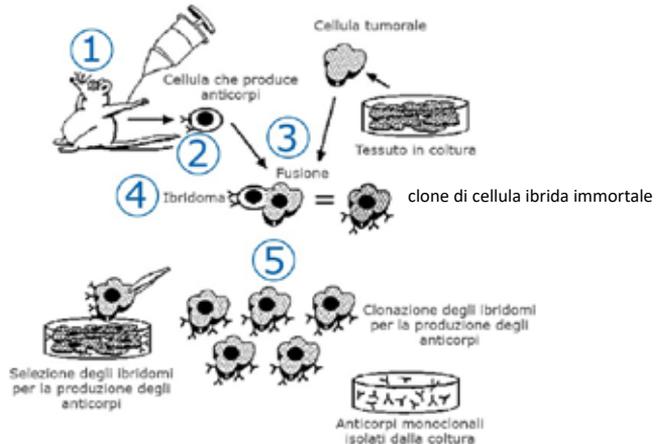


Figura 44

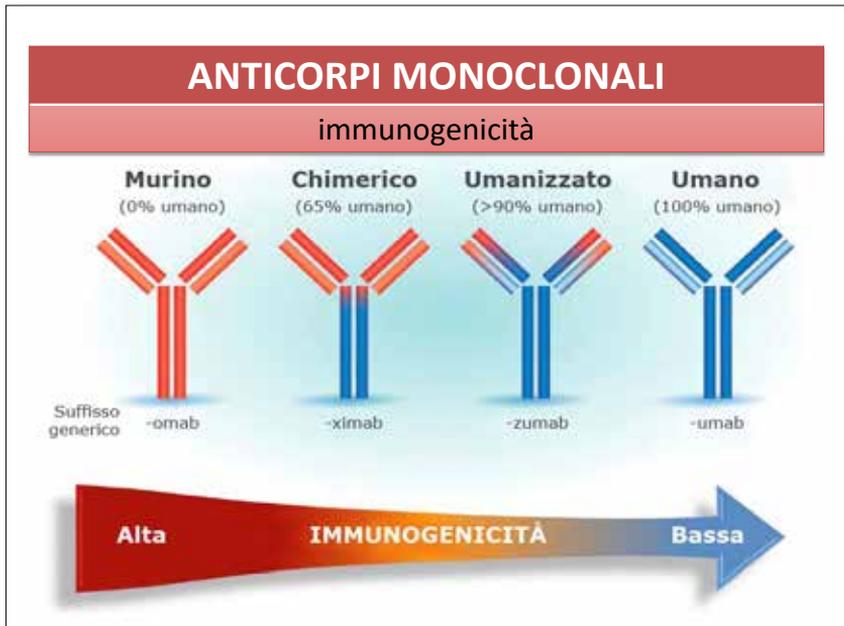


Figura 45

ANTICORPI MONOCLONALI

chi sono

Farmaco	Nome Commerciale	Molecola Bersaglio	Tipo di tumore
Anticorpi			
Cetuximab	Erbix®	EGFR	Colon, Testa & Collo
Trastuzumab	Herceptin®	ERBB2	Mammella
Bevacizumab	Avastin®	VEGF	Colon, Polmone
Rituximab	Rituxan®, Mabthera®	CD20	Linfoma a cellule B
Gemtuzumab	Mylotarg®	CD33	Leucemia Mieloide Acuta
Alemtuzumab	Mabcampath®	CD52	Leucemia Linfatica Cronica

Figura 46

ANTICORPI MONOCLONALI

come agiscono

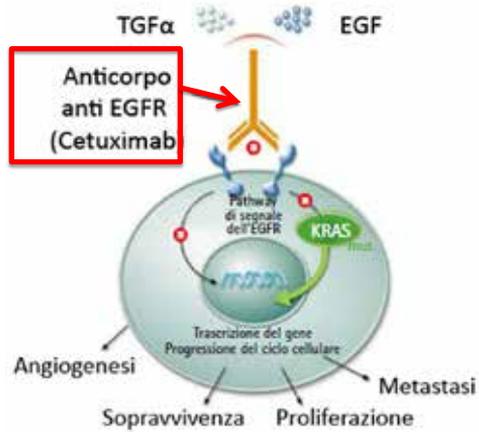


Figura 47

ANTICORPI MONOCLONALI IMMUNOMODULANTI

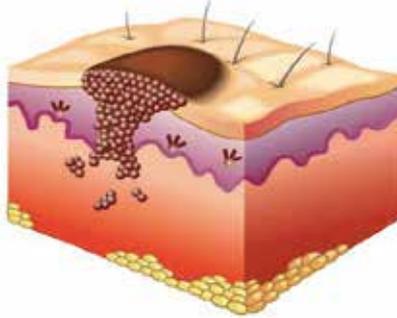
Immune checkpoints inhibitors



Figura 48

ANTICORPI MONOCLONALI IMMUNOMODULANTI

il melanoma: il caso scuola



Le cellule del melanoma mostrano una sensibilità generalmente limitata ai farmaci citotossici convenzionali (dacarbazina, temozolomide, fotemustina) e alla radioterapia.

Figura 49

ANTICORPI MONOCLONALI IMMUNOMODULANTI

come agiscono

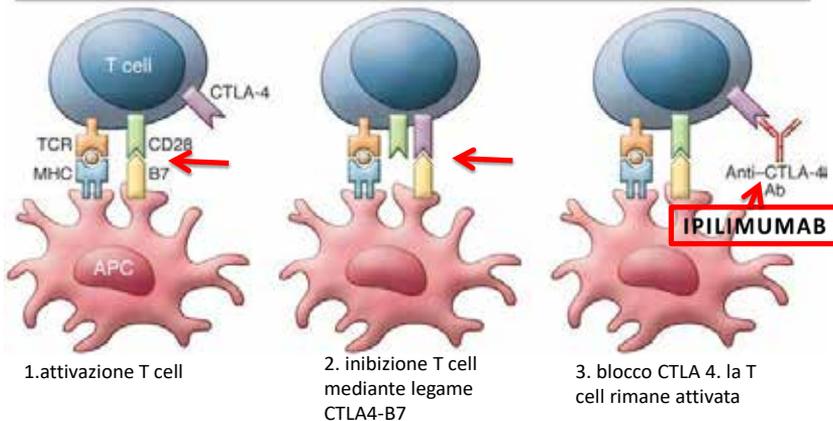


Figura 50

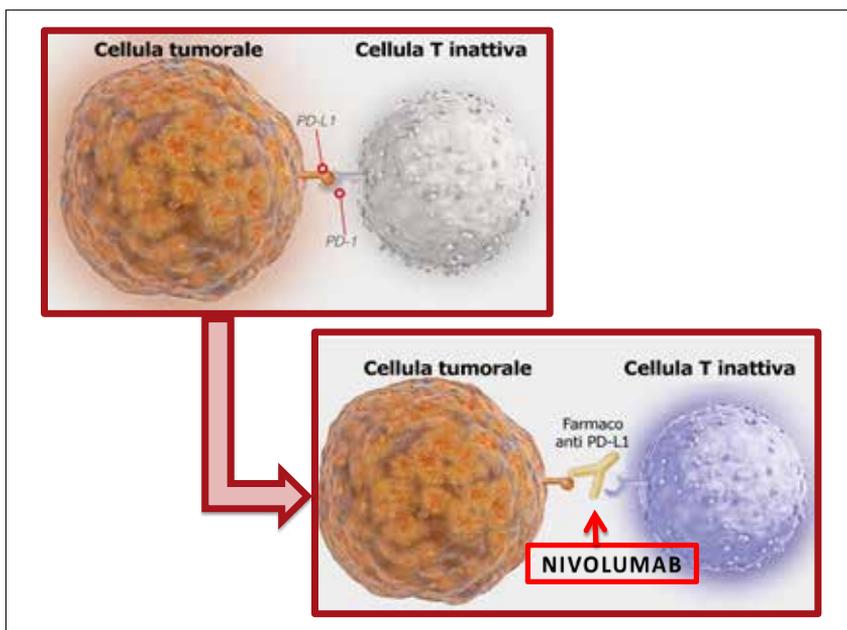


Figura 51

ANTICORPI MONOCLONALI IMMUNOMODULANTI	
chi sono	
antibody	target
ipilimumab (melanoma) tremelimumab*	CTLA-4
pembrolizumab (melanoma, polmone, vescica) nivolumab (NSCLC, melanoma, mRCC, colon) pidilizumab* PDR001*	PD-1
atezolizumab* durvalumab* (polmone) avelumab*	PD-L1

Figura 52

differenze	chemioterapia	immunoterapia
tempo di latenza	solitamente genera risultati visibili nell'immediato	non genera risultati visibili nell'immediato ¹
effetti collaterali	azione indiscriminata su cellule tumorali e cellule sane (ex perdita capelli, nausea, vomito, neuropatia ed infezioni)	paragonabili a quelli di pazienti affetti da malattie autoimmuni ² generalmente di intensità minore (ex diarrea, prurito, dermatite)
premedicazione	si	generalmente no
specificità di patologia	si	no
controindicazioni	tante	generalmente no ³
costi	\$	\$\$\$\$\$
selezione cloni cellulari più resistenti	si	no

Figura 53

Quanto costano?			
FARMACO	COSTO (€) PER MESE DI TERAPIA	DURATA MEDIA DEL TRATTAMENTO PER MESI	COSTO TOTALE DEL TRATTAMENTO (€)
VEMURAFENIB	9132	6.8	62097
DABRAFENIB	7926	5.1	40422
TRAMETINIB	7600	4.8	36480
DABRAFENIB + TRAMETINIB	18512	9.4-13.5	174003-249898
IPILIMUMAB	14750	4	59000
PEMBROLIZUMAB	12500	12	150000
NIVOLUMAB	≈5500	12	66000

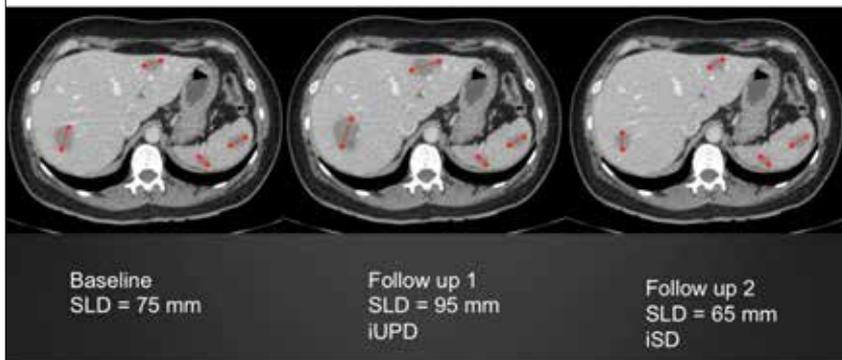
Figura 54

Il sistema immunitario è in grado di controllare la progressione tumorale, ma le cellule tumorali possono attivare molteplici meccanismi di evasione (ESCAPE):

- perdita di espressione di antigeni associati al tumore (Tumor-Associated Antigens, TAA) e/o antigeni del sistema maggiore di istocompatibilità (Major Histocompatibility Complex, MHC); mascheramento degli antigeni
- secrezione di citochine ad azione inibitoria
- neo-espressione di molecole di membrana ad attività inibitoria.
- produzione di fattori immunosoppressivi
- attivazione di linfociti inefficaci

Figura 55

Come e quando si valuta la risposta alla immunoterapia?



≥ increase 20% in TTb

Figura 56

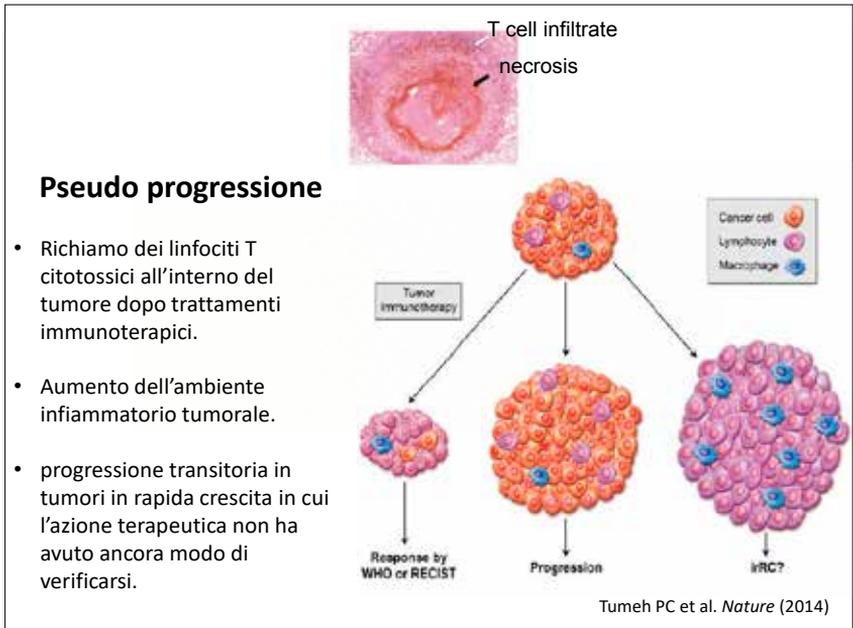


Figura 57

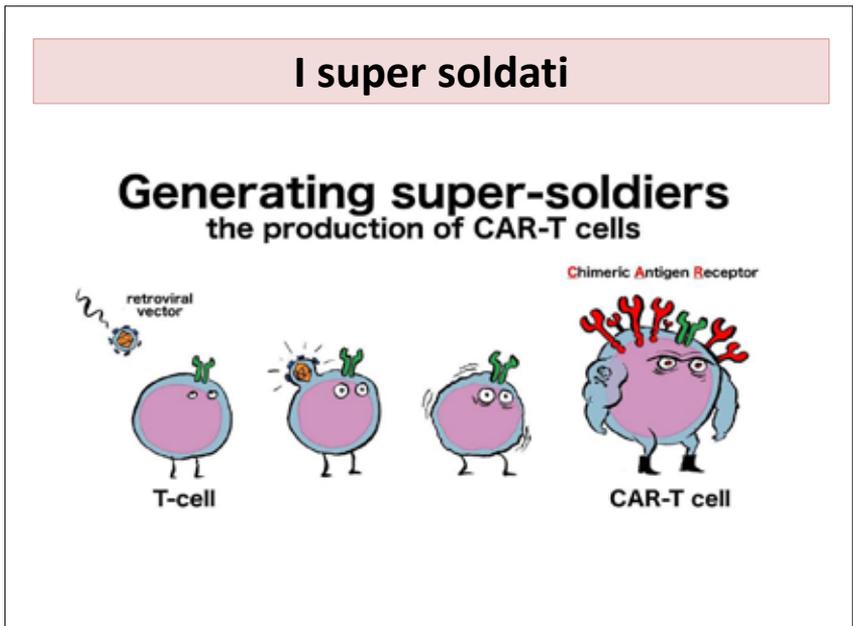


Figura 58

Chimeric Antigen Receptor T Cell

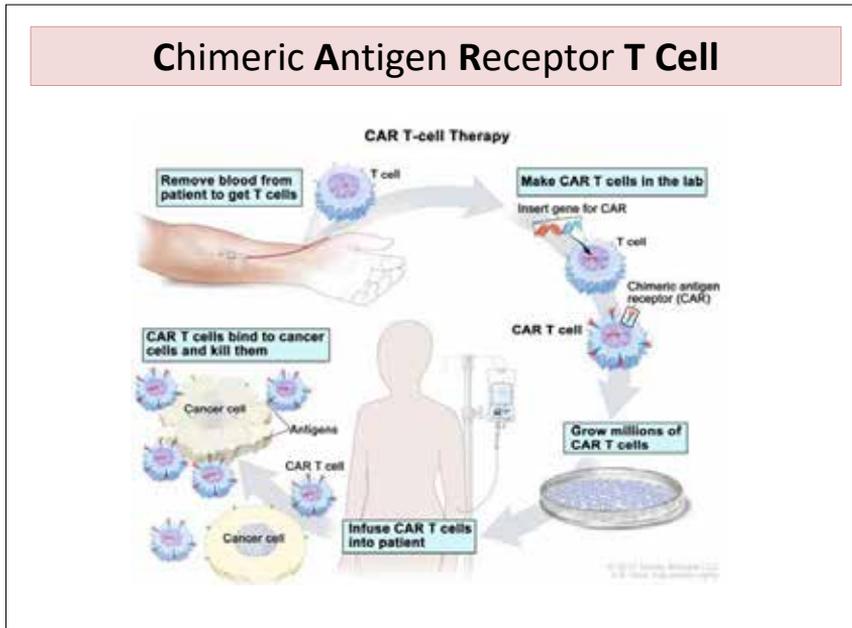


Figura 59

Nuovi approcci

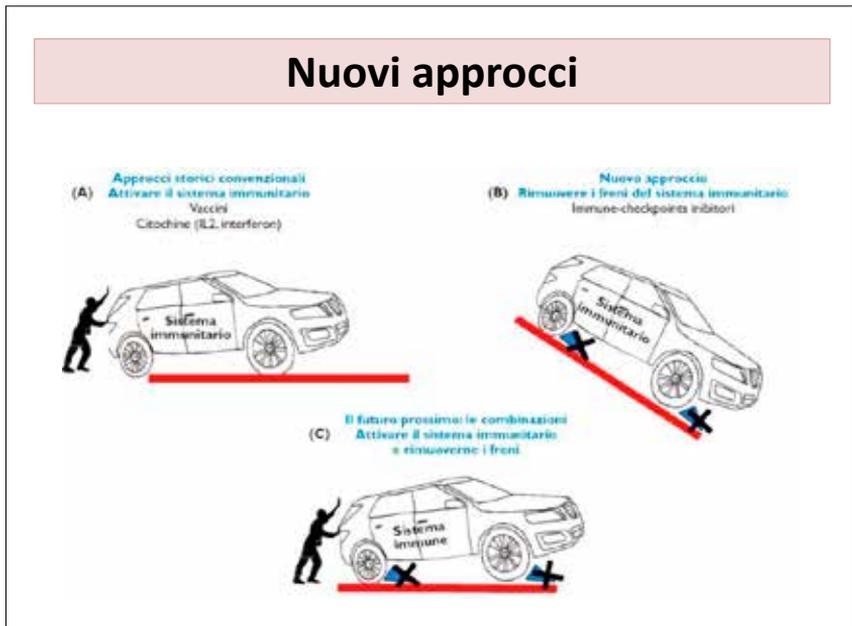


Figura 60



Grazie per l'attenzione!

Figura 61





