

Sistema immunitario e patologie tumorali. Facciamo il punto con il Professor Antonio Sica.

La relazione tra sistema immunitario e insorgenza di alcune patologie importanti come il tumore è sempre più compresa e studiata, in particolar modo in Fondazione Humanitas per la Ricerca.

Il Professor Antonio Sica, responsabile del Laboratorio di Immunologia Molecolare di Humanitas ci racconta i progressi scientifici che hanno portato recentemente a importanti risultati.

Professore, cosa accade tra sistema immunitario e tumore?

In parole semplici si tratta di una vera e propria partita a scacchi fra due entità biologiche complesse: da una parte le nostre difese immunitarie; dall'altra il tumore. Ai nostri sistemi di difesa immunologica e alle terapie antitumorali utilizzate le cellule tumorali rispondono progressivamente, utilizzando meccanismi di adattamento che gli permettono di acquisire "resistenza".

Diventano man mano più capaci di sopravvivere a condizioni ostili, sfuggendo continuamente alla pressione che il nostro sistema immunitario e le terapie cercano di imporgli. La nostra scommessa in questa partita a scacchi è di anticipare le loro mosse, prevedendo le vie di fuga che permettono loro di evadere le nostre difese.

Dobbiamo quindi comprendere come tracciare i percorsi di adattamento che utilizzano, cioè i meccanismi che li rendono resistenti alle terapie.

Professore, il vostro lavoro di ricercatori è davvero complesso: dovete prevenire e nello stesso tempo creare nuovi nemici del tumore che lo combattano. In un certo senso è ciò che sta accadendo anche per Sars-CoV-2, che ne pensa?

Direi di sì. Sia i virus che i tumori cercano di sopravvivere creando nicchie biologiche all'interno delle quali proliferare tranquillamente. Lo fanno sfruttando i nostri sistemi biologici. Ingannano le nostre difese sfruttando la loro capacità di utilizzare a loro vantaggio alcune nostre funzioni fisiologiche. Nel caso dei virus, in questa lotta accade pure che se l'ospite viene troppo danneggiato, il risultato vada a scapito dell'agente patogeno, che non trova più terreno in cui crescere e si estingue. E' accaduto ai virus molto aggressivi con una mortalità superiore al 10%, come la MERS o SARS 1: si sono estinti rapidamente perché la mortalità che causavano era molto alta. La mortalità relativamente più bassa del virus Sars-Cov-2 (causa della malattia da coronavirus COVID-19) si stima intorno al 2% e lo colloca in una fascia intermedia, entro la quale potrebbe persistere molto tempo nella popolazione, se non diventare addirittura endemico.

Alla base dell'adattamento di tumori e dei virus c'è l'instabilità genomica, cioè le mutazioni del patrimonio genetico del virus o della cellula tumorale che, avvenendo frequentemente, li rendono capaci di adattarsi facilmente a nuove condizioni e sviluppare resistenza alle terapie.

Per i tumori bisogna ricordare inoltre che sono malattie policlonali; il che significa che le cellule tumorali sono tendenzialmente diverse l'una dall'altra. Tutte queste sottopopolazioni di cellule tumorali si comportano in modo diverso. Quando la risposta terapeutica non porta alla cura completa, cioè all'eliminazione radicale di tutte le cellule tumorali, le cellule tumorali sopravvissute, resistenti alla terapia, si espandono, portando alla ricomparsa di malattia. Questa è la vera sfida, prevedere i meccanismi che permettono al tumore di acquisire resistenza e sfuggire alle nostre difese immunitarie.

Si comprende bene quindi perché, in caso di recidiva della malattia, si provi a cambiare il tipo di terapia con terapie di seconda, terza linea, etc.. E' un tentativo di anticipare i cambiamenti del tumore colpendolo con terapie verso le quali non ha ancora sviluppato resistenza. Questo processo

di mutazione continua vale anche per i virus. La necessità di attivare in tempi molto rapidi la vaccinazione contro Sars-Cov-2 sull'intera popolazione risponde proprio a questa necessità, cioè immunizzarci al più presto per impedire al virus di proliferare nelle persone infette e generare nuove varianti. Torniamo al concetto iniziale: dobbiamo anticipare la loro capacità di adattamento. E' una corsa in cui dobbiamo muoverci per primi. Su questo versante, c'è in atto un grande sforzo per comprendere meglio la biologia dei virus e delle cellule tumorali, al fine individuare i meccanismi che promuovono la loro instabilità genetica.

Professore, questa che mi racconta è l'ennesima riprova che la ricerca è proprio una lotta contro il tempo: con virus e tumori bisogna fare tutto molto rapidamente perché questi nemici sono furbissimi, sono nati per sopravvivere e riprodursi.

I virus hanno anche una funzione evolutiva: noi adesso discutiamo solo l'aspetto "cattivo" dei virus, ma la stessa evoluzione si è avvalsa dei virus. I virus sono i migliori "biologi molecolari". Da sempre trasferiscono sequenze di DNA da un individuo all'altro, contribuendo quindi all'evoluzione e generando al contempo potenziali pericoli per le specie viventi.

Conoscendoli, abbiamo ottimizzato protocolli di terapia genica che si utilizzano per curare varie patologie, come ad esempio alcune immuno-deficienze primarie. Ci si avvale quindi di vettori virali per correggere difetti genetici o anche per la preparazione di vaccini.

Professore ci racconti il progetto di Medicine Rocks sul ruolo delle nanotecnologie per combattere il tumore.

Come accennavo, i tumori non sono costituiti esclusivamente da cellule tumorali: all'interno di un tumore sono presenti anche cellule immunitarie, che a volte possono anche prevalere numericamente. Il tessuto tumorale è quindi un tessuto eterogeneo, con cellule immunitarie, cellule tumorali, cellule stromali e vasi ematici che apportano ossigeno e nutrienti necessari per la crescita del tumore.

Oggi riteniamo importante comprendere il profilo immunologico all'interno della lesione tumorale: per questo è stato generato un indice prognostico definito *immuno-score*, per valutare se le cellule immunitarie all'interno della lesione tumorale sono in grado di eseguire programmi antitumorali o pro-tumorali. Questa scelta ha infatti un impatto notevole sull'evoluzione della malattia e sulla risposta alle terapie. I pazienti che hanno un *immuno-score* che esprime programmi antitumorali rispondono meglio alle terapie e hanno una prognosi migliore. La capacità di colpire e ri-educare in modo selettivo le cellule immunitarie che infiltrano il tumore, ci offre una nuova prospettiva terapeutica.

Le nanotecnologie possono ottimizzare tale possibilità.

Mi spiego: un farmaco usato in chemioterapia o immunoterapia è idealmente concepito per agire su un determinato tipo di cellula: le terapie disponibili possono in genere colpire la cellula tumorale, le cellule immunitarie o i vasi sanguigni. La capacità di indirizzare selettivamente tali attività terapeutiche verso un determinato bersaglio cellulare è ad oggi solo parziale e ciò limita l'efficacia della stessa, favorendo l'insorgenza di tossicità. Quindi la selettività d'azione dei farmaci è un punto chiave per migliorare l'efficacia e la sicurezza delle terapie.

A che punto è la ricerca?

Oggi utilizziamo le nanotecnologie per riprogrammare le funzioni delle cellule e dati preliminari mostrano risposte antitumorali molto interessanti. L'obiettivo della tecnologia è essere selettivi. In particolare le nanoparticelle sono in grado di veicolare farmaci verso un bersaglio preciso.

Ci sono comunque alcuni ostacoli. Il principale deriva dalla via di somministrazione, solitamente quella endovenosa. Attraverso questa via le nanoparticelle possono raggiungere i tumori. Tuttavia durante il loro viaggio incontrano dei filtri, organi come il polmone e il fegato, dove vengono intrappolate in gran numero. Stiamo quindi studiando un processo per mettere a punto particelle biomimetiche, in grado di superare tali filtri e di raggiungere selettivamente il tumore. Lo facciamo sfruttando la capacità delle nostre cellule immunitarie di raggiungere alcuni tessuti in modo selettivo. Sappiamo ad esempio che alcuni linfociti raggiungono i linfonodi, dove vengono attivati contro gli antigeni tumorali. La loro capacità di raggiungere i linfonodi deriva da alcune molecole particolari che sono espresse sulla loro superficie, come se ci fossero delle chiavi adatte ad aprire determinate serrature (i linfonodi). Il principio viene utilizzato in modo analogo per generare particelle biomimetiche che possono raggiungere il tumore.

Queste nanoparticelle possono essere caricate con farmaci antitumorali, consentendoci di concentrarli nel sito tumorale e di abbattere la tossicità sistemica. Gli effetti avversi dei trattamenti rappresentano infatti un grosso problema clinico, che può portare alla sospensione della terapia. Tale tecnologia potrebbe rappresentare il prototipo di un farmaco "magic bullet".

Professore lei ha riferito che ci sono già buoni segnali nella fase di sperimentazione: quali potrebbero essere i prossimi passi della ricerca?

Il prossimo passo è capire come alcuni mediatori della risposta infiammatoria immunologica influiscono sulla biologia della cellula tumorale. Abbiamo recentemente identificato un sottotipo di monociti macrofagi, cellule dell'immunità innata, che esprimono l'enzima eme-ossigenasi. L'attività di questo enzima è in grado di cambiare la biologia delle cellule tumorali attraverso il rilascio di un gas, il monossido di carbonio. Il monossido di carbonio lega l'emoglobina con un'affinità 200 volte più alta dell'ossigeno. Quando viene prodotto nei tumori induce una serie di eventi a cascata che favoriscono la crescita della neoplasia. Ad esempio facilita la formazione di nuovi vasi sanguigni (angiogenesi) aumentando l'apporto di ossigeno e nutrienti, spegne le risposte immunitarie togliendoci capacità di difesa e facilita la formazione delle metastasi.

Bloccando questa attività enzimatica promuoviamo una forte attività antitumorale e miglioriamo significativamente la risposta alle attuali immunoterapie. Ciò è importante perché ad oggi la quota di pazienti che risponde bene all'immunoterapia varia dal 20 al 40%, in funzione della tipologia di tumore. Dobbiamo migliorare tale percentuale studiando la relazione fra risposta immunitaria e instabilità genomica dei tumori, per scoprire quali segnali immuno/infiammatori possono favorire l'immunogenicità della cellula tumorale, rendendola visibile e quindi preda delle nostre cellule immunitarie. Il monossido di carbonio è una delle attività che probabilmente maschera e protegge la cellula tumorale.

Indaghiamo anche come il tumore alteri la generazione delle nostre cellule immunitarie. Abbiamo capito che i tumori agiscono sul midollo osseo, sui progenitori delle cellule immunitarie. Questi studi sono importanti perché chiariscono le basi cellulari e molecolari che guidano la generazione delle componenti immunitarie che infiltreranno la lesione tumorale e la loro scelta fra programmi pro- o anti-tumorali. Oltre a Humanitas, questi studi vedono coinvolti l'Università del Piemonte Orientale e l'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano.

Come si è svolta la ricerca Professore?

Oltre ad aver identificato l'eme-ossigenasi e il monossido di carbonio come elementi coinvolti nella progressione della malattia, abbiamo dimostrato il loro significato prognostico in una popolazione di 92 pazienti con melanoma metastatico. I pazienti in cui abbiamo rilevato nel sangue periferico alti livelli di cellule esprimenti l'eme-ossigenasi avevano una prognosi negativa. Questo dato

identifica tali cellule come un nuovo marcatore prognostico periferico per il melanoma metastatico. Lo studio va avanti e abbiamo avviato un ulteriore processo di validazione clinica molto importante.

Come mai lo studio verte sul melanoma? Perché il metastatico è molto aggressivo?

Per vari fattori. Il melanoma, insieme al carcinoma al polmone, è uno dei tumori che risponde meglio all'immunoterapia. L'immunoterapia viene utilizzata anche su altri tumori, sui quali si stanno svolgendo studi clinici. Noi siamo partiti da una patologia tumorale con alti livelli di incidenza nella popolazione e di cui disponiamo informazioni complete in termini clinici e di risposta all'immunoterapia. Tramite la collaborazione con l'Istituto dei Tumori di Milano avevamo inoltre già a disposizione un numero elevato di tessuti biologici da pazienti con melanoma metastatico di cui conoscevamo la prognosi. Lo studio del ruolo dell'enzima eme-ossigenasi oggi non è fermo al melanoma: lo stiamo portando avanti anche nel carcinoma del polmone e lo estenderemo ad altri tipi di tumore.

Un bel lavoro di squadra quindi!

La comunità scientifica è un vero esempio di comunità globale, necessariamente interconnessa: noi ricercatori parliamo un'unica lingua. Lo scambio e confronto di idee è vitale per il nostro lavoro. Lavoriamo tutti per la salute delle persone, per il bene comune.