

Cambio di terapia

Andy Coghlan, *New Scientist*, Regno Unito

Alcuni farmaci riescono a combattere i tumori stimolando il sistema immunitario. Il metodo non sempre funziona, ma per molti studiosi potrebbe segnare una svolta nella lotta al cancro

Quando nel 2013 le hanno diagnosticato un melanoma maligno in fase avanzata, Vickie Brown è rimasta sconvolta. Anche con le migliori cure disponibili in quel momento, quasi tutte le persone con una diagnosi simile alla sua non sopravvivono per più di sei mesi. Poi è arrivata la svolta. Attraverso l'ente benefico Melanoma Uk, Brown è stata invitata a partecipare al test clinico di un farmaco sperimentale presso l'ospedale Royal Marsden di Londra. I medici le hanno somministrato tre infusioni endovenose a settimana per diverse settimane. Dopo la seconda, i noduli che sentiva in gola e nel petto erano scomparsi. "Ero emozionatissima", dice Brown, che è ancora viva a tre anni dalla diagnosi iniziale. "Il medico dice di non aver mai visto un risultato simile in così poco tempo".

I risultati ottenuti da Brown saranno stati anche straordinari, ma il suo non è un caso isolato. Altre persone che hanno partecipato a test clinici simili sono ancora vive, dieci anni dopo aver ricevuto prognosi sconfortanti. A questi nuovi farmaci sono stati dedicati articoli con titoli ottimistici su molti giornali, soprattutto dopo che Jimmy Carter, ex presidente degli Stati Uniti, ha annunciato che sono state proprio queste medicine a rimuovere le lesioni da melanoma al cervello, potenzialmente letali.

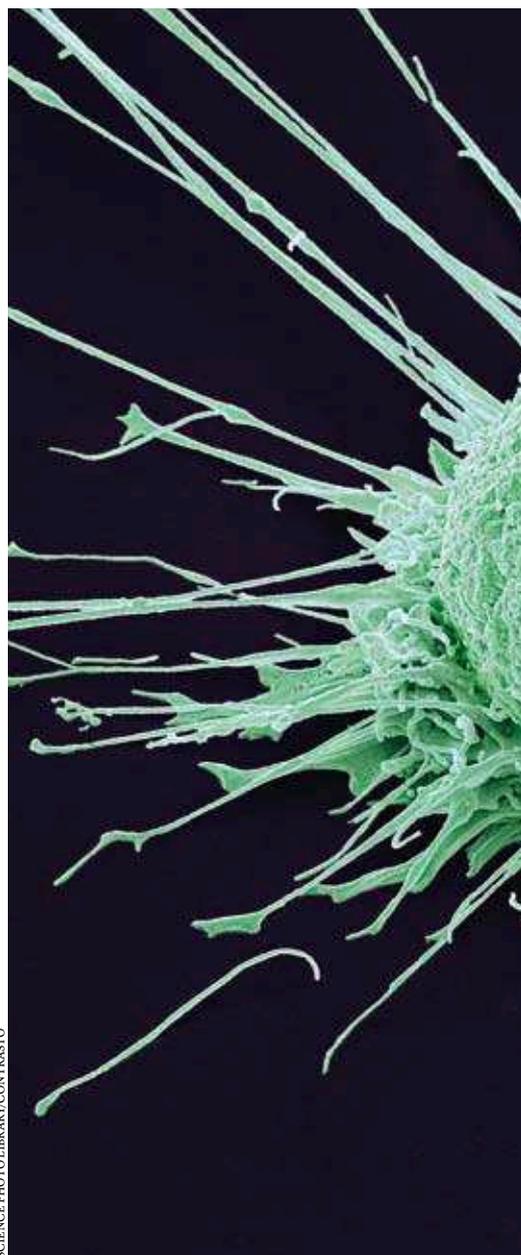
Questa nuova generazione di farmaci anticancro, chiamati inibitori dei

checkpoint immunitari, sta ottenendo risultati così spettacolari che gli scienziati la considerano una svolta epocale. "Un tempo il melanoma e il tumore ai polmoni equivalevano a una condanna a morte, ma oggi non è più così", ha affermato Gordon Freeman del Dana-Farber cancer institute di Boston. "È una vera rivoluzione. E siamo solo all'inizio".

La storia di questa cura è cominciata negli anni sessanta, quando il medico giapponese Tasuku Honjo seppe che un suo compagno di studi era morto per un tumore allo stomaco. "Da quel momento in poi", racconta oggi, "il mio sogno è sempre stato curare il cancro".

Il sogno cominciò a prendere forma nel 1992, quando Honjo lavorava come immunologo all'università di Kyoto e cercava di capire come e perché i linfociti T - le cellule immunitarie che riconoscono e attaccano le cellule anomale - a volte si autodistruggevano. Aveva scoperto una proteina che si produceva sulla superficie di alcuni linfociti T e sospettava che avesse a che fare con quel processo. Perciò l'aveva chiamata "Programmed cell death-1", o PD-1.

Per capire cosa facesse esattamente la PD-1, Honjo disattivò il gene responsabile di quella proteina nei topi e riscontrò che gli animali svilupparono malattie autoimmuni come l'artrite, la degenerazione del tessuto cardiaco e l'osteoartrite. Questo faceva pensare che la PD-1 contribuiva a impedire al sistema immunitario di andare fuori con-



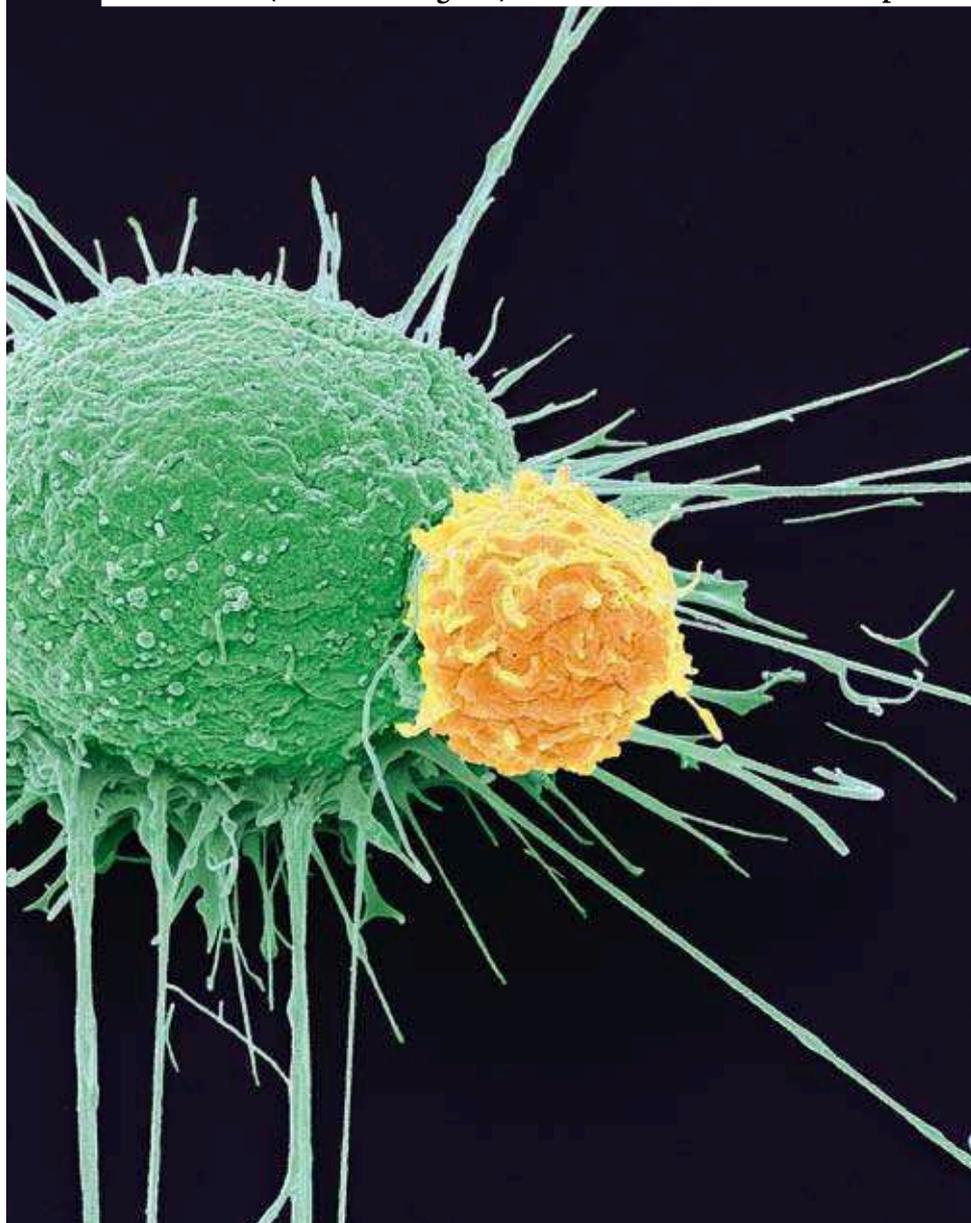
SCIENCE PHOTO LIBRARY/CONTRASTO

trollo. "Il sistema immunitario ha bisogno di freni e di acceleratori, e la PD-1 era chiaramente un freno", dice Honjo. Così si chiede se il sistema immunitario potesse essere scatenato contro il tumore bloccando la PD-1 con un farmaco.

Pazienti liberati

L'idea che i farmaci possano aumentare la capacità del sistema immunitario di combattere il cancro, la cosiddetta immunoterapia, è oggetto di intense ricerche da decenni. In teoria il nostro sistema immunitario dovrebbe farlo da solo. Ma uno dei motivi per cui il tumore riesce a diffondersi in tutto il corpo è la sua capacità di acquietare il sistema immunitario. Perciò nella mag-

Un linfocita T (evidenziato in giallo) attacca la cellula di un cancro alla prostata



gior parte dei casi si usa la forza bruta, distruggendo le cellule tumorali con i farmaci o le radiazioni. Questo tipo di cure spesso funziona ma non è mirato, con il risultato che insieme alle cellule tumorali danneggia anche quelle sane. Inoltre, non è in grado di stare al passo con il cancro, che si evolve continuamente in risposta agli attacchi che riceve. Per questo sarebbe meglio trovare un modo per annullare l'effetto che le cellule cancerose hanno sul sistema immunitario, risvegliando quest'ultimo e costringendolo a fare il suo lavoro. È stata tentata la strada di vari vaccini e stimolatori, ma nessuno ha funzionato in modo costante.

Poi, nel 2010, sono stati resi noti gli eccezionali risultati del test di un farmaco

chiamato ipilimumab, abbreviato in "ipi", che esercitava effetti mai visti sul melanoma, il tipo più aggressivo di tumore della pelle. A un anno dalla fine del test, circa metà dei soggetti che avevano partecipato allo studio erano ancora in vita, e il 24 per cento lo era anche l'anno successivo, un risultato quattro volte migliore di quello delle chemioterapie standard.

Ma soprattutto, alcune persone che avevano partecipato al test sembravano essersi completamente liberate del tumore. "Circa il 20 per cento dei pazienti è vissuto più di tre anni", dice Jedd Wolchok del Memorial Sloan-Kettering cancer center di New York, uno dei medici più impegnati nei test del farmaco. "Alcuni sono ancora

in vita dopo dieci o undici anni". Superati i tre anni, sembra che il cancro non torni, dice Wolchok.

Ma anche se nel 2011 gli Stati Uniti ne hanno approvato l'uso contro il melanoma, l'ipi presenta livelli di tossicità che molte persone trovano intollerabile. Tra i suoi effetti collaterali sono state registrate infiammazioni polmonari ed epatiti. Alcuni pazienti sono morti. Il problema è che l'ipi toglie un freno importante al sistema immunitario, lo fa lavorare freneticamente e fa in modo che anche le cellule sane siano esposte agli attacchi, come succede nella chemioterapia standard. Quindi c'era bisogno di una strategia più mirata.

Togliere il freno

E qui è entrato in scena Honjo. Dato che la PD-1 è un "ricettore" prodotto solo dalle cellule immunitarie, la sua équipe ha pensato che dovesse esserci qualcosa che si legava alla sua molecola e l'attivava. Honjo ha mandato campioni di PD-1 a Freeman e ai suoi colleghi, a Boston, che l'hanno messa a confronto con varie proteine prodotte dalle cellule umane per vedere se si stabiliva un legame. Hanno scoperto così che attirava una molecola oggi nota come PD-L1 (programmed death ligand-1).

I ricercatori hanno anche scoperto un'altra cosa importante: le cellule cancerose spesso producono PD-L1. "Le prime in cui abbiamo trovato la proteina sono state le cellule del cancro alle ovaie e al seno", dice Freeman. "Poi lo abbiamo trovato in molte altre cellule cancerose, e ci siamo resi conto che veniva prodotto per stimolare la PD-1 e attivare il freno immunitario. A quel punto tutto è stato chiaro". Freeman, Honjo e le loro équipe hanno scoperto che sulla superficie delle cellule tumorali la PD-L1 stabiliva una tregua "stringendo la mano", cioè legandosi, alla PD-1. In questo modo fermava l'attacco immunitario, permettendo al cancro di proliferare.

Bloccando la PD-1 sarebbe stato possibile fermare il cancro? Per verificare questa ipotesi, Honjo ha provato a impiantare tumori umani senza PD-1 nei topi. E, come immaginava, i tumori non crescevano. Il passo successivo è stato creare gli anticorpi capaci di contrastare la PD-1, per vedere se erano in grado di difendere le cellule dal cancro "rilasciando il freno". E in effetti funzionavano, anche se non quanto l'eliminazione totale del gene. Ma questo bastava a dimostrare che era possibile stimolare il sistema immunitario.

Tuttavia, queste scoperte non hanno suscitato grande interesse, perché tutti era-

no presi dall'ipi. "Ho cercato di convincere l'industria farmaceutica, ma ho incontrato enormi difficoltà", racconta Honjo. La situazione è cambiata quando si è scoperto che gli effetti nocivi dell'ipi spesso superavano i suoi benefici. Alla fine l'industria farmaceutica si è dedicata al metodo basato sulla PD-1, molto più mirato e fondato sull'interazione tra sistema immunitario e cellule tumorali.

Oggi i farmaci che gli oncologi trovano più promettenti sono gli inibitori della PD-1. E in testa a tutti ci sono il nivolumab o "nivo" e il pembrolizumab o "pembro", il farmaco usato per Jimmy Carter.

Questi farmaci costringono il sistema immunitario ad attaccare le cellule cancerose ma non i tessuti sani, quindi sono più efficaci e meno aggressivi dell'ipi. "Hanno pochissimi effetti collaterali", dice James Larkin, oncologo del Royal Marsden, che ha avuto in cura diverse persone colpite da melanoma e cancro ai reni - compresa Vickie Brown - con nivo, pembro e ipi. "Ma, in generale, l'aspetto più incoraggiante di questi nuovi farmaci è che c'è tra il 30 e il 40 per cento di probabilità in più che gli effetti durino anni e non mesi", dice.

Finora nei test clinici i risultati ottenuti con il nivo e il pembro sono sempre stati migliori di quelli prodotti sia dall'ipi sia dai tipi più avanzati di chemio e radioterapia, e spesso hanno raddoppiato la riduzione del tumore e la sopravvivenza del paziente con effetti collaterali molto meno pesanti. A luglio del 2014 il nivo ha ottenuto l'approvazione ufficiale dal ministero della salute giapponese per il trattamento dei melanomi con metastasi. Poco dopo i due farmaci sono stati approvati anche negli Stati Uniti. Sembrano anche promettenti per il trattamento della forma più comune di cancro ai polmoni, uno dei tumori che causa il maggior numero di decessi.

Uno dei motivi per cui questi farmaci si stanno rivelando così efficaci è che mobilitano il sistema immunitario e gli permettono di evolversi continuamente per tenere sotto controllo il tumore, impedendogli di sfuggire alla localizzazione e alla distruzione anche se sviluppa centinaia di mutazioni. "Il sistema immunitario non vede un solo bersaglio sul tumore, ne vede dieci, o forse cinquanta, e spara a raffica piuttosto che un colpo alla volta", dice Freeman. "È molto più difficile sfuggire a una mitragliatrice".

E mentre sia il nivo sia il pembro interrono "la stretta di mano" bloccando la

PD-1, è già allo studio un secondo tipo di farmaci che bloccano l'altro partner, la molecola di PD-L1 sulle cellule tumorali. Finora quello che ha ottenuto risultati migliori è stato l'atezolizumab, prodotto dalla Genentech e dalla Roche: ha infatti dimostrato di essere in grado, in media, di allungare la vita dei pazienti di quasi otto mesi più del docetaxel, il miglior farmaco attualmente disponibile.

Il lato negativo

Ma c'è anche un lato negativo: questi farmaci funzionano solo su alcune persone. "Nei casi di tumore ai polmoni, due o tre pazienti su dieci hanno reagito molto bene, sono rimasti stabili per parecchio tempo", dice Julie Brahmer della facoltà di medicina dell'università Johns Hopkins di Baltimora, nel Maryland, e una delle coordinatrici dei test sulla PD-1. "Ma al momento la maggior parte dei malati di cancro ai polmoni non sta rispondendo a questa terapia".

Esiste anche un altro grande interrogativo: perché i farmaci non sembrano funzionare su alcuni dei tumori più diffusi, come quelli alla prostata, al colon e al seno? Un'ipotesi è che più il cancro muta e meglio è, perché dà al sistema immunitario più bersagli "anomali" su cui puntare. Questo potrebbe spiegare perché con il melanoma e con il cancro ai polmoni e ai reni si ottengono risultati migliori. A causa dell'esposizione ai raggi ultravioletti, al fumo o alle tossine, probabilmente questi tumori hanno più mutazioni di quelli che nascono in tessuti più isolati dall'ambiente esterno.

Un modo per aumentare l'efficacia dei

farmaci potrebbe essere usarli insieme. Finora i risultati migliori sono stati ottenuti considerando il nivo e l'ipi per il trattamento del melanoma. Quasi il 60 per cento dei pazienti ha reagito bene e il tumore si è ridotto di oltre il 30 per cento, più di quando viene usato solo il nivo (44 per cento) o solo l'ipi (19 per cento). Nel 12 per cento delle persone alle quali è stata somministrata la combinazione - 36 pazienti in tutto - il tumore è completamente sparito. I risultati preliminari hanno anche dimostrato che l'80 per cento dei pazienti a cui erano stati somministrati i due farmaci insieme erano ancora vivi due mesi dopo il trattamento.

VickyBrown ha partecipato proprio a un test di questo tipo. I farmaci hanno fatto sparire il suo tumore, anche se all'epoca non lo sapeva. Tuttavia, la sua storia conferma che, anche se sono più efficaci di altre terapie, queste combinazioni non funzionano sempre. Due anni dopo il trattamento combinato, Brown ha scoperto che erano comparse nuove masse tumorali nei suoi polmoni. Poco dopo è stata la prima persona al mondo a ricevere la terapia per la seconda volta. Questo è successo nel settembre del 2015, e a febbraio ha ricevuto la bella notizia che il suo cancro si è stabilizzato. "Sono stata molto fortunata per aver avuto un'altra opportunità", dice.

Un sistema ancora migliore sarebbe quello di combinare i nuovi farmaci con altri tipi di terapie, come la radio o i vaccini, e varie aziende farmaceutiche lo stanno sperimentando. Molti trattamenti tradizionali spaccano le cellule bersaglio come se fossero dei martelli, afferma Dan Chen, responsabile della ricerca sui tumori della Genentech. Producendo più detriti, potrebbero aprire la strada agli inibitori PD-1, mettendo a disposizione del sistema immunitario bersagli che altrimenti rimarrebbero nascosti nei tumori.

Nessuno ha ancora tutte le risposte, ma molti hanno la sensazione che per la lotta al cancro questa sia una svolta decisiva. "Praticamente abbiamo scoperto l'equivalente per il cancro della penicillina", sostiene Chen. Anche se non era in grado di curare tutte le infezioni, la penicillina ha aperto la strada a tutta una generazione di antibiotici che ha cambiato la medicina per sempre, consegnando alla storia infezioni che prima erano mortali.

Se questo è vero, molti tipi di tumori potrebbero diventare un ricordo. Anche altri ricercatori sono abbastanza ottimisti. "Non vorrei dirlo, ma potrebbe essere veramente un momento decisivo. È un momento molto emozionante", dice Brahmer. ♦ bt



Da sapere Costi in aumento

Spesa annuale pro capite per i farmaci usati nelle terapie oncologiche, in dollari. Fonte: Institute for Healthcare Informatics

