

Freni immunitari contro il cancro, la rivoluzione da Nobel di Allison e Honjo

(A cura del prof. Lorenzo Moretta, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, socio linceo)

Il Premio Nobel per la Medicina e la Fisiologia è stato assegnato a James P. Allison (americano, 70 anni) e Tasuku Honjo (giapponese, 76 anni), due immunologi le cui scoperte hanno rivoluzionato la terapia del cancro e l'aspettativa di vita di moltissimi pazienti affetti da tumori molto aggressivi, quali melanomi e tumori polmonari.

I due scienziati hanno scoperto (o definito la funzione di) recettori inibitori, veri e propri interruttori biologici, che regolano la risposta immunitaria. Si tratta del CTLA-4 (Allison) e del PD-1 (Honjo). Grazie all'azione di questi "checkpoints" viene garantita la tolleranza immunitaria prevenendo, ad esempio, l'aggressione ai tessuti "self" da parte delle cellule "killer". Più in generale, il ruolo fisiologico di CTLA-4 e PD-1 consiste nel controllo delle risposte immunitarie eccessive e protratte nel tempo, contribuendo a spegnere l'infiammazione e il conseguente danno ai tessuti. Ma quali cellule esprimono questi recettori? Soprattutto i linfociti T con funzione regolatoria, le Treg, ma anche i linfociti T convenzionali (sia CD4 che CD8), se sottoposti ad attivazione protratta, potenzialmente dannosa. Inoltre, il PD-1 può essere espresso anche dalle cellule natural killer (NK).

Questo il ruolo fisiologico del CTLA-4 e del PD-1. Ma quale è la loro importanza per la terapia dei tumori? È necessario fare una premessa: frequentemente i tumori riescono a eludere le difese immunitarie avvalendosi di meccanismi che le inattivano, oppure "disarmano" le cellule killer, potenzialmente in grado di riconoscerli ed eliminarli. Un meccanismo molto importante, scoperto indipendentemente da Allison e Honjo, consiste nell'"ordine ingannevole", dato dalle cellule tumorali alle cellule immunitarie, di dotarsi dei recettori CTLA-4 e PD-1. Come risultato, quando queste incontrano il tumore, vengono "spente" e le cellule tumorali possono così replicarsi e diffondersi liberamente nell'organismo.

Scoperto il meccanismo, un passaggio logico, ma che ha portato a benefici rivoluzionari nella terapia dei tumori, è stato quello di "sbloccare" le cellule immunitarie. Come? "Mascherando" il CTLA-4 e/o il PD-1 con anticorpi monoclonali, impedendo il legame con le cellule tumorali. L'importanza di questi studi, portati avanti per oltre 15 anni, è testimoniata dai risultati eccezionali di molti trials clinici e dalle migliaia di vite salvate. Pertanto, è un grandissimo passo in avanti per la terapia dei tumori ma anche un motivo di orgoglio per l'immunologia e per gli immunologi che, da sempre, hanno creduto nell'importanza dell'Immunoterapia per la cura del cancro.

Una nota doverosa... L'Accademia dei Lincei nominò sia Allison che Honjo per il prestigioso Premio Balzan 2018, poi assegnato ad Allison.

Articolo pubblicato il 1 ottobre 2018 su
<https://www.huffingtonpost.it/author/accademia-dei-lincei/>