



ACCADEMIA NAZIONALE DEI LINCEI

**INAUGURAZIONE DELL'ANNO ACCADEMICO 2009-2010**

13 novembre 2009

**PROF. IRA H. PASTAN**

**PREMIO INTERNAZIONALE "ANTONIO FELTRINELLI" 2009 PER LA MEDICINA**

*Immunotossine ricombinanti: una nuova terapia dei tumori*

**RIASSUNTO**

Nello sviluppo naturale degli organismi umani esiste un programma genetico che determina la quantità di cellule contenute all'interno di ciascun organo. Nel caso dei tumori, poiché questi controlli genetici sono alterati, le cellule iniziano a moltiplicarsi senza restrizione.

Fino agli anni 1960, la terapia dei tumori maligni prevedeva la rimozione chirurgica della massa tumorale o la sua distruzione tramite raggi x.

Il rapido sviluppo della chimica organica ha portato alla produzione di svariati composti chimici, molti dei quali si sono rivelati efficaci in maniera selettiva per le cellule di alcuni tipi di tumori. Purtroppo non è stato così per altre tipologie tumorali, e anzi, un aumento della dose dei composti finalizzato a rendere più efficaci i risultati terapeutici ha a volte prodotto effetti collaterali indesiderati.

Un modo per evitare gli effetti di tossicità collaterale che si verificano sulle cellule normali dell'organismo, è stato quello di trovare una terapia mirata specificamente alle cellule tumorali. Gli anticorpi, prodotti dal sistema immunitario per contrastare le infezioni, hanno potenzialmente la capacità di farlo.

Non è stato possibile produrre anticorpi specifici che reagissero con le cellule tumorali fino al 1975, quando Kohler e Milstein scoprirono un metodo di produzione di anticorpi monoclonali (anticorpi che reagiscono con un solo gruppo chimico di una data proteina). Questa scoperta ha generato grande eccitazione nel campo della terapia dei tumori e ha condotto recentemente allo sviluppo di anticorpi monoclonali del tipo del Rituxan che legano una proteina presente sulla superficie di molti linfomi e leucemie. Il legame del Rituxan a questa proteina comporta la morte di una grande quantità di cellule leucemiche e linfomatose e quindi comporta un notevole beneficio terapeutico per i pazienti trattati. Poiché nella maggior parte delle cellule normali la proteina in questione, nota come CD20, non è presente, gli effetti tossici collaterali sono ridotti al minimo. Sono stati prodotti molti altri anticorpi che uccidono diversi

tipi di cellule tumorali. Ma, nonostante il legame selettivo, la maggior parte degli anticorpi non riesce ad eliminare tutte le cellule tumorali.

Si è presto realizzato che una sostanza tossica, combinata con un anticorpo monoclonale, avrebbe potuto sortire effetti positivi ai fini dell'eliminazione delle cellule tumorali e quindi gli sforzi dei ricercatori si sono concentrati in questa direzione. Ma poiché il numero di molecole di anticorpo che possono legare le cellule tumorali è piuttosto ridotto, è necessario combinarvi una sostanza tossica molto potente in modo da poterne rilasciare una quantità sufficiente per uccidere le cellule tumorali. Le tossine proteiche, prodotte a partire dai batteri e dalle piante, sono le sostanze a più alto contenuto tossico e rappresentano, pertanto, uno dei migliori candidati per l'espletamento di questa funzione. Queste proteine, in cui gli anticorpi sono legati alle tossine, prendono il nome di **immunotossine**.

I primi sforzi in questo campo sono consistiti nel legare tossine proteiche purificate ad anticorpi monoclonali utilizzando legami chimici. Sfortunatamente tale approccio ha comportato notevoli svantaggi rivelandosi scarsamente utile. Oggi vengono utilizzate tecniche di ingegneria genetica per produrre nuove proteine chimeriche che contengono una piccola parte dell'anticorpo (detto Fv) legata a una parte della tossina. L'anticorpo Fv lega la cellula tumorale, la tossina penetra nella cellula e la uccide. Questi nuovi agenti sono detti **immunotossine ricombinanti** per indicare che sono formate a partire da tecniche di DNA **ricombinante**: contengono una parte di un anticorpo prodotto dal sistema **immunitario** e una parte di una **tossina** proteica.

Nel nostro laboratorio stiamo sviluppando due immunotossine ricombinanti, una per alcuni tipi di tumori maligni del sangue e l'altra per alcune neoplasie maligne solide. La prima, nota come BL22, ha, come bersaglio molecolare, la proteina CD22, presente sulla superficie cellulare di molti linfomi e leucemie. La somministrazione di BL22 ha portato alla remissione completa di molte forme di leucemia cosiddetta "a cellule capellute" ("hairy cell leukemia") mentre l'attività antitumorale è risultata bassa verso altri tipi di neoplasie maligne del sangue, in cui la quantità di CD22 è minore rispetto alla "hairy cell leukemia". È stata quindi utilizzata l'ingegneria genetica per migliorare l'attività dell'immunotossina BL22. Questa nuova forma di BL22 è attualmente in fase di sperimentazione clinica in pazienti affetti da leucemia linfocitica cronica, da vari tipi di linfoma e da leucemia linfoblastica acuta dei bambini.

L'altra immunotossina è detta SS1P e ha come bersaglio molecolare la proteina mesotelina, presente in grandi quantità nei mesoteliomi e nei carcinomi del polmone, del pancreas e dell'ovaio. È stato già dimostrato che la SS1P può essere somministrata senza che si verificano effetti tossici nei pazienti affetti da mesotelioma e cancro dell'ovaio. Nei pazienti trattati è stata rilevata una certa attività antitumorale. In base a studi di laboratorio, che mostrano che la SS1P è molto più efficace se combinata con la chemioterapia, è stata iniziata una sperimentazione clinica somministrando a pazienti affetti da mesotelioma sia chemioterapia che SS1P. I primi risultati ottenuti sono molto incoraggianti.