

Giovedì **Scienza** 30^a Edizione

LA SCIENZA IN DIRETTA
settimana per settimana

GIOVEDÌ 25 FEBBRAIO 2016
UNO SCUDO PER LA SALUTE

Immunità, vaccini e microbioma

ALBERTO MANTOVANI

Milanese, medico, è professore di Patologia Generale presso Humanitas University, Ateneo dedicato alla Medicina e alle Scienze della Vita, e direttore scientifico dell'IRCCS Istituto Clinico Humanitas. In passato ha lavorato in Inghilterra e negli Stati Uniti, ed è stato capo del Dipartimento di Immunologia dell'Istituto Mario Negri di Milano.

Ha contribuito al progresso delle conoscenze nel settore immunologico sia formulando nuovi paradigmi sia identificando nuove molecole e funzioni. Le analisi bibliometriche lo indicano come il ricercatore italiano attivo in Italia più citato nella letteratura scientifica internazionale, e come uno dei 10 immunologi più citati. Per la sua attività di ricerca ha ottenuto numerosi premi e riconoscimenti nazionali e internazionali.

PER SAPERNE DI PIÙ

Alberto Mantovani con Monica Florianello

"I guardiani della vita - Come funziona il sistema immunitario e il suo ruolo nella medicina del futuro"
Dalai Editore 2011

Alberto Mantovani con Monica Florianello *"Immunità e vaccini"* Mondadori, 2016

WEB

www.tinyurl.com/j9qjm4z

Come funziona il nostro sistema immunitario? Un cartoon di Bruno Bozzetto;

www.tinyurl.com/guqd27n

Il nostro fantastico sistema immunitario. Viaggio tra i misteri dei sistemi di difesa del corpo umano (a fumetti);

www.humanitasresearch.org

Il sito web dell'Istituto Humanitas

IL RUOLO CRUCIALE DELL'IMMUNOLOGIA NELLA MEDICINA DEL PRESENTE E DEL FUTURO

Perché rigettiamo i trapianti? Perché le nostre difese a volte sbagliano bersaglio e ci aggrediscono? Come si può stimolare il sistema immunitario? Perché e come compaiono nuove malattie prima sconosciute come l'AIDS, nuove versioni di virus influenzali, ceppi tossici dell'innocuo *Escherichia coli* (il batterio di cui tanto si è parlato nel mese di giugno e che ha causato più di trenta morti in Germania, suscitando grande allarme sui media)? Offrire risposte a questi interrogativi è il compito dell'Immunologia, disciplina che studia le difese del nostro organismo.

La ricerca in questo settore è uno dei componenti della rivoluzione biomedica che caratterizza la Scienza della fine del secondo millennio e dell'inizio del terzo. Le scoperte effettuate in ambito immunologico hanno infatti avuto un impatto profondo sulle conoscenze scientifiche in generale e sulla Medicina in particolare, causando radicali cambiamenti in diversi settori: genomica, diagnostica, terapia e prevenzione.

La scoperta degli anticorpi monoclonali, ad esempio, ha rivoluzionato la diagnostica, introducendo ulteriori test e portando ad un nuovo modo di fare analisi. Il test del PSA - per citarne uno - effettuato per verificare lo stato di salute della prostata e valutare il rischio di cancro, è basato su anticorpi monoclonali in grado di identificare questo antigene prostatico specifico (PSA) e di misurarne la quantità nel sangue.

Notevole anche l'impatto sulla terapia. 100 anni fa Paul Ehrlich, pioniere dell'Immunologia e della Medicina, aveva sognato di usare gli anticorpi contro il cancro. Oggi il loro utilizzo ha cambiato la vita dei pazienti e ci auguriamo la migliori sempre di più, visto che tra i nuovi farmaci in sperimentazione uno su tre è un anticorpo. E siamo andati oltre: utilizziamo gli anticorpi anche contro malattie autoimmuni come l'artrite reumatoide, malattie infiammatorie croniche dell'intestino e agenti infettivi.

Forse, però, il più grande contributo della ricerca immunologica alla salute rientra nel capitolo della prevenzione: sono i vaccini, che hanno permesso di sconfiggere malattie come vaiolo, poliomielite e difterite - che oggi quasi fatichiamo a ricordare - ponendo fine alle epidemie che comportavano. Oggi consentono applicazioni preventive anche contro alcuni tumori, ad esempio del collo dell'utero e del fegato.

Ma non è tutto. Le ricerche in Immunologia hanno

cambiato il modo stesso in cui guardiamo alle malattie, facendoci comprendere che perfino patologie ritenute assai distanti dall'ambito immunitario (infarto del miocardio, malattie degenerative del cervello e tumori) hanno una forte componente infiammatoria.

Il sistema immunitario: com'è fatto e come funziona

Possiamo paragonare il nostro apparato di difesa ad un'orchestra o ad un esercito: due metafore rappresentative di due aspetti differenti ma complementari del modo di funzionare dell'immunità. L'orchestra allude al ruolo di mantenimento di una vita ordinata dell'organismo, con direttori (i linfociti T) che sovrintendono all'armonico funzionamento di tutti i componenti - gli orchestrali e gli strumenti - che non abbiamo ancora finito di identificare. La metafora bellica o poliziesca allude invece al ruolo del sistema immunitario nella risposta all'aggressione da parte degli agenti microbici, proprio come un esercito ben organizzato dal punto di vista delle gerarchie e delle specializzazioni.

Sono due i meccanismi chiave del sistema immunitario: riconoscimento e comunicazione. "Riconoscimento" perché deve individuare la presenza di invasori, aggredirli e riparare il danno subito, senza danneggiare i componenti normali dell'organismo, e distinguendo fra microbi buoni e cattivi. "Comunicazione" perché per fare tutto questo nel modo giusto e senza auto-danneggiarsi è necessario un sistema di trasmissione delle informazioni efficace ed efficiente.

Numerose e diverse sono le cellule del sistema immunitario, i globuli bianchi (o leucociti). Ne esistono tipi differenti: ad esempio i neutrofili che circolano nel sangue, i macrofagi presenti in tutti gli organi e tessuti come polmoni, fegato, pelle e intestino, le cellule dendritiche, vere e proprie sentinelle che danno l'allarme al sistema immunitario in presenza di un agente estraneo. Ancora i linfociti, i membri più piccoli della famiglia, divisi in sotto-popolazioni differenti, ciascuna delle quali svolge specifiche funzioni. Tutte queste cellule di difesa, localizzate in diverse aree del nostro organismo, assolvono compiti distinti ma lavorano tutte insieme, in modo armonico, per proteggerci nella maniera migliore. Fondamentale, infatti, il perfetto bilanciamento del sistema immunitario in un complesso gioco di yin e yang che deve garantire

la stabilità dell'organismo (omeostasi) anche di fronte a mutamenti esterni o aggressioni. Se questo equilibrio si altera, il nostro sistema di difesa diventa esso stesso un nemico. Le ragioni di questo "tradimento" dei difensori sono in gran parte ancora poco chiare, restano uno dei misteri più grandi per l'Immunologia. Possiamo paragonarlo a quello che nel film Guerre Stellari è il "lato oscuro della Forza" che corrompe i cavalieri Jedi e non fa più distinguere il Bene dal Male. Il risultato è una risposta eccessiva o mal diretta che può arrecare danno ai tessuti e promuovere malattie diverse, perfino tumori.

Immunità innata e specifica

La vasta gamma di meccanismi di difesa messi in atto dal sistema immunitario (paragonato per la sua estrema complessità al sistema nervoso centrale) può essere suddivisa in due diverse categorie: l'immunità non specifica o innata e l'immunità specifica o adattativa.

L'immunità innata funziona come vera prima linea di difesa contro le infezioni. Si basa su un particolare tipo di globuli bianchi – i fagociti, cellule capaci di «mangiare» molti agenti che causano malattie – ed è il fondamento dell'intero sistema immunitario: per difenderci dagli agenti patogeni e riparare il danno causato il nostro corpo scatena una risposta infiammatoria. L'infiammazione è un fenomeno noto fin dall'antichità. Le sue quattro caratteristiche tipiche sono state schematizzate da Galeno di Pergamo, uno dei più famosi medici della Roma imperiale e di tutto il mondo antico, secondo per fama solo ad Ippocrate: arrossamento, dolore, calore e gonfiore (rubor, dolor, calor, tumor).

Gli studi immunologici hanno portato a scoprire che questa risposta del nostro organismo, che sembrava stereotipata e ripetitiva, in realtà è di una complessità straordinaria. Sotto questa etichetta generale si nascondono cose fra loro molto diverse che vedremo via via nel corso di questo libro, perché differenti sono i nemici che il nostro organismo si trova ad affrontare, dal grosso verme intestinale al virus invisibile.

Le risposte infiammatorie dunque non sono altro che la manifestazione dell'attivazione dell'immunità innata, e sono alla base di un numero enorme di malattie. Dalle più comuni, come il mal di gola, alle più complesse come le patologie cosiddette autoimmuni, dovute cioè ad una reazione sbagliata, inappropriata o in eccesso, del sistema immunitario: è il caso dell'artrite reumatoide o delle malattie infiammatorie dell'intestino. Negli ultimi anni sono poi state scoperte le malattie «auto-infiammatorie», che colpiscono i bambini: cause genetiche scatenano

un'infiammazione incontrollata che provoca gravi patologie, ad esempio problemi cerebrali e febbre ricorrente. Una componente infiammatoria hanno anche le malattie infettive, poiché innescano una reazione che prosegue poi in modo incontrollato (ad esempio l'epatite cronica successiva alle epatiti), e le malattie cardiovascolari, prime fra tutte l'arteriosclerosi e l'infarto del miocardio. Infine i tumori, per i quali l'infiammazione rappresenta un meccanismo che può contribuire o all'insorgere della malattia o al suo sviluppo.

Nella maggior parte dei casi le nostre prime linee di difesa, costituite dall'immunità innata, risolvono i nostri problemi senza che neppure ce ne accorgiamo. Se però un agente infettivo riesce a superare la loro resistenza iniziale, entra in gioco un sistema di difesa più complesso e sofisticato, comparso molto più tardi nell'evoluzione: 360 milioni di anni fa (mentre l'immunità innata risale ad 1 miliardo di anni fa, e la comparsa della febbre a 600 milioni di anni fa).

È la cosiddetta immunità adattativa (o acquisita, o specifica), di cui tutti abbiamo, nella nostra conoscenza comune, una generica consapevolezza. Sappiamo infatti che, ad esempio, se siamo vaccinati contro il virus dell'epatite B non siamo però protetti da virus diversi come quello dell'epatite A o C, per cui servono vaccini ad hoc. Caratteristiche dell'immunità adattativa sono infatti la sua «specificità», in quanto riconosce un agente estraneo ma non altri, e la sua «memoria», che le consente di ricordare i patogeni (o i vaccini) che incontra. Se a distanza di tempo viene nuovamente a contatto con lo stesso agente infettivo, dunque, l'organismo risulta immune e quindi protetto. Le vaccinazioni sfruttano proprio la specificità e la memoria dell'immunità acquisita. Questa linea di difesa così sofisticata ha come attori cellule specializzate: sono i linfociti, di cui con il tempo abbiamo imparato a conoscere e distinguere tipi e sottotipi. I linfociti B o cellule B producono specifiche armi di difesa dette anticorpi, che «si attaccano» al patogeno e aiutano il sistema immunitario a distruggerlo. I linfociti T (cosiddetti in quanto originano nel timo), invece, sono i direttori dell'orchestra immunologica perché sovrintendono all'armonico funzionamento di tutti i componenti del sistema immunitario, garantendo il perfetto equilibrio del nostro organismo. E, quando veniamo a contatto con gli agenti microbici, diventano gli strateghi delle nostre forze di difesa.

a cura di Alberto Mantovani

LOTTA AL CANCRO- COME ARMARE IL NOSTRO SISTEMA IMMUNITARIO

Negli ultimi anni in Medicina abbiamo assistito all'avverarsi di un sogno lungo 100 anni: nella lotta al cancro, le armi naturali del nostro sistema immunitario si sono affiancate con successo alle terapie più tradizionali: chirurgia, chemio e radioterapia, terapie mirate.

Gli anticorpi, innanzitutto; in particolare i cosiddetti "monoclonali", prodotti in quantità illimitata. Dotati di grande specificità, come missili mirati contro le cellule tumorali, hanno rivoluzionato la diagnostica e la cura dei linfomi e di alcuni tumori solidi come polmone e mammella. E ci auguriamo che, in futuro, migliorino sempre più la vita dei pazienti: tra i nuovi farmaci in sperimentazione, uno su tre è un anticorpo.

La nuova frontiera, poi, è coniugare agli anticorpi i farmaci chemioterapici, portandoli direttamente contro il cancro e riducendone la tossicità sui tessuti sani.

Nella lotta ai tumori abbiamo imparato ad utilizzare anche un altro componente del sistema immunitario: le citochine, ovvero le "parole" dell'immunità: segnali di comunicazione che permettono al sistema immunitario di attivarsi e ne regolano la risposta. Alcune di queste "parole" sono già entrate in uso clinico: i fattori di crescita emopoietici, che aiutano a contrastare gli effetti nocivi della chemioterapia, l'interleuchina-2 e gli interferoni, usati per curare alcuni tipi di tumori come il melanoma. E nel futuro speriamo di ampliare l'utilizzo di queste "parole": ad esempio per rieducare le cellule del sistema immunitario, inducendolo ad attivarsi contro il bersaglio-cancro.

Proprio dalla consapevolezza che il sistema immunitario non aggredisce il cancro come dovrebbe, infatti, perché da esso viene corrotto o addormentato, stanno derivando nuovi approcci terapeutici, mirati a togliere alle nostre difese i "freni" che il tumore attiva. Recentemente è stato approvato l'uso clinico di anticorpi che bloccano alcuni di questi "freni molecolari" contro il melanoma: sono CTLA4, PD1 e PDL1. E a breve ci attendiamo l'entrata in clinica di ulteriori anticorpi mirati contro freni diversi.

Anche le cellule dell'immunità sono entrate a far parte dell'arsenale terapeutico contro i tumori. Siamo capaci di prelevare le cellule del sistema immunitario, farle crescere, educarle ad un determinato scopo (ad esempio con una tecnologia costituita da recettori chimerici, CAR) e poi reinfonderle nei pazienti: le terapie cellulari stanno muovendo i primi passi in clinica con risultati incoraggianti, ad esempio nei tumori ematologici. Grazie ad AIRC, in Italia sono stati attivati per le leucemie protocolli innovativi di terapia cellulare basati sull'attivazione delle cellule Natural Killer, componenti del sistema immunitario con la naturale capacità di uccidere: cellule potenzialmente in grado di sopprimere il cancro, ma che vengono come "disarmate" da esso. Anche le terapie cellulari basate sui linfociti T, componenti dell'immunità che coordinano le nostre difese, stanno dando i primi risultati nei tumori ematologici.

Infine, contro il cancro abbiamo imparato ad utilizzare i vaccini. Quelli preventivi sono già realtà. E' infatti in uso clinico quello contro l'epatite B, in grado di prevenire questa malattia e i cancri del fegato causati dal virus che ne è responsabile. Così come il vaccino contro il Papilloma virus (HPV), che provoca il tumore della cervice uterina e, nell'uomo, alcuni cancri di testa e collo nell'uomo: un vero e proprio flagello responsabile, ogni anno, di circa 250mila morti nel mondo.

I vaccini terapeutici, invece, rappresentano la nuova frontiera: una sfida, ma anche una speranza concreta, su cui si sta lavorando in tutto il mondo. Si tratta di vaccini basati sull'identificazione e il riconoscimento - da parte del sistema immunitario - di strutture presenti sulla cellula tumorale, e sull'utilizzo di cellule sentinella capaci di riattivare la risposta immunitaria.

Per il futuro, approfondire la conoscenza della macchina straordinaria delle nostre difese naturali ci permetterà di imparare a guidarla sempre più, e sempre meglio, contro i tumori.

a cura di Alberto Mantovani
dal *Sole 24 Ore* del 3 maggio 2015