



Terapie combinate contro i tumori

Oltre all'uso di cellule dendritiche per potenziare la risposta contro antigeni tumorali, una delle strategie più promettenti avente lo stesso fine è rappresentata dall'uso di immunoterapia combinata con chemioterapia. Una combinazione che può apparire paradossale, dal momento che i chemioterapici antitumorali hanno la finalità principale di impedire la replicazione di cellule attivamente proliferanti, mentre l'immunoterapia si prefigge di stimolare la proliferazione delle cellule del sistema immunitario contro il tumore. Questo conflitto è stato superato e utilizzato in modo vantaggioso grazie agli studi svolti dal gruppo di ricerca guidato dal Dott. Proietti in accordo con le tendenze della ricerca internazionale.

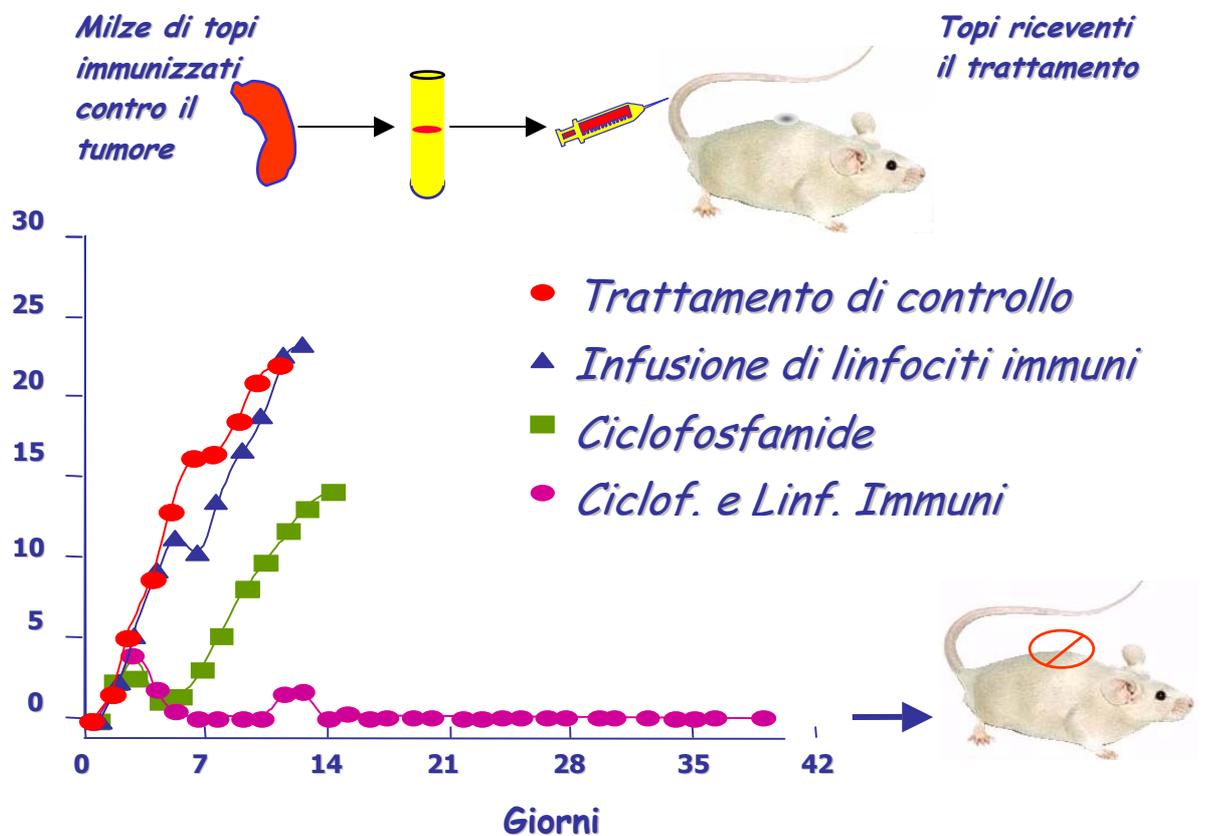
L'idea fondamentale per un uso vantaggioso della combinazione di chemioterapia e immunoterapia si basa sull'osservazione che la somministrazione di alcuni chemioterapici determina una forte riduzione delle cellule del sangue, comprese quelle del sistema immunitario (linfociti). Alla sospensione del trattamento il numero di queste cellule tende a normalizzarsi grazie all'intervento di fattori omeostatici che stimolano la proliferazione delle cellule colpite. La proliferazione cosiddetta omeostatica è determinata dalla produzione di fattori regolatori (fattori di crescita emopoietici, citochine e chemochine) e coinvolge anche i linfociti.

Le osservazioni condotte in modelli sperimentali hanno mostrato che linfociti infusi in un animale, dopo un trattamento con un chemioterapico (la ciclofosfamide), vanno incontro ad una forte proliferazione negli organi linfatici (linfonodi e milza). Se questi linfociti provengono da animali immunizzati contro cellule di un determinato tumore e vengono infusi in un animale portatore di un tumore uguale, essi vanno incontro ad una marcata proliferazione anche nel tessuto tumorale e determinano la completa scomparsa del tumore e delle sue eventuali metastasi. Questo fenomeno non avviene se gli animali non sono stati prima trattati con la ciclofosfamide. Studi svolti ad approfondire la comprensione di questo fenomeno hanno permesso di definire alcuni dei meccanismi coinvolti:

- 1) La ciclofosfamide (ma anche altri chemioterapici) provoca una forte riduzione dei linfociti del sistema immunitario e cancella gran parte delle risposte immunosoppressive indotte dal tumore (effetto spazzola).
- 2) La riduzione dei linfociti offre nuovi spazi per la ripopolazione con linfociti da donatori (effetto spazio).
- 3) La riduzione dei linfociti innesca un meccanismo di proliferazione omeostatica con produzione di numerosi fattori regolatori che ristimolano la risposta immunitaria contro gli antigeni tumore associati (effetto adiuvante).
- 4) La proliferazione omeostatica coinvolge anche eventuali linfociti immuni artificialmente trasferiti nel soggetto trattato che sono in grado di proliferare e di stimolare i linfociti dell'ospite ad agire contro il tumore (effetto motore).

I fenomeni sopradescritti possono intervenire favorevolmente anche durante la vaccinazione antitumorale di pazienti oncologici in corso di trattamento chemioterapico. Infatti l'induzione di citochine in seguito alla sospensione del trattamento tra un ciclo di chemioterapia e l'altro, insieme all'effetto di cancellazione della risposta

immunosoppressiva indotta dal tumore, può fungere da volano per potenziare la risposta a vaccini antitumorali. Lo studio clinico di vaccinazione antitumorale di pazienti affetti da melanoma che sta per cominciare presso l'Istituto Regina Elena e il Policlinico Universitario di Tor Vergata, ha proprio la finalità di verificare la trasferibilità all'uomo di alcuni dei principi definiti dalla ricerca sperimentale.



La combinazione del trattamento con chemioterapico (ciclofosfamide) e dell'infusione di linfociti immuni determina la scomparsa di tumori nel 100% dei topi. I singoli trattamenti, invece, non sono efficaci.