

Notiziario

dell'Istituto Superiore di Sanità

I vaccini tumorali: realtà e prospettive

A cura di Maria Ferrantini e Filippo Belardelli

L'Istituto Superiore di Sanità ha organizzato, in collaborazione con la Società Italiana di Immunologia, una "Conferenza sui vaccini tumorali" nei giorni 15 e 16 novembre 1999 (Comitato scientifico organizzatore: F. Belardelli, M.P. Colombo, M. Ferrantini, G. Parmiani). La Conferenza ha rappresentato il secondo incontro internazionale, e il primo in Europa, dedicato ai recenti sviluppi della ricerca sui vaccini contro il cancro, preceduto solo dalla "Cancer Vaccine Week", organizzata nell'ottobre del 1998 dal Cancer Research Institute a New York. La "Conferenza sui vaccini tumorali" è da considerarsi un'iniziativa importante ed opportuna alla luce sia di alcune considerazioni culturali e socio-economiche sulla "malattia cancro" sia del recente progresso della ricerca nei settori dell'immunologia e delle biotecnologie, che offre oggi prospettive un tempo impensabili di intervento terapeutico e preventivo sull'uomo.

Al momento attuale, gli strumenti di intervento terapeutico per il cancro sono rappresentati soprattutto da chirurgia, radioterapia e chemioterapia, che, senza dubbio hanno rappresentato e ancora rappresentano strategie fondamentali per la terapia del cancro. In anni recenti, tuttavia, è cresciuta nell'opinione pubblica la preoccupazione riguardo gli effetti tossici di alcune terapie tradizionali del cancro, in particolare della chemioterapia, e

l'attenzione verso terapie biologiche alternative per il trattamento del cancro. Nel corso dell'ultimo decennio, alle strategie terapeutiche più tradizionali si sono aggiunte alcune terapie biologiche e immunologiche, che, pur avendo prodotto risultati incoraggianti in alcuni casi, hanno ancora un'applicazione limitata e non sono prive di effetti collaterali indesiderati.

Le importanti scoperte nel campo dell'immunologia dei tumori e i progressi biotecnologici registrati soprattutto durante l'ultimo decennio hanno stimolato un rinnovato interesse per l'uso di vaccini nel trattamento e nella prevenzione del cancro e hanno fornito un solido retroterra scientifico per la formulazione di strategie di vaccinazione di pazienti con tumore.

La Conferenza ha avuto due obiettivi principali: a) offrire una rassegna dello stato dell'arte della ricerca di base e clinica sui vaccini tumorali, grazie al contributo di scienziati di spicco fortemente impegnati in questa area della ricerca biomedica; b) discutere le prospettive di questa nuova strategia per il trattamento e la prevenzione delle neoplasie umane.

Le seguenti tematiche sono state affrontate durante le quattro sessioni scientifiche della Conferenza: a) sviluppo di strategie per indurre o potenziare la risposta immune antitumorale; b) identificazione, caratterizzazione e modificazione di antigeni tumorali; c)

sviluppo di vaccini tumorali profilattici, in grado cioè di prevenire l'insorgenza del tumore conclamato; d) impiego clinico di vaccini tumorali; e) monitoraggio immunologico degli effetti prodotti da vaccini tumorali.

Le relazioni scientifiche sono state tenute da ricercatori statunitensi (D. Pardoll, G. Ragupathi, R.A. Reisfeld) e di diversi stati europei (L. Eisenbach, Israele; E. Jäger, Germania; C.J.M. Melief, Paesi Bassi; P. Romero, Svizzera; D. Schadendorf, Germania; N. van Baren, Belgio), oltretutto da ricercatori italiani (F. Belardelli, S. Canevari, C. Castelli, M.P. Colombo, R. Foà, G. Forni, G. Parmiani).

Al termine delle quattro sessioni scientifiche della Conferenza, si è tenuta una tavola rotonda con l'obiettivo specifico di fornire una rassegna dello stato della ricerca italiana sui vaccini tumorali e di discutere le strategie per l'implementazione e la promozione di più forti interazioni tra ricerca di base ed applicazioni cliniche così come tra istituzioni pubbliche e industrie.

Al termine della tavola rotonda è stato discusso ed approvato un documento che sottolinea l'importanza di iniziative pubbliche per il sostegno della ricerca sui vaccini tumorali. Il testo di tale documento, che è stato inviato alle autorità pubbliche nazionali responsabili della promozione della salute pubblica, è presentato di seguito.

Documento *consensus* discusso e approvato
dai partecipanti alla "Conference on Cancer Vaccines"
(Roma, Istituto Superiore di Sanità, 15-16 novembre 1999)*

I partecipanti alla Conferenza su "vaccini tumorali" tenutasi in Roma all'Istituto Superiore di Sanità (15-16 novembre 1999) hanno estesamente discusso lo stato dell'arte e le prospettive della ricerca sui vaccini tumorali. Alla presentazione dei recenti avanzamenti della ricerca sui vaccini tumorali, da parte di scienziati di spicco nel campo, ha fatto seguito una Tavola Rotonda organizzata con l'obiettivo specifico di discutere strategie per l'implementazione e la promozione della ricerca di base e clinica in questo settore in Italia. Il presente **documento *consensus*** riflette un accordo generale di tutti i partecipanti sull'importanza di promuovere iniziative specifiche per il coordinamento e il supporto finanziario della ricerca italiana sui vaccini tumorali. Un consenso è stato raggiunto su considerazioni generali così come su raccomandazioni specifiche, che vengono formalmente indirizzate alle autorità pubbliche responsabili per la promozione della salute pubblica in Italia.

1. L'impatto sociale, economico e culturale del cancro nella società odierna: importanza degli sforzi della ricerca sullo sviluppo di interventi terapeutici e profilattici innovativi.

L'impatto del cancro, soprattutto nelle società occidentali, è enorme in termini di sofferenza umana e morte così come in termini di costi e implicazioni sociali. Nelle società a sviluppo avanzato, il cancro è secondo solo alle malattie cardiache come causa di morte e rappresenta la causa di circa il 20% di tutte le morti. In particolare, in Italia, secondo i dati ISTAT (1993) i tumori provocano circa il 26% di tutte

le morti, quasi il doppio di quanto avveniva negli anni '60. In considerazione delle profonde implicazioni sociali ed emotive di questa malattia, il trattamento e la prevenzione del cancro meritano una particolare attenzione da parte delle autorità pubbliche responsabili per la promozione della salute pubblica. In generale, l'approccio tradizionale alla terapia del cancro è stato rappresentato da un'aggressione diretta delle cellule tumorali, mediante un danno fisico o chimico. Sebbene trattamenti tradizionali (chirurgia, chemioterapia o irradiazione) rappresentino tuttora strategie essenziali per la terapia del cancro, lo sviluppo di strategie innovative per il trattamento e la prevenzione delle neoplasie viene percepito come un'esigenza urgente nella società odierna. Il progresso della ricerca sul cancro offre oggi nuove opportunità per rispondere a tale aspettativa. In particolare, la ricerca tesa allo sviluppo di interventi immunologici innovativi per il cancro deve essere incoraggiata, soprattutto per alcuni possibili vantaggi: 1) la potenziale capacità di ottenere un controllo a lungo termine della crescita tumorale; 2) la maggiore accettabilità da parte del paziente; 3) una ridotta richiesta di ospedalizzazione.

2. Nuove opportunità offerte dai recenti progressi nella immunologia dei tumori.

Recentemente, quale risultato di un'intensa ricerca condotta nel corso dell'ultimo decennio, importanti scoperte nell'immunologia dei tumori e i progressi biotecnologici hanno catalizzato un rinnovato interesse nell'uso potenziale di strategie vaccinali per il trattamento e la prevenzione del cancro.

La scoperta di nuovi antigeni tumorali e la comprensione dei meccanismi immunologici che controllano la crescita tumorale hanno fornito un solido retroterra scientifico per la formulazione di strategie di vaccinazione di pazienti oncologici. Alcuni problemi, tuttavia, attendono ancora una soluzione, quali la comprensione dei diversi meccanismi mediante i quali cellule tumorali possono sfuggire al riconoscimento e all'eliminazione da parte del sistema immunitario. I risultati preliminari di studi clinici con vaccini tumorali sono incoraggianti, in particolare nel caso del melanoma, del carcinoma del colon e dei linfomi a cellule B.

L'anno 1999 ha rappresentato una pietra miliare nello sviluppo di strategie immunologiche per il controllo di malattie neoplastiche. La registrazione di anticorpi monoclonali per il trattamento del cancro (linfomi a cellule B e cancro della mammella in stadio avanzato) rappresenta l'esito finale di venti anni di ricerca sull'impiego terapeutico degli anticorpi monoclonali. Inoltre, il TNF è stato registrato come presidio per prevenire l'amputazione degli arti in quelle neoplasie in cui tale intervento si rende necessario. La ricerca immunologica ha quindi già fornito un insieme di strumenti per l'uso clinico, compresi gli anticorpi monoclonali per la diagnosi, le citochine per il trattamento del cancro (cioè, gli interferoni, IFN) e per la protezione di cellule progenitrici del midollo osseo ("colony-stimulating factors", CSF). I partecipanti a questa conferenza ritengono che in pochi anni il frutto della ricerca nel campo dei vaccini tumorali possa essere maturo e produrre benefici clinici, a condizione che iniziative specifiche di coordinamento e di investimento finanziario vengano dedicate a questo settore.

* Il documento è disponibile online anche in inglese in formato PDF (<http://www.iss.it>)

3. Realtà e prospettive dei vaccini tumorali.

I "vaccini tumorali" non sono "proiettili magici" che uccidono il tumore. In molti casi, l'uso dei vaccini tumorali è da considerarsi non in alternativa bensì in combinazione con i trattamenti antitumorali convenzionali. I vaccini tumorali sono ancora in una fase precoce della ricerca preclinica e clinica. A differenza della maggior parte dei vaccini per agenti infettivi, la vaccinazione contro il cancro è generalmente terapeutica, con l'obiettivo di attivare risposte immunitarie contro antigeni del tumore ai quali il sistema immunitario è stato già esposto. Tuttavia, strategie di vaccinazione antitumorale preventiva possono essere dirette contro alcuni agenti infettivi. Infatti, agenti infettivi giocano un ruolo importante nella patogenesi di diversi tumori umani. È stato stimato che circa il 15% di tutti i casi di cancro possono essere associati ad infezioni virali. In realtà, il primo vaccino tumorale può essere considerato il vaccino anti-epatite B, dal cui uso ci si attende una profonda riduzione nello sviluppo di cancro epatico nei paesi sviluppati, dove il vaccino è disponibile. A questo proposito, i partecipanti ritengono che, soprattutto per quei vaccini già disponibili, la comunità scientifica abbia il dovere morale di compiere ogni sforzo per produrre, con eguali standard di sicurezza ed efficacia, vaccini alla portata dei paesi in via di sviluppo, in termini di costi e facilità di distribuzione e somministrazione. In riferimento a questo aspetto, nuove strategie per lo sviluppo di vaccini, come la produzione di vaccini edibili generati in piante o altri approcci vaccinali innovativi, dovrebbero essere incoraggiate.

Il raggiungimento di altri obiettivi rilevanti per la prevenzione di neoplasie umane indotte da virus può essere previsto in un prossimo futuro. In particolare, lo sviluppo di un vaccino contro il virus del papilloma rappresenta un obiettivo realistico. Il raggiungimento di tale obiettivo rappresenterebbe un chiaro beneficio per la salute pubblica, essendo

il virus del papilloma coinvolto nella patogenesi del cancro della cervice uterina, la seconda causa di morte per cancro nella popolazione femminile mondiale. Inoltre, lo sviluppo di vaccini diretti contro altri agenti infettivi implicati nella patogenesi di tumori umani, come nel caso di linfomi EBV-associati e tumori gastrici associati a *Helicobacter pylori*, per cui esiste una realistica prospettiva di successo, è l'oggetto di un intenso sforzo della ricerca internazionale. Infine, è probabile che nel prossimo futuro ulteriori categorie di soggetti a rischio per lo sviluppo di neoplasie vengano definite come candidate per vaccini tumorali profilattici. Tutto ciò potrebbe portare ad un importante beneficio sanitario, sociale ed economico.

4. Necessità di promuovere iniziative di coordinamento della ricerca e di specifico supporto finanziario per lo sviluppo di vaccini tumorali.

Come sopra sottolineato, un insieme di ragioni scientifiche, sociali, economiche e mediche giustifica una particolare attenzione all'uso di strategie di vaccinazione antitumorale. I vaccini tumorali rappresentano una strategia terapeutica promettente, basata su un solido retroterra scientifico, che può facilmente incontrare il consenso del paziente grazie alla trascurabile tossicità e offrire buone possibilità di efficacia antitumorale. Attualmente, lo sviluppo di vaccini tumorali può rappresentare una valida risposta della comunità scientifica alla domanda sociale di nuove terapie biologiche per i pazienti oncologici e costituisce una sfida per la ricerca sul cancro del nuovo millennio. La ricerca sui vaccini tumorali è stata fortemente promossa da recenti iniziative pubbliche e industriali in molti paesi, soprattutto negli Stati Uniti. Interazioni tra gli istituti di ricerca pubblici e le industrie sono essenziali per una completa utilizzazione delle applicazioni potenziali di vaccini tumorali nell'interesse della salute pubblica. A livello nazionale, è necessario promuovere una collaborazione

strategica tra l'Istituto Superiore di Sanità, gli IRCCS, i centri universitari, il Consiglio Nazionale delle Ricerche, e il MURST per individuare un piano preciso di investimenti e sforzi di ricerca coordinati. Tutto ciò deve essere contemplato nel contesto di strategie tese ad incoraggiare sforzi di ricerca congiunti a livello europeo e, più in generale, a stimolare forti collaborazioni internazionali.

I partecipanti alla conferenza hanno individuato alcune specifiche proposte, la cui realizzazione produrrebbe un più efficiente e coordinato sviluppo della ricerca sui vaccini tumorali e del loro impiego clinico.

1. Costituzione di un gruppo di coordinamento (a cui partecipino esperti dell'ISS, degli IRCCS, dell'Università, e di enti privati) con il compito di promuovere iniziative atte a creare e favorire le interazioni tra ricerca preclinica e sperimentazione clinica nel campo dei vaccini tumorali, al fine di realizzare applicazioni cliniche innovative nel settore.

2. Realizzazione di iniziative atte a promuovere una più proficua interazione tra sperimentatori ed enti regolatori, al fine di favorire, fermo restando la totale salvaguardia della salute del paziente, applicazioni cliniche basate su un solido razionale preclinico.

3. Avvio di una riflessione sulla possibilità di realizzazione di strutture pubbliche in grado di garantire, nel rispetto della normativa vigente, la preparazione e il controllo di reagenti per uso clinico per protocolli basati sull'impiego di cellule, vettori virali e non, anticorpi. Tale servizio, che prevederebbe comunque un costo per gli utenti, faciliterebbe l'ingresso nella sperimentazione clinica di strategie terapeutiche di particolare rilevanza, non in possesso del supporto finanziario necessario a coprire i costi attuali della preparazione e del controllo di reagenti per uso clinico.

4. Attivazione di progetti strategici dedicati all'area dei vaccini tumorali, con la tipologia dei Progetti 1% del Ministero della Sanità e del MURST (legge n. 46 del 17 febbraio 1982).

First Announcement

First International Workshop on Human/SCID Mouse Models November 27-28th 2000 Istituto Superiore di Sanità - Rome - Italy

Focus

This workshop is designed to discuss the use of chimeric human/SCID mouse models for studying: i) pathogenesis of human diseases (AIDS and other infectious diseases, tumours and other immune-related dysfunctions), ii) human immune function and hematopoiesis, iii) new therapeutic and prophylactic strategies against human diseases. Current strategies for improving human reconstitution in these chimeric models will be debated as well.

Major topics

- The Human/SCID mouse models: current use and perspectives
- Use of SCID mice for studies of pathogenesis of HIV-1 infection and other infectious diseases
- HIV immunity in chimeric SCID mouse models
- Human/SCID mice as models for research on human vaccines
- Generation of antigen-specific human T and B-cell responses in immunocompetent SCID-hu mice
- Human SCID mouse models for antiviral therapy
- Use of SCID mice for studies of pathogenesis of EBV-induced lymphomagenesis
- Human/SCID mice as preclinical models for the development of new antitumour strategies
- Use of SCID mice for studies on human hematopoiesis
- Humanised allergic SCID mice for studies on allergic disease
- Improvement of human engraftment and immune function in chimeric mouse models

Workshop organization

The workshop will consist of plenary lectures, giving an overview on the major topics, followed by brief oral presentations of selected abstracts and poster sessions. Scientists wishing to contribute either an oral or poster presentation should send a one page abstract by fax or e-mail to the organizers at the address below. Applicants should specify the priority for oral or poster presentation. **Abstract deadline:** July 15th 2000. There will be no registration fees for the participants.

Organizing Committee

Filippo Belardelli, Laboratory of Virology, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy.

Enrico Proietti, Laboratory of Virology, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy.

Carlo Pini, Laboratory of Immunology, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy.

Stefano Fais, Laboratory of Immunology, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy.

For further information, please contact the **Conference Secretariat:**

Maura Cianfriglia, Laboratory of Virology, Istituto Superiore di Sanità

Viale Regina Elena 299, 00161 Rome, Italy

Tel: 39-0649903247

Fax: 39-0649387184 or 39-0649902097

E-mail: mauracia@iss.it

Notiziario

dell'Istituto Superiore di Sanità

Direttore dell'Istituto Superiore di Sanità e Responsabile scientifico: **Giuseppe Benagiano**

Direttore responsabile: **Vilma Alberani**; Redazione: **Paola De Castro, Carla Faralli**

Composizione, Stampa e Distribuzione: **Patrizia Mochi, Massimo Corbo**

Realizzazione in Internet (<http://www.iss.it>): **Marco Ferrari**

Redazione, Amministrazione e Stampa: Istituto Superiore di Sanità, Servizio per le attività editoriali, Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma

Tel. 0649901 - Telex 610071 ISTISAN I - Telegr. ISTISAN - 00161 Roma - Telefax 0649387118

Iscritto al n. 475/88 del 16 settembre 1988. Registro Stampa Tribunale di Roma

© Istituto Superiore di Sanità 2000 - Numero chiuso in redazione il 22 maggio 2000