

Immunosorveglianza indotta naturalmente e farmacologicamente nel cancro al seno. *Bruni F, Gangi BG, Argenziano G.*

L'esposizione prende spunto da una review pubblicata nello scorso ottobre sulla rivista "Nature Medicine" (volume 21, Numero 10, Ottobre 2015). In questa pubblicazione, redatta da un team europeo guidato dal Prof. Kroemer, Direttore del Centro di Ricerca di Cordeliers di Parigi, vengono esposti e discussi dati clinici e preclinici che suggeriscono come l'immunosorveglianza, cioè la capacità di controllo e uccisione delle cellule neoplastiche da parte del sistema immunitario, giochi un ruolo importante nel determinare il risultato clinico di diversi tipi di terapia nel cancro della mammella.

La review riporta moltissimi dati che correlano la risposta immunitaria alla riuscita della terapia antitumorale, tra cui i risultati di uno studio biotico di varie forme di cancro della mammella, in cui sono stati identificati i TILs (Tumor Infiltrating Lymphocytes) tramite metodiche classiche usate nell'Anatomia Patologica. I dati ottenuti sono stati associati alle analisi eseguite con metodiche di biologia molecolare, in cui sono stati cercate modificazioni di biomarcatori molecolari appartenenti ai c.d. IRG (Immune-related Genes). Si è osservato che la presenza di una alta espressione genica di molecole con significato immunostimolatorio era associata a quella di molecole immunosoppressive, ed alla miglior riuscita della terapia. Questo apparente paradosso può essere spiegato dal fatto che quando le cellule del sistema immunitario si organizzano all'interno della massa tumorale, nella prima fase si attivano, nella seconda si spengono, e quindi possono esprimere geni con significato funzionale opposto.

La presenza di un infiltrato linfocitario nel tumore non era stata considerata particolarmente degna di nota dai patologi o dagli oncologi fino a pochi anni fa, quando Denkert e collaboratori osservarono una forte correlazione tra l'effetto farmacologico e clinico del docetaxel, un antineoplastico che altera il sistema microtubulare della cellula, e l'infiltrato linfocitario nel tumore. Da qui sono iniziati gli studi che avrebbero portato allo sviluppo di terapie antitumorali basate sul blocco dei meccanismi che le cellule tumorali utilizzano per inibire la risposta immunitaria (ovvero, farmaci biologici anti-PD1 e anti-PD-L1).

La review affronta anche il ruolo di alcuni fattori esterni che possono modulare l'infiltrato immunitario a livello della lesione tumorale, quale la dieta (esiste un maggior numero di TILs nelle pazienti obese), e il microbiota residente (studiato in modelli murini, in cui si è studiata la variabilità di insorgenza tumorale a livello mammario, anche se la diretta correlazione non è stata ancora trovata), livelli ormonali, gravidanza e allattamento.

L'elaborato, infine, tratta della correlazione tra immunosorveglianza e approccio terapeutico del cancro della mammella discutendo dati che sono stati pubblicati negli ultimi anni. In particolare, è di grande interesse il fatto che la morte cellulare indotta dalla chemioterapia (con antracicline o taxani, anche associati a farmaci biologici) provochi un processo infiammatorio a livello della lesione tumorale che non solo ne riduce il numero di cellule, ma anche induce la presentazione di antigeni tumorali al sistema immunitario. Tutto questo insieme di eventi prende il nome di ICD (Immunogenic Cell Death) ed è un processo che, facilitando il riconoscimento del tumore, vuole essere alla base delle future terapie anti-tumorali che possono prevedere, ad esempio, il trasferimento di cellule dendritiche (le cellule che presentano meglio gli antigeni) e cellule citotossiche inducibili da chemochine, al cui interno si trovano sia cellule NK, sia linfociti T.