



L'INTERVISTA

«Accettare l'idea che il cancro non è solo la cellula tumorale ma anche la "nicchia" dentro la quale la malattia si sviluppa ha cambiato un intero paradigma della medicina». E i risultati terapeutici sono già straordinari

«Immunoterapia, una rivoluzione»

STEFANIA CECCHETTI

Sono lontani i tempi in cui una diagnosi di tumore equivaleva a una condanna. Oggi, accanto alle cure tradizionali - che pure hanno compiuto grandi progressi -, disponiamo di nuove straordinarie terapie, figlie della ricerca immunologica. A guidarci in questo affascinante panorama è il professor Alberto Mantovani, presidente della Fondazione Humanitas per la Ricerca.

Professore, lei ha parlato spesso di "immunorevolution". Cosa significa?

Con l'inizio del nuovo millennio c'è stata una vera e propria "rivoluzione immunologica" in oncologia. Anzitutto abbiamo avuto un cambiamento di paradigma, per cui è stata accettata l'idea che il cancro non è solo la cellula tumorale, ma anche la "nicchia ecologica" dentro cui si sviluppa un tumore. Di questo "ambiente" fanno parte, per esempio, cellule del sistema immunitario, i macrofagi, che sono passate al nemico, un po' come dei "poliziotti corrotti", e questo è stato il mio contributo al cambiamento di paradigma; oppure cellule specializzate nel creare un ambiente che rende più difficile la risposta immunitaria: il premio Nobel per la Medicina 2025, Shimon Sakaguchi, ha scoperto proprio un tipo di queste cellule. L'altra grande scoperta degli ultimi anni sono stati i cosiddetti "checkpoints immunitari", che sono come dei "freni" che vanno a bloccare le cellule T del sistema immunitario, quelle che potrebbero uccidere e eliminare le cellule tumorali.

Freni che però possono essere disattivati...

«Esatto. Nei primi dieci anni del millennio si è visto che togliere questi freni poteva cambiare radicalmente la vita dei pazienti. Il primo tumore a cui questo tipo di studi è stato applicato con successo è stato il melanoma: si è cominciato a togliere un primo freno, che si chiama Ctl4. Più di recente abbiamo tolto un secondo freno che si chiama Pd1. I farmaci inibitori dei checkpoints immunitari sono stati la prima forma di immunoterapia che è entrata nella pratica clinica, con un impatto straordinario: i pazienti con melanoma avanzato, che prima era mortale al 100%, nel 50-60% dei casi ora guariscono completamente. In altri tumori l'impatto non è stato altrettanto importante, ma c'è stato comunque: nel cancro del polmone, per esempio, e in alcuni tumori del colon-retto. Non abbiamo ancora finito di togliere i freni, perché ce ne sono molti che funzionano su cellule diverse del sistema immunitario. Sulle cellule che studio io, per esempio, ho contato 14 freni. Dobbiamo scoprire se, togliendo altri freni, possiamo migliorare ulteriormente la terapia.

Quali altre armi nate dalla ricerca immunologica abbiamo contro i tumori?

Il secondo pilastro dell'immunoterapia applicata ai tumori è quello delle terapie cellulari, una scoperta più recente. Lo sviluppo delle cellule Car-T, a cui Carl June ha dato un contributo decisivo, ha trasformato la terapia di alcuni tumori, aprendo un nuovo paradigma in cui i farmaci diventano veri e propri «farmaci viventi».

Come funzionano?

Si prelevano dal paziente le cellule T, i poliziotti "buoni", e con tecniche di ingegneria genetica si dotano di nuove antenne, che le aiuteranno a riconoscere e colpire il tumore. Le cellule T modificate si re-infondono poi nel paziente. La primissima applicazione delle Car-T è stata nella cura di quella piccola percentuale (15%) di bambini con leucemia linfatica acuta che non rispondono alle terapie tradizionali. Oggi le cellule Car-T vengono utilizzate anche per leucemie e linfomi e abbiamo la speranza di impiegarle anche per i tumori solidi.

C'è anche un terzo pilastro dell'immunoterapia?

Sono passati 50 anni dalla scoperta della tecnologia degli anticorpi monoclonali, che ha rivoluzionato il mondo della medicina. Sono anticorpi che vengono disegnati e costruiti in quantità illimitata e sono in grado di colpire, come dei missili estremamente intelligenti, uno e un solo bersaglio. Nel campo dei tumori abbiamo anticorpi che vengono chiamati bi-specifici o tri-specifici: da una parte riconoscono la cellula tumorale e dall'altra le fanno avvicinare una cellula del sistema immu-

nitario, che così dà un "bacio della morte" alla cellula tumorale. Gli anticorpi monoclonali sono in uso clinico come tali o come trasportatori di farmaci e composti radioattivi.

Un giorno avremo anche un vaccino per curare il cancro?

I vaccini sono già il quarto pilastro dell'immunoterapia contro i tumori. Dobbiamo però distinguere tra vaccini preventivi e vaccini curativi. A oggi esistono solo due vaccini preventivi, per epatite B e papilloma virus, che predispongono allo sviluppo del cancro rispettivamente del fegato e della cervice. Abbiamo la speranza di poter usare presto anche vaccini terapeutici personalizzati, cioè non per prevenire ma per curare il cancro. Per

ora, però, resta solo una speranza.

L'immunoterapia ha applicazioni anche al di fuori della cura del cancro?

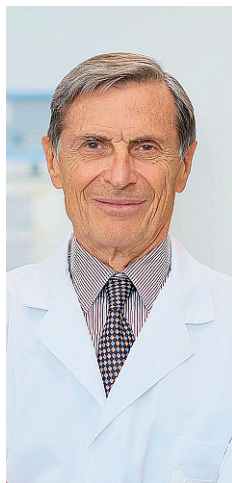
«Le terapie cellulari con le Car-T sono state sviluppate come terapia antitumorale, ma possono essere indirizzate a uccidere cellule del sistema immunitario responsabili dell'auto-aggressione, in malattie autoimmuni come il lupus. Anche gli anticorpi specifici, dopo il successo avuto nella terapia contro il cancro, si usano nelle malattie autoimmuni, per eliminare in modo più efficiente le cellule che auto-agrediscono. Per la prima volta, a voce bassa e con molta umiltà, possiamo dire di avere la speranza di guarire qualche malattia autoimmune, cosa finora impossibile. Anche

la tecnologia degli anticorpi monoclonali oggi ha usi sorprendenti: per curare l'emiplegia che non risponde alle terapie tradizionali o per trattare le ipercolesterolemie che non rispondono alle statine, o perfino per un problema grave e dimenticato di salute globale, i morsi dei serpenti, che causano oltre 100mila morti all'anno tra i bambini nei Paesi poveri, con uno strascico terribile di amputazioni e morti.

C'è un'altra sfida che le sta a cuore, quella della solidarietà...

Terapie e vaccini sono inutili se non vengono utilizzati. Abbiamo parlato del vaccino contro il papilloma virus. Abbiamo un vaccino che funziona bene, estremamente sicuro, ma, a fronte di un 70% di vaccinati nelle regioni del Nord Italia, in alcune regioni del Sud abbiamo fino a 20 punti di differenza percentuale in meno nella copertura vaccinale. Senza contare la marcata disparità tra donne e uomini: le donne si vaccinano molto di più, eppure il papilloma virus non provoca solo il cancro della cervice uterina ma può colpire anche gli uomini, causando tumori della testa, del collo e dell'ano. C'è poi un grande tema di salute globale: il cancro della cervice causa 250-300mila morti all'anno, la stragrande maggioranza delle quali nell'Africa subsahariana, dove è la prima causa di morte per le giovani donne. In questo caso il tema non è la tecnologia: la grande sfida è far arrivare il vaccino a tutti. Io sono molto vicino a un'organizzazione, Medici con l'Africa-Cuamm, che, fra le altre cose, promuove la salute materno-infantile. Volentieri sostengo le loro iniziative, proprio perché tutti insieme dobbiamo vincere la grande sfida della condivisione».

© RIPRODUZIONE RISERVATA



Sopra, Alberto Mantovani. A sinistra, il professore in un laboratorio di ricerca di Humanitas

PADRE ARICE: «MA LASCIAR MORIRE È SEMPRE UNA SCONFITTA»

Regolamento e niente legge: la "via piemontese" al fine vita

«Quando qualcuno resta accanto a chi soffre e il dolore viene tenuto sotto controllo in modo adeguato, il desiderio di morire si ritira fino a scomparire. È la solitudine, prima della malattia, a uccidere». Padre Carmine Arice, padre generale della Piccola Casa della Divina Provvidenza, interviene nel dibattito sul fine vita in Piemonte, dopo la circolare della Direzione Sanità della Regione alle aziende sanitarie. Oggi, in coda alla conferenza dei capigruppo in Consiglio regionale, ci sarà un primo confronto che potrebbe delineare tempi e modalità per la discussione in Aula. Ribadito più volte che non si vuole arrivare a una legge regionale, si parla di un ulteriore regolamento o di direttive regionali conformi alla sentenza della Corte Costituzionale. L'esperienza da due anni

nell'hospice di Chieri, nella casa in cui morì san Giuseppe Benedetto Cottolengo nel 1842, dimostra che quando c'è «una presenza che accompagna, le persone rifioriscono». Riferendosi al primo caso di suicidio assistito in Piemonte di pochi giorni fa, padre Arice ribadisce che quando una persona chiede la morte «è una sconfitta per tutti», come ha scritto il presidente del Centro cattolico di bioetica della Diocesi di Torino: «Non siamo riusciti a far percepire - spiega Arice - che quella vita, pur nell'estrema fragilità, era importante. Serve un'umile riflessione da parte di tutti. Nella discussione pubblica mi impressiona vedere l'insistenza sul fare in fretta, mentre è disattesa la richiesta di vicinanza di tante persone che hanno bisogno e vivono aspettando esami medici o rinunciando alle cure». Di qui l'invito a un confronto vigile e consapevole e alla tutela rigorosa dell'obiezione di coscienza per i medici e le strutture: «Imporre percorsi non condivisi a realtà convenzionate come la nostra sarebbe un paradosso e soprattutto una vera ingiustizia». (Danilo Poggio)

ENRICO NEGROTTI

LA RICERCA DI NEUROMED

Cibi ultraprocessati? Un'insidia per la salute

Dopo una diagnosi di tumore, un elevato consumo di alimenti ultraprocessati può aumentare la mortalità. È l'esito di uno studio epidemiologico realizzato presso l'Ircs Neuromed di Pozzilli (Isernia), con il sostegno di Fondazione Airc per la ricerca sul cancro, e pubblicata sulla rivista scientifica *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, dell'Associazione americana per la ricerca sul cancro. La ricerca è uno dei tanti frutti del Progetto molisani, lanciato nel 2005, che ha coinvolto circa 25mila cittadini del Molise per registrarne le caratteristiche genetiche e le condizioni ambientali e condurre numerosi studi epidemiologici, che dopo 20 anni stanno portando importanti risultati: «Abbiamo pubblicato oltre 200 lavori - conferma Licia Iacoviello, responsabile dell'Unità di Epidemiologia e

prevenzione di Neuromed e docente di Igiene alla Libera Università Mediterranea di Casamassima (Bari) -, che mostrano il valore di questo progetto per studiare l'epidemiologia delle malattie croniche, che fu avviato da Giovanni de Gaetano, ora presidente di Neuromed». Lo studio è stato realizzato su 802 persone (476 donne e 326 uomini) di età superiore a 35 anni che, nella popolazione compresa nel Progetto Molisani, avevano già ricevuto una diagnosi di tumore, e delle quali erano disponibili informazioni dettagliate sulla dieta. Gli alimenti ultra-processati sono stati identificati attraverso il sistema Nova, che assegna ciascun cibo a uno tra quattro gruppi in base al livello e allo scopo della lavorazione indu-

striale. Dopo un'osservazione durata quasi 15 anni è emerso che chi consumava in misura maggiore alimenti ultraprocessati aveva un rischio relativo di mortalità per tutte le cause superiori del 48% e un rischio relativo di mortalità per cancro superiore del 59% rispetto a chi ne limitava l'assunzione. Risultati rilevati dopo la correzione di fattori come variabili demografiche, fumo,



Licia Iacoviello

obesità, attività fisica e altre malattie, tipo di tumore e qualità dell'alimentazione in base all'aderenza alla dieta mediterranea. Spiega la prima autrice dell'articolo, Marialaura Bonaccio: «Le sostanze utilizzate nei processi industriali possono interferire con i meccanismi metabolici, alterare il microbiota intestinale e favorire l'infiammazione».

«Questi risultati - puntualizza

Quindici anni di osservazione delle abitudini alimentari di centinaia di malati oncologici. E una conclusione: facciamo più attenzione alle etichette di quel che mettiamo in tavola

Licia Iacoviello - suggeriscono che l'aumento dell'infiammazione e della frequenza cardiaca a riposo possano spiegare in parte il legame tra un maggiore consumo di alimenti ultraprocessati e l'aumento della mortalità. Ciò contribuisce infatti a chiarire come la lavorazione industriale degli alimenti possa incidere negativamente sugli esiti di salute nei pazienti dopo una diagnosi di cancro. Il messaggio principale per il pubblico è che il consumo complessivo di alimenti ultra-processati è molto più rilevante del singolo alimento». Come orientarsi quindi nella scelta dei cibi? «Un'indicazione pratica - chiarisce Iacoviello - viene dalla lettura delle etichette: alimenti con più di cinque ingredienti, o anche con un solo additivo alimentare,

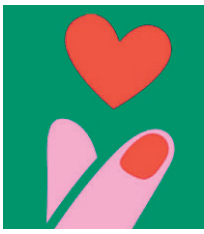
sono probabilmente ultra-processati». Un esempio dai succhi di frutta: «Se contiene 100% frutta va bene, ma se c'è il 3% di frutta e poi dolcificanti, addensanti, antiossidanti, allora è un prodotto ultra-processato. Le aziende dicono di usare le concentrazioni permesse da leggi e regolamenti dell'Unione Europea: è vero, ma vengono sempre considerati uno per uno, senza valutare cosa succede se ne mette una decina. In questo caso si accumulano, interagiscono tra loro e hanno effetti negativi sull'organismo». «Non è un attacco all'industria - precisa Iacoviello - ma una messa in guardia su certa esasperazione nell'alimentazione. Tanti processi industriali sono ottimali: la sterilizzazione del latte Uht ha permesso di vincere la brucellosi e la tubercolosi. Vuole essere un invito a correggere i processi produttivi, come è stato fatto con olio di palma o margarine».

© RIPRODUZIONE RISERVATA

Il 25 febbraio la Commissione decide ABORTO, UN DIRITTO? BRUXELLES ALL'ESAME SULLA VITA UMANA

FRANCESCO OGNIBENE

Di motivi per accantonare la petizione europea per estendere il ricorso all'aborto nei Paesi Ue «My Voice My Choice» la Commissione ne ha svariati: le regole sull'aborto sono di competenza nazionale; le diversità di approccio alla questione sono una ricchezza e non un problema da "normalizzare"; l'Europa non ha tra le sue competenze politiche l'organizzazione degli aborti; il pagamento dei viaggi tra Paesi Ue di donne che cercano legislazioni più permissive di quelle vigenti a casa loro, come chiesto dai proponenti della petizione, non può rientrare nei bilanci comunitari. Eccetera. Bisogna vedere però se Bruxelles se la sentirà di dire un no magari diplomatico ma definitivo quando il 25 febbraio arriverà sul tavolo della sua settimanale plenaria l'assai scottante pratica della "Ice" (Iniziativa di cittadini europei) «per un aborto sicuro e accessibile in Europa». I 27 commissari (per l'Italia Raffaele Fitto, esponente di Fratelli d'Italia) dovranno decidere



Il logo della petizione

il destino politico della proposta sottoscritta da 1,2 milioni di cittadini e adottata il 17 dicembre dal Parlamento europeo con una risoluzione (non vin-

colante) che ha raccolto 358 voti favorevoli, 202 contrari e 79 astensioni dopo un aspro confronto fuori e dentro l'Aula.

A pesare ora nel giudizio della Commissione, oltre al voto trasversale di Strasburgo (che esprime la maggioranza alla guida della Ue), il conformismo culturale che sui temi etici ha spesso orientato le decisioni europee: da anni è abituale leggere nei testi adottati dalle diverse istituzioni l'affermazione che "l'aborto è un diritto", come si sente dire in più Paesi, e come lo stesso Europarlamento nel voto sulla Ice pro-abortion ha chiesto sia scolpito nella Carta dei diritti fondamentali dell'Unione. Avranno il coraggio, i commissari, di sottrarsi alla dottrina iperlibertaria che ha ormai pervaso anche i più reconditi corridoi comunitari?

Di certo nella composita maggioranza che ha in mano le redini di Bruxelles (popolari, socialisti, liberali, conservatori) le posizioni sull'aborto sono assai diversificate, se non proprio opposte. C'è dunque da chiedersi se prevarrà la "ragion di Stato" (un compromesso necessariamente al ribasso che non respinge My Voice My Choice ma nemmeno dispone di darle applicazione pratica) oppure il riconoscimento di un'insanabile differenza di approcci, che porterebbe l'Ice abortista nel vicolo cieco dove già nel 2014 fu relegata l'opposta Ice "One of Us" per il riconoscimento della dignità dell'embrione umano, che malgrado si fosse presentata davanti alla Commissione con un pacchetto di oltre un milione e 700mila firme venne irrimediabilmente respinta.

La domanda centrale - lo sappiamo - è chiara: nell'Europa nata dal sogno di spegnere ogni futura violenza sulla vita nel nome del rispetto della persona umana può davvero trovare spazio il "diritto di aborto"? Per far riflettere i commissari è stata lanciata una contro-petizione che si può firmare online all'indirizzo No-abortiontourism.uue.

© RIPRODUZIONE RISERVATA