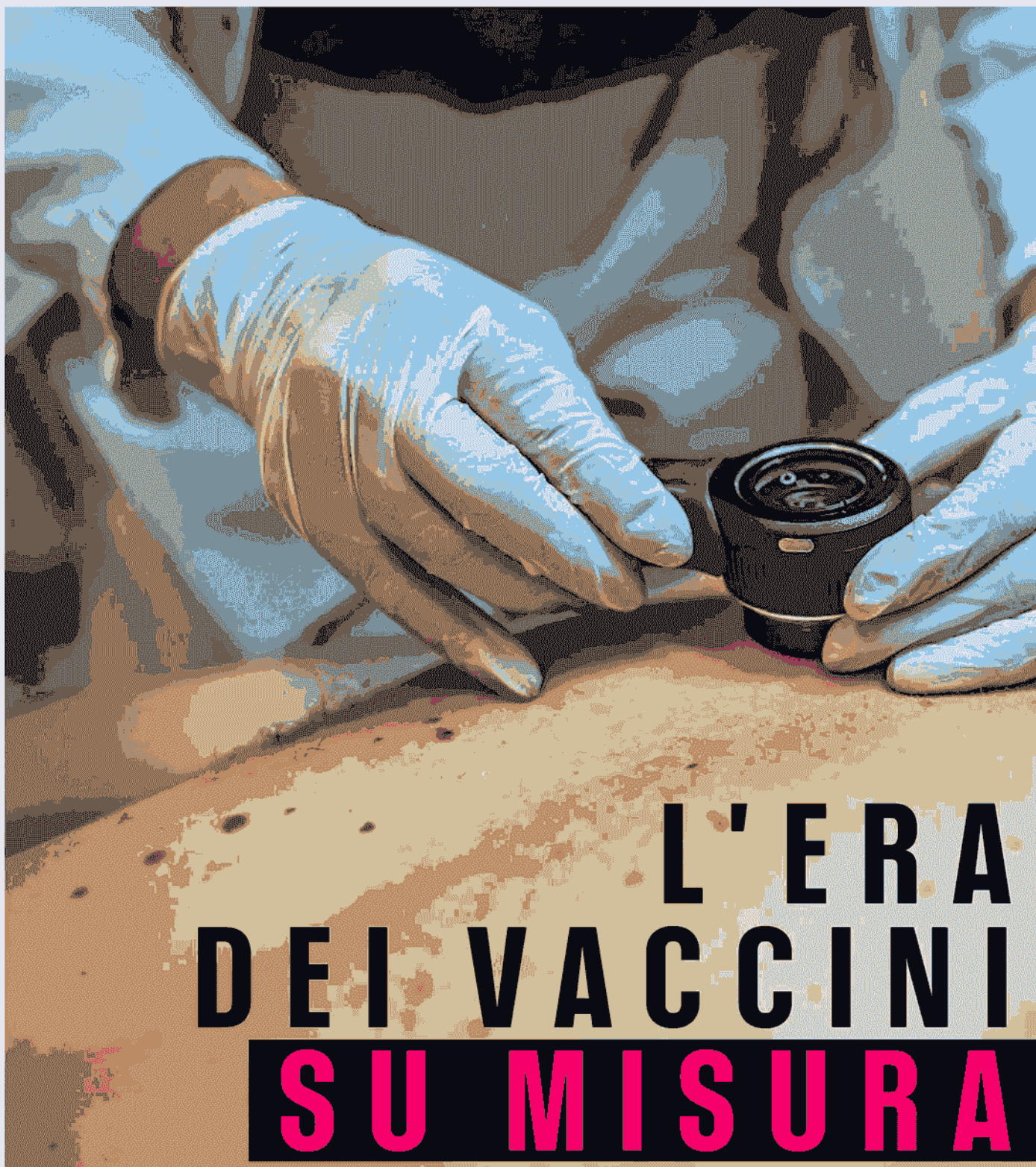


Interventi mirati Una visita dermatologica approfondita fa emergere eventuali anomalie della pelle e dei nei.



L'ERA DEI VACCINI SU MISURA

Dopo anni di tentativi andati a vuoto, **il nuovo antidoto personalizzato a mRNA**

promette non solo di guarire il melanoma, ma di aggredire anche i difficili tumori di vescica,

rene e polmone. Con un percorso di cura personalizzato.



Peso: 48-97%, 49-30%, 50-91%, 51-98%

di Maddalena Bonaccorso

Abbiamo provato a curare il cancro con un vaccino molto prima che l'mRNA diventasse la parola magica della medicina. E abbiamo fallito. Per decenni i vaccini terapeutici hanno promesso di insegnare al sistema immunitario a riconoscere il tumore e a sconfiggerlo, ma hanno incontrato una lunga serie di fallimenti clinici, perché il cancro si è dimostrato un avversario formidabile: cambia identità, si nasconde, spegne le nostre difese. Oggi qualcosa sembra essere cambiato, perché per la prima volta nella storia un vaccino personalizzato a mRNA, denominato Intismeran e costruito da Moderna su misura per ogni singolo paziente, ha dimostrato di essere efficace in uno studio di fase III.

Più di due anni fa, nelle stanze degli ospedali di 26 Paesi del mondo, 1.137 pazienti con melanoma ad alto rischio e già operati hanno accettato di sperimentare una terapia "sartoriale" per cercare di evitare metastasi e recidive. «L'allestimento del vaccino parte dal tumore asportato chirurgicamente: il suo Dna viene sequenziato per individuare le mutazioni specifiche di ogni singolo melanoma, i cosiddetti neoantigeni che caratterizzano il profilo genetico del tumore», dice a *Panorama* Giuseppe Curigliano, ordinario di oncologia medica dell'Università di Milano e vice direttore scientifico dell'Ieo. «Successivamente, un algoritmo bioinformatico identifica quelli più adatti a stimolare il sistema immunitario e costruisce per ciascun paziente un vaccino a mRNA su misura, capace di codificare fino a 34 antigeni. L'obiettivo è educare il sistema immunitario a riconoscere questi bersagli espressi su eventuali cellule micrometastatiche e ad eliminarle, riducendo il rischio che il tumore si ripresenti».

I risultati dello studio INTerpath.001 di cui oggi tutto il mondo parla hanno raggiunto entrambi gli obiettivi, la sopravvivenza libera da recidiva e quella libera da metastasi. Ma perché denominiamo vaccino qualcosa che non previene la malattia, ma la cura? «Vaccino è qualsiasi cosa sia in grado di attivare una risposta immunitaria diretta contro un determinato ber-

saglio», spiega Maria Rescigno, ordinaria di patologia generale di Humanitas University. «Esistono quelli preventivi e quelli terapeutici. Qui si tratta di un vaccino terapeutico che serve per una sorta di "sterilizzazione" del paziente, cercare di impedire che quelle cellule possano dare origine a recidiva o a metastasi. Ma dobbiamo distinguere anche tra vaccini terapeutici personalizzati e universali, cioè già pronti per essere utilizzati in tutti i malati con una stessa patologia».

Per ora la trasferibilità dell'approccio a tutta la popolazione è una questione complessa. «Nel caso di Intismeran la preparazione richiede circa sei settimane. Può quindi funzionare molto bene nel paziente che ha appena subito un intervento chirurgico ed è libero da malattia visibile. Ma per un utilizzo più ampio dobbiamo ridurre questi tempi e rendere la tecnologia più facilmente accessibile», conclude Rescigno.

La sperimentazione internazionale che ha condotto a questi risultati ha anche un cuore italiano. E porta con sé uno dei paradossi più affascinanti e terribili della ricerca clinica: per sapere se una cura funziona, chi la somministra deve accettare di non sapere se la sta utilizzando davvero. Paolo Ascierto, ordinario di oncologia all'Università Federico II di Napoli e uno dei massimi esperti mondiali di melanoma, questo paradosso lo ha vissuto in prima persona: nel gennaio 2024 ha "arruolato" il primo paziente italiano a partecipare al trial. Davanti a lui c'era una terapia potenzialmente capace di aprire una strada nuova nella lotta al cancro. Ma anche una domanda: in quella siringa c'era davvero il vaccino o il placebo? «INTerpath-001 è uno studio randomizzato e in doppio cieco, quindi né il paziente né i medici sanno se stanno somministrando (e quindi ricevendo) il vaccino a mRNA oppure il placebo», dice Ascierto a *Panorama*. «Questo ovviamente vale per tutti i partecipanti allo studio. Ovvio che come medico vorresti sapere subito che cosa hai somministrato al tuo paziente, ma come ricercatore sai che non devi saperlo, perché proprio quel rigore permetterà domani di stabilire con certezza se la terapia funziona davvero. È stato comunque un momento emozionante, perché significava portare in Italia una sperimentazione che oggi sappiamo

aver dato un risultato positivo».

Intismeran non viene somministrato da solo, ma con l'anticorpo monoclonale pembrolizumab. «Il vaccino mostra al sistema immunitario chi deve colpire, come se gli consegnassimo le fotografie segnaletiche del nemico, aiutandolo a riconoscerlo in maniera più precisa e a sviluppare linfociti T mirati», continua Ascierto. «Nello stesso tempo pembrolizumab toglie uno dei freni che il tumore utilizza per impedirgli di farlo. È la forza della combinazione: da una parte rendiamo il tumore più facilmente riconoscibile, dall'altra restituiamo al sistema immunitario la possibilità di attaccarlo. Cerchiamo anche di creare una memoria immunologica, affinché quelle "fotografie" rimangano nel tempo e il sistema possa eliminare eventuali cellule tumorali che dovesse ricomparire». Il professore, appassionato di moto, non rinuncia a una metafora da rider. «La sfida di oggi non è solo rendere il sistema immunitario più potente, ma più preciso. Se l'immunoterapia toglie i freni, il vaccino gli indica con maggiore precisione dove andare e che cosa colpire. Non abbiamo bisogno soltanto di un motore più potente, ma anche di freni, di un buon manubrio e soprattutto di sapere dove vogliamo arrivare».

I dati numerici completi del trial saranno resi noti a fine ottobre, durante il congresso ESMO di Madrid: per il momento è stato comunicato solo che gli obiettivi principali sono stati raggiunti. Sappiamo però che nella precedente fase II il vaccino aveva ridotto del 49% il rischio di recidiva o morte e del 59% quello di metastasi a distanza.

Su eventuali effetti avversi, gli scienziati tranquillizzano. «Gli immunoterapici vengono utilizzati ormai da più di quindici anni e sappiamo che sono terapie sicure», continua Curigliano. «Certo, possono provocare effetti collaterali legati all'attivazione eccessiva del sistema immunitario e quindi eventi



avversi da "fuoco amico". Per esempio tiroiditi, reazioni cutanee e polmoniti; più raramente miocarditi. Tutte problematiche gestibili e nella maggior parte dei casi reversibili. Anche per i vaccini terapeutici bisognerà valutare con attenzione i dati di sicurezza, ma non partiamo da una tecnologia sconosciuta: abbiamo una lunga esperienza con questo tipo di terapie».

Oltre al trial su melanoma, sono in corso studi sui tumori a vescica, rene e polmone. Ma non di solo mRNA vivranno i vaccini del futuro: la ricerca si concentra pure su altre modalità di riconoscimento dei bersagli, anche per rendere queste strategie potenzialmente universali. Questo porterebbe a un crollo dei costi di ricerca e di produzione

e quindi a maggiore sostenibilità delle terapie. «La cellula tumorale è sempre molto stressata, perché deve convivere con un numero elevatissimo di mutazioni», continua Rescigno. «Questo stress fa sì che esponga sulla propria superficie delle "bandierine" particolari, molecole che sono caratteristiche proprio dello stato di stress. Noi stiamo cercando, con i fondi del 5 per mille di AIRC, di identificare questi segnali per poter costruire un vaccino peptidico (che usa piccoli frammenti di proteine del tumore) per insegnare al sistema immunitario a riconoscere e attaccare le cellule tumorali. Il vaccino è già stato prodotto e siamo in attesa dell'autorizzazione alla sperimentazione clinica. Sarà una fase 1, quindi una prima sperimentazione sull'uomo, soprattutto

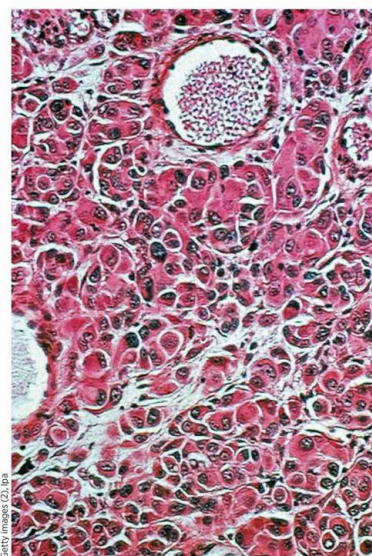
per valutarne la tollerabilità e ottenere i primi dati di efficacia».

Dopo decenni in cui il tumore è stato raccontato come un nemico invisibile e inesorabile, la medicina prova a trasformare quella stessa invisibilità in un bersaglio. Come scriveva Susan Sontag nel lontano 1977, il cancro forse resterà ancora «la malattia che non bussa prima di entrare». Ma adesso la sfida è fare in modo che, dopo essere riusciti a cacciarlo fuori dalla porta principale con le armi che già possediamo, si possa insegnare sempre meglio al sistema immunitario come riconoscerlo quando prova a tornare. Per impedirgli di farci, di nuovo, del male. ■

© RIPRODUZIONE RISERVATA

Ricerca congiunta Moderna - con il colosso del pharma Merck - ha portato avanti la sperimentazione del vaccino contro il melanoma (foto a destra): nel giorno in cui è stata resa nota la notizia l'azione di Moderna ha fatto +160%, Merck +11%.

moderna



Getty Images (2), Iba



Il nuovo vaccino mostra al sistema immunitario cosa deve colpire e sviluppa linfociti T mirati

Paolo Ascierto, ordinario di oncologia all'Università Federico II di Napoli

