

VACCINI

La prossima generazione di vaccini antitumorali a tecnologia mRNA

Un futuro promettente

Il 7 aprile scorso il quotidiano britannico *The Guardian* ha pubblicato con grande rilievo la notizia che entro il 2030 i vaccini terapeutici a mRNA usciranno dalla fase di sperimentazione e potranno essere utilizzati a pieno titolo nella terapia del cancro.

Si sta studiando anche come allargare il ventaglio dei loro obiettivi oltre i tumori inglobando altre malattie come quelle cardiovascolari, le malattie autoimmuni e molte patologie rare. “È una rivoluzione che cambierà il mondo, più della scoperta degli antibiotici”



CARLO SBIROLI
Past president Aogoi

QUANDO SI PARLA DI VACCINI, di solito si fa riferimento a dispositivi in grado di prevenire lo sviluppo di molte malattie infettive in persone sane. I vaccini terapeutici anti-cancro, invece, sono progettati per curare soggetti già malati di tumore. È un campo della medicina sul quale si lavora da diversi anni. Un settore spesso penalizzato da insuccessi, ma che negli ultimi tempi ha conosciuto una incredibile accelerazione, grazie al maggior impegno posto nello studio della tecnologia basata sull'RNA messaggero (mRNA) per la preparazione di vaccini utilizzati nella pandemia da Covid-19: si ritiene che nei circa due anni di pandemia si siano ottenuti in questo settore gli stessi progressi che di solito si ottengono in circa 10-15 anni. Questo maggior impegno “ha permesso ai biologi dei tumori di imparare molto sul sistema immunitario, soprattutto sul modo in cui questo riconosce e distrugge i tumori”, spiega l'immunologo cellulare Stephen Schoenberger del La Jolla Institute for Immunology di San Diego (California). “Le innovazioni tecnologiche hanno anche consentito di osservare più da vicino le cellule tumorali e le loro anomalie genetiche, che sono di fondamentale importanza nel progettare vaccini pensati per target molto specifici”.

NEGLI ULTIMI ANNI le case produttrici di vaccini (come Moderna, Pfizer e BioNTech) si sono avvalse sempre più della tecnologia mRNA per creare sia vaccini antivirali (ad esempio, il vaccino anti-Covid), che quelli anti-cancro. Ambedue questi vaccini funzionano con gli stessi principi e i medesimi meccanismi: insegnano al sistema immunitario del ricevente a riconoscere il bersaglio da identificare, e quindi distruggerlo. In particolare, nel caso di un vaccino di tipo preventivo (ad esempio, anti-Covid), il vaccino istruisce il nostro organismo a produrre una proteina simile a quella dell'agente patogeno (virus Sars-Cov-2). Questo permette di attivare il sistema immunitario tutte le volte che un microrganismo, per cui è stato creato il vaccino, penetra nel corpo umano, e quindi lo elimina. Allo stesso modo, i vaccini antitumorali a mRNA insegnano al sistema immunitario

quali sono le particolarità antigeniche di una cellula tumorale, così da poterla individuare in modo preciso e distruggerla. Più precisamente, questi vaccini sfruttano la presenza di nuove proteine – *neoantigeni* – che si trovano sulla superficie delle cellule del cancro: sono generate da mutazioni che subisce il DNA o l'RNA durante la formazione del tumore. Proprio per queste diversità, indotte dalle mutazioni, i neoantigeni diventano facilmente riconoscibili come proteine estranee (*no self*) dal sistema immunitario. In questo modo si attiva una precisa risposta immunitaria contro le cellule che contengono questo tipo di proteine.

I VACCINI TERAPEUTICI a mRNA utilizzano questo meccanismo per attivare e ampliare la risposta del sistema immunitario, in modo che possa più facilmente riconoscere e distruggere le cellule tumorali. Questo avviene attraverso la creazione di una *mRNA sintetica* (vedi tabella), prodotto in laboratorio, utilizzando tecniche di sintesi chimica. In particolare, i biologi sintetici identificano anzitutto i neoantigeni specifici del tumore del paziente con una sofisticata tecnologia di sequenziamento del DNA o dell'RNA. Sulla base dei dati, così ottenuti, viene progettato un mRNA artificiale, che codifica per un neoantigene specifico, personalizzato, come quello presente sulla superficie del tumore del paziente, con lo scopo di attivare e ampliare la risposta del sistema immunitario contro le cellule tumorali contenenti quel determinato neoantigene. Una volta sintetizzato, l'RNA viene inglobato in nanoparticelle a base di lipidi, che lo proteggono dalla degradazione durante il trasferimento alla cellula tumorale e, nello stesso tempo, funzionano da “cavallo di Troia” per la consegna di mRNA all'interno della cellula cancerosa. In questo modo, il sistema immunitario del paziente viene esposto al neoantigene specifico del tumore, e quindi attivato. Si realizza così un trattamento altamente mirato, personalizzato per ciascun paziente, aumentando in questo modo la sua efficacia.



LA MAGGIOR PARTE DEI BIOLOGI ONCOLOGI è d'accordo sul fatto che, una volta messo a punto, il vaccino antitumorale a mRNA offrirà molti vantaggi rispetto alle altre terapie per il cancro. Oltre a presentarsi come “vaccino ad personam”, sarà un medicamento certamente sicuro, perché conterrà solo l'mRNA sintetico, per cui non potrà provocare o diffondere un'infezione e né potrà determinare un rischio genetico. Sarà meno invasivo: la somministrazione potrà essere effettuata con una semplice iniezione. Sarà facilmente tollerato e verrà rapidamente degradato dopo l'uso. Inoltre, come è stato già sperimentato durante la pandemia per Covid-19, anche il vaccino terapeutico a mRNA potrà essere prodotto in grandi quantità. Infine, va tenuto presente che questi vaccini stanno mostrando una bassa percentuale di effetti collaterali e, nonostante il costo relativamente elevato della sintesi dell'RNA, sono più economici rispetto alle altre terapie, come CAR-T e i vaccini basati su cellule dendritiche. Le terapie con vaccini antitumorali a mRNA sono in fase di sperimentazione clinica per diversi tipi di tumori solidi, tra cui melanoma, tumore della vescica, tumore del colon-retto, cancro del polmone, della prostata e il neuroblastoma. Solo pochi di questi studi sono stati approvati per essere utilizzati regolarmente in alcune forme di cancro, ma restano ancora da affrontare molti problemi di affidabilità e di produzione. Comunque, i primi risultati sono molto incoraggianti, anche se sono necessari ulteriori studi clinici per valutare su larga scala l'efficacia e la sicurezza a lungo termine. In campo ginecologico, il cancro che più si presta a un trattamento con vaccino a mRNA è quello della cervice uterina perché, insieme ai



Tamara Minko,
farmacologa al Rutgers
Cancer Institute del New
Jersey (USA)

Stephen Schoenberger
La Jolla Institute for
Immunology di San Diego
(California)



TABELLA
Come vengono creati
i vaccini anti-cancro
a tecnologia mRNA

| FASE | DESCRIZIONE |
|-------------------------------------|--|
| Biopsia | Una piccola quantità di tessuto tumorale viene prelevata dal paziente tramite biopsia |
| Sequenziamento del DNA del tumore | Il DNA del tessuto tumorale viene sequenziato per identificare le specifiche mutazioni presenti nelle cellule del cancro biopsiato |
| Selezione del neoantigene | Vengono identificati i neoantigeni specifici presenti sulle cellule tumorali e vengono scelti quelli da includere nel vaccino |
| Sintesi di mRNA | In laboratorio viene sintetizzato l'mRNA sintetico, contenente le istruzioni per la produzione di una proteina specifica del neoantigene |
| Somministrazione del vaccino | L'mRNA sintetico viene somministrato al paziente tramite iniezione |
| Produzione di proteina bersaglio | Le cellule del paziente leggono l'mRNA e producono la proteina bersaglio (neoantigene specifico del tumore) |
| Attivazione del sistema immunitario | Il sistema immunitario del paziente riconosce il neoantigene come estraneo e inizia a produrre cellule immunitarie specifiche per attaccare le cellule tumorali che esprimono il neoantigene |
| Distruzione delle cellule tumorali | Le cellule tumorali, che esprimono il neoantigene specifico vengono distrutte dal sistema immunitario, riducendo il tumore e rallentando la progressione del cancro |

tumori testa-collo, sono causati perlopiù da infezioni da HPV. Anche se esistono vaccini preventivi, spesso la malattia diventa resistente ai trattamenti e le opzioni di cura a lungo termine si riducono. La ricerca ha dimostrato che le pazienti con maggiore presenza di linfociti T nella massa tumorale hanno una prognosi migliore. I vaccini a mRNA mirano a stimolare la produzione di queste cellule del sistema immunitario per riconoscere e combattere il tumore.

In letteratura si rintracciano pochi studi sul trattamento del cancro ovarico con i vaccini a mRNA. In una recente revisione sulle terapie da utilizzare nelle diverse forme di questo tumore, pubblicata nel gennaio scorso su *Pharmaceutical Research*, Tamara Minko, farmacologa al Rutgers Cancer Institute del New Jersey (USA), scrive: “negli Stati Uniti all'ottobre del 2022, sono stati registrati più di 100 studi clinici sui vaccini contro il cancro ovarico. Ma solo 22 di questi sono attualmente attivi e stanno reclutando pazienti. E di questi ultimi, solo 2 utilizzano vaccini a tecnologia mRNA”. Questo per dire che gli studi sull'utilizzo dei vaccini a mRNA nel cancro ovarico sono scarsi e sono ancora in fase di studio.

MA LA NOTIZIA CHE HA DATO UNA VERA SCOSSA di entusiasmo a questo settore è “l'evidenza dimostrata” che questa ricerca sui vaccini a mRNA sta andando ben oltre il cancro. Nella sua intervista al *Guardian* Paul Burton, direttore medico dell'azienda farmaceutica Moderna, ha precisato: “Negli ultimi mesi abbiamo imparato che i vaccini a tecnologia mRNA sono utili non solo per le malattie infettive, come il Covid, o in forma terapeutica per diversi tipi di cancro, ma l'evidenza

“
“
Gli studi sull'utilizzo
dei vaccini a mRNA
nel cancro ovarico
sono scarsi e sono
ancora in fase di
studio

ora dimostra che l'mRNA può essere applicato a tutti i tipi di aree patologiche. Abbiamo studi in molte altre aree cliniche, come malattie infettive, malattie cardiovascolari, malattie autoimmuni, malattie rare, genetiche, e tutte queste ricerche hanno mostrato grandi promesse”. Per esempio, esistono 6.000 malattie genetiche che presentano una mutazione del DNA che determina una copia difettosa dell'mRNA, che a sua volta produce una copia imperfetta di una proteina che provoca infine una malattia. È evidente che in questi casi i vaccini a mRNA permetteranno di introdurre dall'esterno un mRNA sintetico, prodotto in laboratorio e quindi privo della mutazione dannosa, in sostituzione dell'mRNA mutato. Per quanto riguarda poi le malattie cardiovascolari, sono state identificate alcune potenzialità di applicazione di questi vaccini terapeutici che si basano non solo sull'attivazione del sistema immunitario, ma anche sulla capacità di fornire istruzioni alle cellule per produrre specifiche molecole. Ad esempio, Moderna sta lavorando su un vaccino che fornisce una molecola chiamata VEG-A, utile per ricostruire i vasi sanguigni cardiaci nei pazienti che hanno subito un infarto. Questa molecola è un fattore di crescita che stimola lo sviluppo di nuovi vasi sanguigni e aiuta a riparare i danni causati dall'infarto. Questa tecnologia è ancora in fase di sviluppo, ma i risultati sono promettenti. Anche le malattie autoimmuni potranno beneficiare ampiamente dei vaccini a mRNA. Infatti potranno essere utilizzati per insegnare alle cellule del sistema immunitario a non attaccare il proprio corpo, ma solo i patogeni esterni. Questo potrebbe essere utile in terapie come l'artrite reumatoide, la sclerosi multipla e il lupus eritema-

toso. In definitiva, i vaccini a tecnologia mRNA rappresentano una nuova frontiera in medicina. Saranno i nuovi strumenti che ci permetteranno di superare i limiti delle attuali terapie con farmaci tradizionali, soprattutto in campo oncologico.

CERTO, CI SONO ANCORA DIFFICOLTÀ nel produrre questi vaccini. Difficoltà causate non solo dalla loro progettazione complicata, ma anche dal fatto che restano ancora da affrontare problemi di sicurezza e di produzione. Ma se è vero quello che ha dichiarato Paul Burton, direttore medico di Moderna, e se saranno confermati nelle successive fasi di sperimentazione i primi risultati positivi dei trattamenti con vaccini a tecnologia mRNA, allora si potrebbe veramente pensare che in un futuro prossimo, abbastanza vicino, potrebbero essere risolte molte delle patologie che oggi non riusciamo a dominare. Se si dovesse realizzare questa “enorme promessa”, allora si potrebbe immaginare di poter vivere in un mondo migliore da abitare, confortati dalla possibilità di controllare le pandemie, che ci colpiranno con sempre maggiore frequenza e soprattutto, oltre al cancro, si riuscirebbe a dominare molte delle malattie rare, quelle di origine genetiche e le autoimmuni: “È una rivoluzione che cambierà il mondo, più della scoperta degli antibiotici”. Sarebbe un grosso passo avanti dell'umanità.