

GIUSEPPE AMADORI (*)

L'APPROCCIO BIOLOGICO ALLA TERAPIA DEL CANCRO

L'ipotesi di una partecipazione del sistema immunitario nel controllo della crescita tumorale fu dapprima avanzata da Paul Ehrlich il quale già nel 1908, nel corso di una celebre lettura all'Università di Amsterdam affermava: «sono convinto che cellule aberranti compaiono molto frequentemente durante lo sviluppo fetale e neonatale, ma fortunatamente nella maggior parte dei casi non si possono sviluppare grazie al sistema immunitario. Se non esistesse questo meccanismo di autoprotezione, comparirebbero tumori con frequenza elevatissima» (1).

Questo postulato era basato su due ordini di osservazioni:

a) la crescita incontrollata di cellule tumorali maligne ed il rapido ritmo di proliferazione sottintendono la sottrazione ai normali meccanismi regolatori della moltiplicazione e differenziazione cellulare;

b) al diverso comportamento biologico deve corrispondere diversa struttura biochimica delle membrane cellulari e quindi, potenzialmente, ed in determinate occasioni, esse potrebbero essere eliminate, o quanto meno contrastate nella crescita, dall'apparato immunitario dell'ospite, come sarebbe dimostrato dalle non rare osservazioni di regressioni spontanee di neoplasie maligne, in particolare quando il tumore sia infiltrato da cellule immunocompetenti.

Il sistema immunitario dei mammiferi, unici tra i vertebrati ad essere soggetti a tumori, è in grado di eliminare cellule riconosciute come estranee o attraverso la produzione di anticorpi specifici, o tramite l'espansione e l'azione di cloni di linfociti T «killer» sensibilizzati, o per effetto

(*) Professore Associato di Ematologia dell'Università di Padova.

(1) EHRLICH P.: *Über den jetzigen Stand der Karzinomforschung*. Nederl. Tijdschr. V. Geneesk, Vol. I, N. 5, 1909.

citotossico di altri linfociti verso cellule ricoperte da anticorpi (ADCC = antibody dependent cellular cytotoxicity), o di linfociti naturalmente citotossici verso cellule diverse (linfociti NK = natural killers); esistono inoltre alcuni fattori solubili, secreti da certe popolazioni linfocitarie e da macrofagi, dotati di definita azione lesiva nei confronti di cellule neoplastiche. Di questi, l'interferone, le interleuchine ed altri sono in grado di modulare l'azione linfocitaria in maniera determinante.

Nel 1970 Burnet ⁽²⁾ pubblicò la nota teoria della sorveglianza immunologica, che altro non è che l'elaborazione logica della predizione di Ehrlich. Essa si basa sull'ipotesi che ogni cellula tumorale possenga sulla superficie dei neoantigeni che, se presenti in quantità sufficiente, sono in grado di evocare una risposta immune cellulo-mediata capace di distruggerla, in modo analogo a quanto avviene nel rigetto dei trapianti. Conseguentemente si dovrebbe ammettere che molte neoplasie abortiscono all'esordio per effetto dell'immunità e che quest'ultima svolge un ruolo anche in fase di tumore clinicamente manifesto. La teoria di Burnet suscitò notevole interesse e favorì una gran mole di ricerche volte a chiarire i rapporti tra neoplasie ed apparato immunologico ⁽³⁾, le quali però negarono sostanzialmente la validità del concetto di «sorveglianza immunologica», in quanto non fu confermata l'esistenza di antigeni tumore-specifici; quelli precedentemente ritenuti tali sono in realtà strutture presenti anche in cellule normali, semmai rappresentate con maggiore densità su cellule tumorali.

Poiché da molti, ed anche dal nostro gruppo, furono osservate in corso di neoplasie varie menomazioni funzionali dell'immunità cellulo-mediata ⁽⁴⁾, si sostenne inizialmente l'opportunità di terapie adjuvanti con derivati batterici, in grado di stimolare specificamente l'apparato immunitario, talvolta con risultati clinici promettenti. Il successivo sviluppo dell'immunologia di base chiarì da un lato molti dei meccanismi di azione antitumorale dei linfociti, anticorpi e fattori solubili, e dall'altro rese disponibili in quantità illimitate immunoglobuline monoclonali, interferoni, interleuchine e fattori di necrosi tumorale in modo da rendere possibili sperimentazioni terapeutiche attualmente ancora in fase di valutazione ma indubbiamente di enorme interesse pratico e concettuale.

⁽²⁾ HARRIS J. E., SINKOVICS J. G.: *The immunology of malignant disease*. P. 44, 2ª Edition, C. V. Mosby Copany, Saint Louis, 1976.

⁽³⁾ BURNET M.: *Immunological surveillance*. Oxford, Pergamon Press, 1970.

⁽⁴⁾ ANCONA E., AMADORI G., NINFO V. et al.: *Studio sulla reattività linfocitaria nei pazienti affetti da carcinoma esofageo*. Min. Med. 1979; 70: 2311-2320.

GLI ANTICORPI MONOCLONALI IN ONCOLOGIA

Gli anticorpi monoclonali, ottenuti da ibridomi murini secondo la tecnica di Köhler e Milstein ⁽⁵⁾ (per la tecnologia degli anticorpi monoclonali vedi anche: Atti dell'Accademia Roveretana degli Agiati, a. 235, S. VI, v. 25 (B), pp. 152-153) hanno il vantaggio di specificità definita e costante e di disponibilità illimitata. Sebbene, come già accennato, non esistano antigeni specifici per le neoplasie ma piuttosto maggiore densità di determinate molecole su superfici di cellule degenerate rispetto a cellule normali, si sta attualmente valutando il potenziale terapeutico di immunoglobuline monoclonali reagenti con antigeni associati a molte neoplasie, quali carcinomi mammari, adenocarcinomi del colon, melanomi, sarcomi osteogenici, carcinomi polmonari, leucemie linfatiche e linfomi. Come corollario a quanto sopra esposto, emergono due caratteristiche svantaggiose degli anticorpi monoclonali murini, che ne limitano l'uso terapeutico:

a) trattandosi di proteine eterologhe, dopo ripetute somministrazioni stimoleranno la risposta anticorpale del soggetto ricevente e di conseguenza verranno annullati;

b) reagiscono anche con superfici di cellule normali, causando effetti indesiderati anche importanti, quali citopenie ematologiche.

L'uso ripetuto, inoltre, accelera un fenomeno che a livello di tumore avviene normalmente in tempi lunghi, cioè la cosiddetta «modulazione antigenica», o variazione degli antigeni verso i quali l'anticorpo monoclonale era diretto.

È noto che il semplice legame di un anticorpo monoclonale con una cellula non causa distruzione della stessa se non viene contemporaneamente coinvolto il complemento che, attraverso una serie di reazioni a cascata, genera molecole con definita azione litica. Gli anticorpi monoclonali murini hanno scarsa capacità di legare ed attivare il complemento talché, pur avendo raggiunto la cellula bersaglio, non sempre sono in grado di distruggerla. Allo scopo di aggirare tale difficoltà, sono stati escogitati vari artifici, basati sul presupposto che l'anticorpo possa fungere come «vettore mirato» per il trasporto di sostanze tossiche per il tumore.

È infatti possibile coniugare la molecola immunoglobulinica con farmaci antiblastici quali vindesina, doxorubicina o methotrexate, otte-

⁽⁵⁾ KÖHLER G., MILSTEIN C.: *Continued cultures of fuses cells secreting antibody of predefined specificity*. Nature 1975; 256: 495-497.

nendo elevate concentrazioni farmacologiche a livello di neoplasia ⁽⁶⁾. Ad un simile approccio si può correttamente ricorrere previa dimostrazione della specificità dell'anticorpo stesso coniugandolo, ad esempio, con isotopi quali ¹³¹I o ¹¹¹In ed eseguendo scansioni con la gamma-camera sulla superficie corporea. Questa tecnica è di notevole utilità per la dimostrazione di metastasi occulte, applicata ormai ampiamente in corso di varie neoplasie ^(7, 8, 9, 10). Quantità elevate di isotopi (¹³¹I, ⁶⁷Cu, ⁹⁰Y) possono essere veicolate da anticorpi direttamente alla neoplasia ed esercitare una radioterapia mirata: è quanto si sta valutando nel melanoma, neuroblastoma e carcinoma ovarico ^(11, 12).

La maggior parte delle sperimentazioni terapeutiche con anticorpi monoclonali è stata realizzata qualche anno fa in pazienti portatori di leucemie linfoblastiche e linfomi, che mostrarono risposte chiare ma di breve durata, ad eccezione di un caso pubblicato da Miller e coll. ⁽¹³⁾ nel 1982, in remissione completa dopo oltre 4 anni di follow-up. Si tratta di un paziente trattato con anticorpi antiidiotipo, diretti cioè verso strutture della regione variabile dell'immunoglobulina (a sua volta monoclonale) presente sulla superficie delle cellule linfomatose B.

Gli anticorpi antiidiotipo sono oggetto di interessanti sperimentazioni per l'utilizzazione in terapia di varie neoplasie. Il motivo è da ricercare nel fatto che si è sempre aspirato a far seguire all'immunoterapia passiva con immunoglobuline la risposta attiva e specifica del sistema immunitario del paziente. I presupposti si basano sulla constatazione che nella regione variabile di ogni anticorpo (regione capace di legare specifi-

⁽⁶⁾ BALDWIN R. W., BYERS V. S. (eds): *Monoclonal antibodies for cancer detection and therapy*. London: Academic Press, 1985.

⁽⁷⁾ RAINSBURY R. M.: *The localisation of human breast carcinoma by radiolabeled monoclonal antibodies*. Br. J. Surg. 1984; 71: 805-812.

⁽⁸⁾ ARMITAGE N. C., PERKINS A. C., PIMM M. W. et al.: *Imaging of primary and metastatic colorectal cancer using an in-111 labeled antitumor monoclonal antibody (79IT/36)*. Nucl. Med. Comm. 1985; 6: 623-631.

⁽⁹⁾ PERKINS A. C., POWELL M. C., PIMM M. W. et al.: *Immunoscintigraphy of gynecological tumores*, in: Winkler C. et al.: *Nuclear Medicine in Clinical Oncology*. Berlin, Springer Verlag, 1986, 485-499.

⁽¹⁰⁾ LARSON S. M., CARASQUILLO J. A., KROHN K. A. et al.: *Localisation of in-111 labeled p-97 specific Fab fragments in human melanoma as a basis for radiotherapy*. J. Clin. Invest. 1983; 72: 2101-2114.

⁽¹¹⁾ EPEMETOS A. (on behalf of Hammersmith Oncology Group): *Clinical results with regional antibody-guided irradiation*. Cancer Drug Delivery 1985; 2: 233.

⁽¹²⁾ LASHFORD L., JONES D., PRITCHARD J., et al.: *Therapeutic application of radiolabelled monoclonal antibody UJ13A in children with disseminated neuroblastoma*. Cancer Drug Delivery 1985; 2: 233.

⁽¹³⁾ MILLER R. A., MALONEY D. G., WARNKE R. et al.: *Treatment of B-cell lymphoma with monoclonal anti-idiotypic antibodies*. N. Engl. J. Med. 1982; 306: 517-522.

camente un antigene tra una varietà virtualmente infinita), proprio per la sua estrema variabilità (derivante da interessantissimi meccanismi genetici, ora sufficientemente noti) possono manifestarsi strutture nuove e sconosciute per l'organismo (idiotipi) verso le quali l'apparato immunitario potrà rispondere con la sintesi di anticorpi (anticorpi anti-idiotipo). Questi ultimi reagiranno quindi con la regione variabile di un altro anticorpo, con quella struttura cioè che, per le caratteristiche della struttura terziaria, lega l'antigene, anche se non è sempre direttamente coinvolta nel processo di riconoscimento.

Gli anticorpi anti-idiotipo, la cui comparsa in corso di normali processi di immunizzazione era stata dapprima solo supposta, furono effettivamente dimostrati nell'animale da esperimento dopo immunizzazione con immunoglobuline. Poiché i loro determinanti antigenici corrispondono a quelli del primitivo antigene, contro il quale era rivolto l'anticorpo evocatore della risposta anti-idiotipo, appare logico il tentativo di isolare gli anticorpi anti-idiotipo ed utilizzarli in immunoterapia attiva, con lo scopo di innescare la sintesi di un'altra immunoglobulina diretta contro il primitivo antigene, nella fattispecie appartenente al tumore (fig. 1). Ecco quindi divenuta possibile l'aspirazione alla immunizzazione attiva contro i tumori: la metodica è concettualmente valida e praticabile, anche se tecnicamente impegnativa; l'esperienza clinica troppo breve per consentire giudizi attendibili (¹⁴).

Gli anticorpi diretti contro l'idiotipo delle immunoglobuline della superficie di cellule linfomatose B ottengono, come sopra accennato, risultati quasi sempre deludenti.

Recentemente sono stati allestiti dei derivati (anticorpi monoclonali monovalenti chimerici) che sembrano dotati di maggiore efficacia, in quanto risultano meno immunogeni, meno potenti nell'indurre modulazione antigenica, dotati di più lunga emivita in circolo e più idonei nell'attivare il complemento (fig. 2) (¹⁵). Ma anche la loro attività può essere considerevolmente limitata dalla presenza nel plasma degli stessi anticorpi rappresentati sulla superficie delle cellule neoplastiche, che potranno bloccare l'anticorpo monoclonale prima di avere raggiunto il bersaglio tumorale.

(¹⁴) LUCKENBACH G. A.: *The development of monoclonal anti-idiotypic antibodies for the treatment of solid tumors*. Triangle 1986; 25: 159-164.

(¹⁵) HAMBLIN T. J., CATTAN A. R., GLENNIE M. J. et al.: *Initial experience in treating lymphoma with a chimeric univalent derivative of monoclonal anti-idiotypic antibody*. Blood 1987; 69: 790-797.

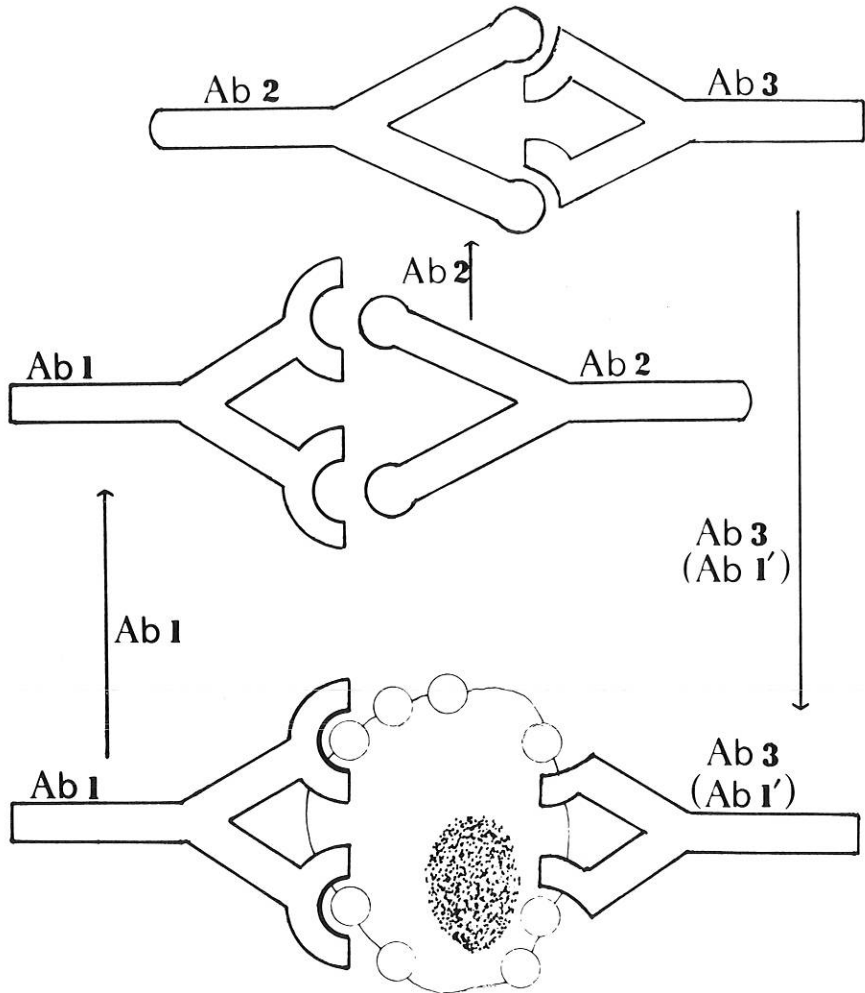


Figura 1 - Sequenza della produzione di anticorpi anti-idiotipo. Antigeni posti sulla membrana di cellule tumorali danno luogo a sintesi di anticorpi (Ab-1) con specificità talmente elevata nella regione idiotipica da risultare nuovi per l'organismo ed evocare a loro volta anticorpi anti-idiotipo (Ab-2), che presentano specificità antigenica corrispondente all'antigene tumorale. L'anticorpo anti-idiotipo può quindi essere utilizzato come antigene per immunoterapia attiva con sintesi finale di anticorpi anti-tumore (Ab-3).

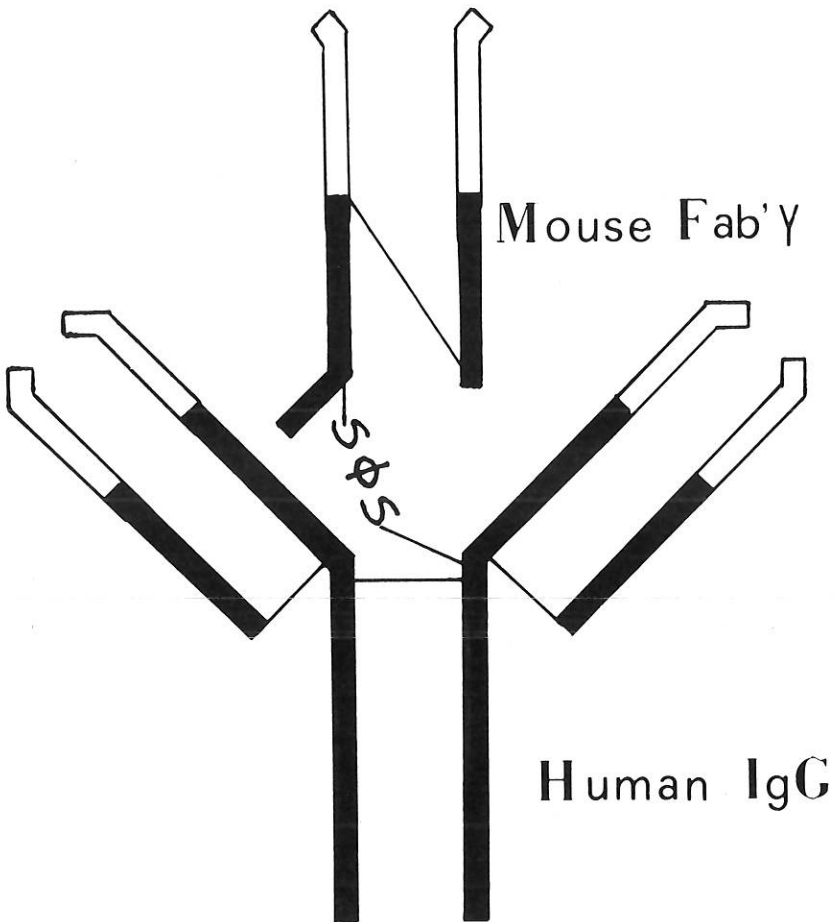


Figura 2 - Struttura di anticorpo monoclonale monovalente chimerico. Da una immunoglobulina monoclonale murina diretta contro l'idiotipo di anticorpi IgG della superficie cellulare di linfomi B si separa la frazione Fab (parte superiore), la quale viene coniugata con una normale IgG umana con due ponti tioetere, attraverso un anello fenilfenico.

La produzione di anticorpi monoclonali monovalenti chimerici richiede procedure elaborate e dispendiose. Dapprima si crea *in vitro* uno xenoidridoma per fusione di linfociti linfomatosi umani con plasmacellule murine, capace di secernere in adeguata quantità anticorpi identici a quelli presenti sulla superficie tumorale; con tali immunoglobuline isolate e purificate si immunizzano dei topi, dai quali si prelevano poi linfociti splenici immuni, che saranno a loro volta fusi con plasmacellule murine mielomatose, secondo la nota tecnica⁽⁵⁾; il nuovo ibridoma produrrà anticorpi monoclonali murini diretti verso l'idiotipo delle immunoglobuline del tumore umano. Allo scopo di evitare i sopracitati inconvenienti degli anticorpi monoclonali murini, di questi viene isolata la porzione Fab attraverso digestione della molecola intera con papaina e successiva separazione cromatografica dei frammenti; della porzione Fab si separano i due monomeri attraverso riduzione con 2-mercaptoetanololo e questi vengono infine coniugati con una immunoglobulina G umana, attraverso incubazione con o-fenilenedimaleimide. L'anticorpo monovalente chimerico ottenuto ha dato soddisfacenti risultati in un caso di linfoma leucemico senza effetti secondari di rilievo.

La terapia dei linfomi B con anticorpi anti-idiotipo sembra venga a rinforzare qualche meccanismo di difesa preesistente, in quanto la regressione dei noduli tumorali si accompagna ad intensa reazione infiammatoria ed infiltrazione da parte dei linfociti T, di mastociti e a deposito di frazioni del complemento.

Oltre a farmaci citostatici, si è tentato di coniugare ad anticorpi monoclonali la ricina, potente inibitrice della funzione ribosomica, che in tale modo acquisisce il ruolo di immunotossina⁽¹⁶⁾. Tale sostanza è composta di due catene polipeptidiche: la A è responsabile dell'azione tossica, mentre la B si lega a residui galattosidici presenti sulla superficie della maggior parte delle cellule di mammiferi; essa ha però un ruolo trascurabile, essendo la funzione di riconoscimento e di legame pertinenza dell'anticorpo monoclonale. Nonostante i timori derivanti dall'elevata tossicità della catena A la quale, legata all'anticorpo monoclonale, risulta 10.000 volte più tossica rispetto al complesso dello stesso con il methotrexate, i risultati iniziali dell'applicazione in corso di melanoma sono positivi, mentre gli effetti collaterali, non gravi, consistono in febbre, letargia, ipoalbuminemia transitorie.

⁽¹⁶⁾ LAURENT G., PRIS J., FARCET J. P. et al.: *Effect of therapy with T 101 ricin-A chain immunotoxin in two leukemia patients*. Blood 1986; 67: 1680-1687.

Era prevedibile che si valutasse l'efficacia degli anticorpi monoclonali, contro cellule tumorali, coniugati con isotopi radianti, in una sorta di radioterapia mirata. In 15 pazienti affetti da carcinoma ovarico l'iniezione intraperitoneale del complesso anticorpo monoclonale - ^{131}I portò a miglioramento negli stadi più avanzati e a remissione completa nei casi con minima malattia residua, precedentemente sottoposti a resezione chirurgica. Sono in corso altri trials nelle metastasi epatiche da adenocarcinomi del colon con anticorpi anti-CEA - ^{131}I iniettati nell'arteria epatica, e nel neuroblastoma (¹⁷).

I tentativi di terapia oncologica con anticorpi monoclonali sono nel complesso solo all'inizio ed i risultati ancora incerti. L'elaborazione della molecola immunoglobulinica e la coniugazione con agenti citotossici rappresenta già un importante progresso che potrà essere seguito da altri, fino a rendere tale metodologia insostituibile nella terapia di molte neoplasie, sia da sola che in associazione con i mezzi tradizionali. L'elevata selettività di alcuni anticorpi, quali il LAM2, verso il microcitoma polmonare, lascia prevedere il suo uso per «purgare» il midollo emopoietico colonizzato prima di tentativi di autotrapianto (¹⁸).

GLI INTERFERONI

Sono un gruppo di sostanze proteiche prodotte da cellule di vario tipo e liberate nei liquidi corporei in risposta a stimoli infettivi o di altro genere, identificate da Isaacs e Lindemann nel 1957 (¹⁹). Essi inducono in altre cellule sintesi di nuove proteine ed agiscono quindi indirettamente causando temporanea resistenza ai virus, modulando la risposta immune, attivando i macrofagi e l'attività citotossica dei linfociti, frenando la crescita tumorale. Sono relativamente specie-specifici.

(¹⁷) LASHFORD C., JONES D., PRITCHARD J. et al.: *Therapeutic application of radiolabelled monoclonal antibody UJ13A in children with disseminated neuroblastoma*. *Cancer Drug Delivery* 1985; 2: 236.

(¹⁸) STAHEL R. A., MABRY M., SABBATH K. et al.: *Selective cytotoxicity of murine monoclonal antibody LAM2 against human small cell carcinoma in the presence of human complement: possible use for in vitro elimination of tumor cells from bone marrow*. *Int. J. Cancer* 1985; 35: 587-592.

(¹⁹) ISAACS A., LINDEMANN J.: *Virus interference: 1. The interferon*. *Proc. R. Soc. Lond. Biol.* 1957; 147: 258-267.

Nell'uomo sono noti tre principali tipi: l'interferon alfa (o leucocitario), prodotto da leucociti stimolati da virus o da cellule xenogeniche o neoplastiche, batteri e mitogeni per linfociti B; di esso sono note 16 varianti⁽²⁰⁾, differenti tra loro per circa il 30% della sequenza aminoacidica; l'interferon beta (o fibroblastico), prodotto da fibroblasti o da cellule epiteliali in corso di infezioni virali, del quale probabilmente esistono due varianti; e l'interferon gamma (o immune), prodotto da linfociti T in risposta ad antigeni specifici o mitogeni.

La sperimentazione in terapia antineoplastica riguarda soprattutto l'interferon alfa, codificato da geni del cromosoma 9. Inizialmente esso era ottenuto da leucociti stimolati dal virus Sendai, mentre attualmente è sintetizzato con la tecnologia del DNA ricombinate come interferon alfa 2a, dopo immissione del gene in ceppi di *Escherichia Coli*. Nel corso degli ultimi 10 anni la possibilità di disporre di notevoli quantità di sostanza ha reso possibile l'accurata valutazione delle sue proprietà, mentre solo recentemente sono divenute disponibili metodiche atte alla produzione di beta e gamma interferon su scala industriale.

L'alfa interferon si lega a specifici recettori della membrana cellulare ed entra quindi nella cellula dove viene degradato⁽²¹⁾. Gli effetti biologici successivi sono complessi e solo parzialmente noti. È stato documentato incremento dell'enzima 2'-5' oligoadenilato sintetasi⁽²²⁾ per repressione del relativo gene, con aumentata sintesi di 2'-5' oligoadenilato, in presenza di RNA a doppia elica e ATP. Tali oligonucleotidi attivano una endoribonucleasi capace di clivare RNA virali e dell'ospite e di inibire quindi la trascrizione e la traslazione⁽²³⁾ e quindi la sintesi di proteine e di DNA⁽²⁴⁾. Un secondo enzima attivato è la chinasi proteica P1, capace di fosforilare il «peptide eukaryotic initiation factor» e quindi di frenare la sintesi proteica (fig. 3). Non è noto quanto i due predetti meccanismi par-

(20) SEHGAL P. B.: *The interferon gene*. *Biochim. Biophys. Acta* 1982; 695: 17-33.

(21) FEINSTEIN S., TRAUB A., LAZAR A. et al.: *Studies on cell binding and internalization of human lymphoblastoid interferon*. *J. Inf. Res.* 1985; 5: 65-67.

(22) BALL L. A.: *Induction of 2'-5'-oligoadenylate synthetase activity and a new protein by chick interferon*. *Virology* 1979; 94: 282-296.

(23) WILLIAMS B. R. G.: *Biochemical actions of interferon*. In: Sikora K (ed.): *Interferon and cancer*. New York: Plenum Press, 1983; 33-52.

(24) REVEL M., KIMCHI A., SHULMAN L. et al.: *Role of interferon induced enzymes in the antiviral and antimutagenic effects of interferon*. *Ann. N. Y. Aca. Sci. USA* 1980; 350: 349-472.

tecipino all'azione antiproliferativa della sostanza, dimostrata in un'ampia gamma di neoplasie, prevalentemente in fase G₀.

L'interferon alfa esercita controllo sulla crescita delle neoplasie anche attraverso l'attività immunomodulante. L'attività delle cellule NK in vitro e nell'animale da esperimento è da esso sensibilmente aumentata, mentre

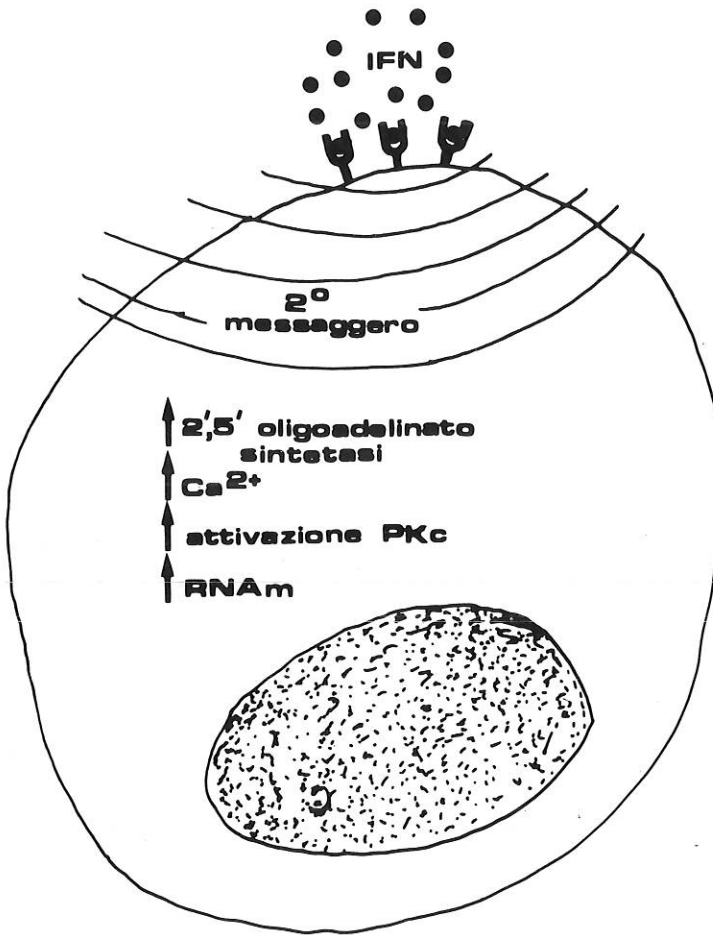


Figura 3 - Meccanismo d'azione dell'interferon alfa su cellule bersaglio. Dopo il legame con specifici recettori di membrana viene probabilmente attivato un secondo messaggero, e si ha quindi aumento di 2' - 5' oligoadenilato sintetasi, di chinasi proteiche, ioni calcio. L'azione presuppone derepressione di geni e formazione dei relativi mRNA.

nell'uomo i dati sono contrastanti (²⁵, ²⁶, ²⁷, ²⁸). Anche il meccanismo attraverso il quale l'interferon stimola tale azione è noto solo parzialmente. Probabilmente avviene sia maturazione di precursori in cellule funzionali che attivazione di elementi già maturi, che rilascio di un fattore citotossico, il cosiddetto «NKCF» (²⁹) (fig. 4). Linfociti di grossa taglia con

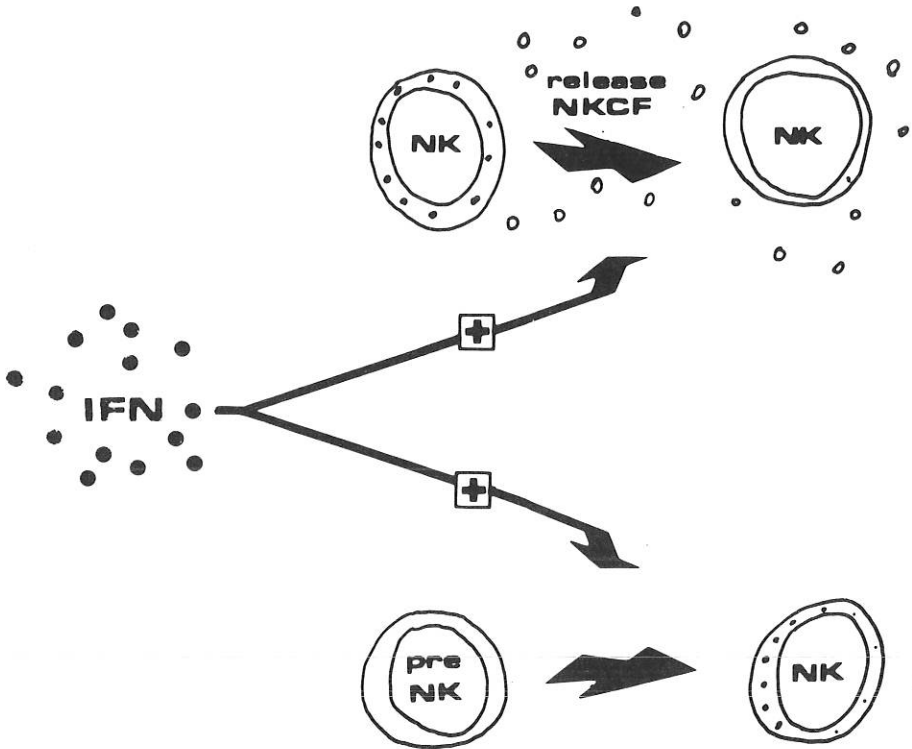


Figura 4 - L'interferon alfa probabilmente attiva cellule NK e promuove liberazione di sostanze citotossiche, quali il NKCF, e facilita la maturazione di precursori in elementi NK funzionalmente maturi.

(²⁵) HUDDLESTON J. R., MERIGAN T. C., OLDSTONE M. B. A.: *Induction and kinetics of natural killer cells in humans following interferon therapy*. Nature 1979; 282; 417-419.

(²⁶) BORDEN E. C., HOLLAND J. F., DAO T. et al.: *Leukocyte-derived interferon (alpha) in human breast carcinoma. American Cancer Society phase II trial*. Ann. Intern. Med. 1982; 97: 1-6.

(²⁷) MALUISH H. E., ORTALDO J. R., SHERWIN S. A. et al.: *Function in patients receiving natural leukocyte interferon*. J. Biol. Response Mod. 1983; 2: 418-427.

(²⁸) MALUISH H. E., LEAVIT R., SHERWIN S. A. et al.: *Effect of recombinant interferon (alpha) on immune function in cancer patients*. J. Biol. Response Mod. 1983; 2: 470-481.

(²⁹) WRIGHT S. C., BONAVIDA B.: *Role of natural killer cytotoxic factors (NKCF) in the mechanism of NK cell mediated cytotoxicity*. In: Herberman R. B.: ed.: NK cell and other natural effector cells. New York: Academic Press 1982; 961-968.

citoplasma granulato, morfologicamente simili alle cellule NK, esercitano la cosiddetta «citotossicità cellulare dipendente da anticorpi» (ADCC), cioè lisi di cellule ricoperte da anticorpi⁽³⁰⁾, che sarebbe a sua volta incrementata dall'alfa interferon⁽³¹⁾, soprattutto all'inizio della risposta immune, quando cioè il titolo anticorpale è ancora basso. La maggiore attività sarebbe in rapporto con l'incremento dell'espressione del recettore per il frammento Fc delle immunoglobuline G sulla membrana linfocitaria⁽³²⁾. L'alfa interferon stimola anche l'attività tumoricida di monociti e macrofagi, cellule di origine midollare dotate principalmente di potere fagocitante, non solo in vitro, ma anche in vivo, nell'uomo^(33, 34) (fig. 5), anche in questo caso, almeno in parte, attraverso la maggiore espressione del recettore per l'Fc⁽³⁵⁾. In tale azione si è dimostrato più potente l'interferon gamma.

Oltre a maggiore espressione del recettore di membrana per il frammento Fc, l'alfa interferon produce altri mutamenti della superficie cellulare, come aumento degli antigeni del sistema HLA A, B, C⁽³⁶⁾, importanti, come è noto, nella presentazione degli antigeni all'inizio della risposta immune (fig. 6). L'efficacia terapeutica, più o meno manifestamente, è dimostrabile in un grande numero di neoplasie (tab. 1). Maggiormente sensibili appaiono le forme derivanti dal sistema emolinfopoietico e nel sarcoma di Kaposi in rapporto all'AIDS, mentre nelle cosiddette neoplasie solide i risultati sono meno incoraggianti. È peraltro da sottolineare che la maggior parte delle sperimentazioni finora eseguite hanno riguardato casi di malattia avanzata, divenuti refrattari alle tradizionali terapie; in tempi più recenti si è notata peraltro una certa attività anche in neoplasie notoriamente resistenti, quali l'ipernefroma ed il melanoma.

⁽³⁰⁾ TIMONEN T., ORTALDO J. R., HERBERMAN R. B.: *Characteristics of large granular lymphocytes and relationship to natural killer and killer cells*. J. Exp. Med. 1981; 153: 569-582.

⁽³¹⁾ MASUCCI M. G., SZIGET R., KLEIN E. et al.: *Effect of interferon alpha-1 from Escherichia Coli on some cell functions*. Science 1980; 209: 1431-35.

⁽³²⁾ DIEU J. U.: *Regulation of cell function by interferon*. In: Zoon K. C., Noguchi P. O., Liu T. Y. (eds.): *Interferon: research, clinical application, and regulatory consideration*. New York, Elsevier, 1984: 125-131

⁽³³⁾ FERTSCH D., VOGEL S. N.: *Recombinant interferons increase macrophage Fc receptor capacity*. J. Immunol. 1984; 132: 2436-2439.

⁽³⁴⁾ HERON I., HOCKLAND M., BERG K.: *Enhanced expression of beta-2-microglobulin and HLA antigens on human lymphoid cells by interferon*. Proc. Natl. Aca. Sci. USA 1978; 75: 6215-6219.

⁽³⁵⁾ SPIEGEL R. J.: *Clinical overview of alpha interferon. Studies and future directions*. Cancer 1987; 39: 626-631.

⁽³⁶⁾ HERON I., HOCKLAND M., BERG K.: *Enhanced expression of beta-2 microglobulin and HLA antigens on human lymphoid cells by interferon*. Proc. Natl. Aca. Sci. USA 1978; 75: 6215-6219.

Monocita - macrofago

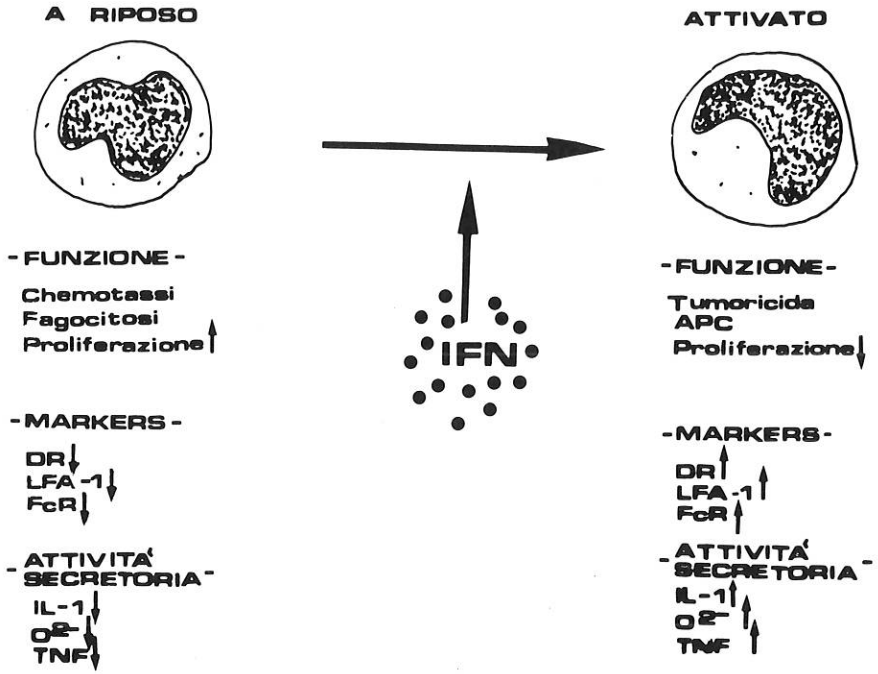


Figura 5 - Azione dell'interferone alfa su monociti e macrofagi. Causa attivazione cellulare, facilita l'espressione di vari markers e la secrezione di linfocine e superossidi, frena la capacità proliferante.

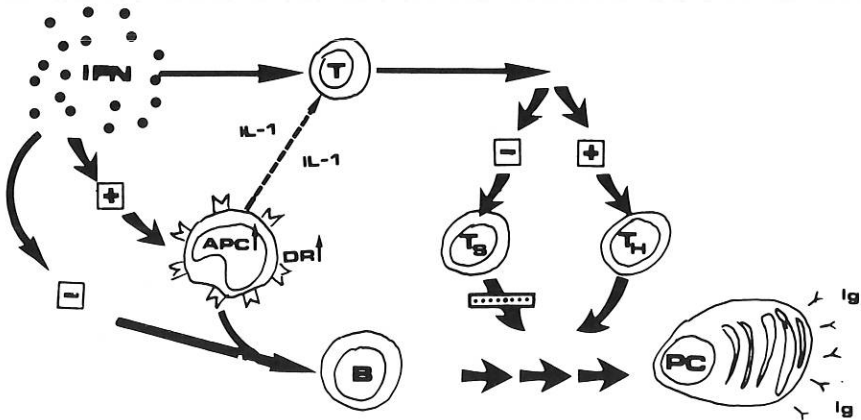


Figura 6 - Effetto dell'interferone alfa su linfociti T, B e sulla cooperazione linfocita-macrofago. Promuove l'espressione dell'antigene DR (parte dell'MHC) sulla superficie macrofagica (e quindi l'attività di «presentazione» dell'antigene (APC), stimola i linfociti T helper, frena la differenziazione di linfociti B in plasmacellule.

Tab. I - ATTIVITA' DELL'ALFA-INTERFERON IN VARI TIPI DI NEOPLASIA

Attività sicura in:

- leucemia a cellule capellute
- leucemia mieloide cronica (fase iniziale)
- linfomi non-Hodgkin
- micosi fungoide
- linfomi T della cute
- sarcoma di Kaposi
- mieloma multiplo
- melanoma maligno
- carcinoma renale
- carcinoma della vescica
- carcinoma ovarico

Assenza di attività in:

- carcinoma mammario
- carcinoma del grosso intestino
- carcinoma polmonare (escluso il microcitoma)
- carcinoma prostatico
- leucemia mieloblastica

Attività non sicuramente dimostrata in:

- leucemia linfatica cronica
- leucemia linfoblastica
- preleucemia
- linfoma di Hodgkin
- sarcoma osteogenico
- astrocitoma

Dalle esperienze acquisite emergono comunque alcuni canoni generali a proposito dell'applicazione dell'interferon, riassumibili nei seguenti enunciati:

- a) i risultati sono migliori con la somministrazione giornaliera o a giorni alterni, rispetto a quelle più distanziate;
- b) le grandi dimensioni della massa tumorale sono indice prognosticamente sfavorevole;
- c) la risposta può divenire evidente dopo periodi piuttosto lunghi.

INTERLEUCHINA 2

L'interleuchina 2, proteina del peso molecolare compreso tra 14.000 e 16.000, un tempo chiamata anche «fattore di crescita per i linfociti T», ha importante ruolo nel favorire la proliferazione ed attivazione di linfociti T ed altre cellule, quali le «natural killer», le cellule killer attivate da linfocine (LAK), linfociti B e macrofagi. Essa è sintetizzata da linfociti T, principalmente helper, attivati da antigeni o mitogeni, in seguito a cooperazione e segnali ricevuti da altre cellule, quali macrofagi o cellule interdigerenti dendritiche, cui spetta il compito di presentare l'antigene assieme a proteine del complesso maggiore dell'istocompatibilità (comuni in entrambe le cellule, donde il concetto di reazione ristretta al MCH). Di essi induce la proliferazione successivamente all'interazione con lo specifico recettore di superficie⁽³⁷⁾. Inoltre promuove e potenzia la secrezione di altre linfocine e pertanto acquisisce un ruolo centrale nel corso della risposta immune. Dopo stimolazione di cellule immunocompetenti, infatti, vengono liberate diverse proteine cui spetta il ruolo di mediatori intercellulari; l'interleuchina 2 deriva principalmente da linfociti T helper, la cui attivazione richiede le suddette interazioni cellulari.

I macrofagi attivati dall'antigene liberano un'altra proteina solubile, l'interleuchina 1, che a sua volta promuove sintesi sia di interleuchina 2 che dei suoi recettori, costituiti da due catene polipeptidiche, alfa e beta⁽³⁸⁾. L'interleuchina 1 stimola anche la citotossicità dei macrofagi verso cellule tumorali⁽³⁹⁾, mediata dalle prostaglandine E1 ed E2 ed inibita dalla indometacina, e prodotta in quantità inferiore al normale da monociti di pazienti con neoplasie in fase avanzata⁽⁴⁰⁾.

L'interleuchina 2 viene internalizzata nella cellula assieme al recettore e promuove la sintesi di DNA⁽⁴¹⁾. Poiché essa è legata solo da cellule stimolate da antigeni, è in tal modo garantita la specificità della

⁽³⁷⁾ MERTELSMANN R., WELTE K.: *Human Interleukin 2. Molecular biology, physiology and clinical possibilities*. Immunobiol. 1986; 172: 400-419.

⁽³⁸⁾ SHARON M., KLAUSNER R. D., CULLEN B. R.: *Novel Interleukin-2 receptor subunit detected by cross-linking under high affinity conditions*. Science 1986; 234: 859-863.

⁽³⁹⁾ ONOZAKI K., MATSUSHIMA K., KLEINERMAN E. S. et al.: *Role of Interleukin-1 in promoting human tumor cytotoxicity*. J. Immunol. 1985; 135: 314-320.

⁽⁴⁰⁾ SANTOS L. B., YAMADA F. T., SCHEINBERG M. A.: *Monocyte and lymphocyte interaction in patients with advanced cancer. Evidence for deficient IL-1 production*. Cancer 1985; 56: 1553-1558.

⁽⁴¹⁾ STERN J. B., SMITH K. A.: *Interleukin-2 induction of T-cell G₁ progression and c-myc expression*. Science 1986; 233: 203-206.

reazione. La linfochina favorisce anche proliferazione di cellule «natural killer» e di altri elementi fenotipicamente eterogenei, in grado di assumere capacità citotossica verso cellule tumorali dopo incubazione in vitro in sua presenza, le già citate LAK (lymphokine activated cells). Risultati di più recenti ricerche lasciano prospettare un effetto dell'interleuchina 2 anche su linfociti B, sia indiretto, attraverso i linfociti T helper, sia diretto, dopo legame con recettori specifici presenti anche sulla membrana di tali cellule ⁽⁴²⁾, identici alla catena alfa del recettore dei linfociti T.

Ulteriori effetti comprendono secrezione di altri fattori solubili, quali il gamma-interferon ⁽⁴³⁾, di sostanze attivanti monociti e macrofagi, e lo stimolo diretto di queste cellule (fig. 7). È stato dimostrato che dosi

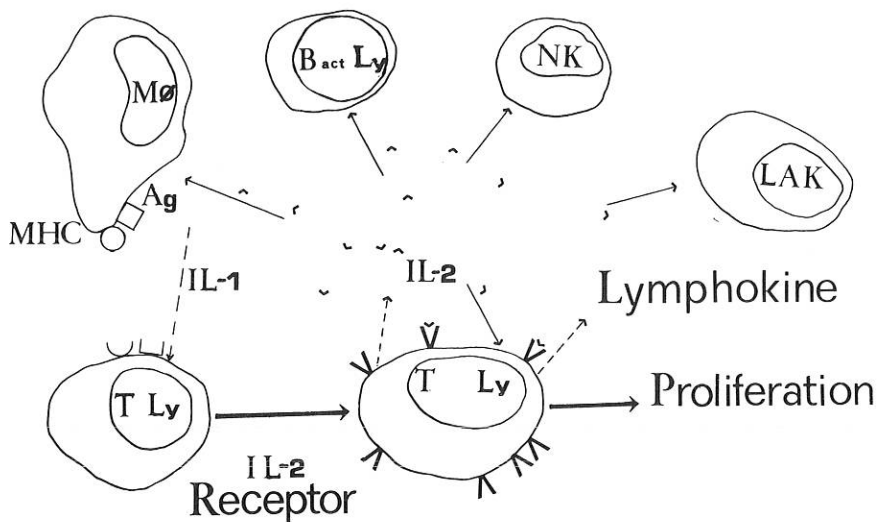


Figura 7 - Schema semplificato dell'azione dell'interleuchina 2 (IL-2) in alcune reazioni immunitarie. Dopo elaborazione dell'antigene da parte di un macrofago (Mφ) e presentazione dello stesso ad un linfocita T (T Ly), compatibile rispetto agli antigeni maggiori dell'istocompatibilità (MHC), e per azione dell'interleuchina 1 (IL-1) secreta dal macrofago, si ha attivazione di linfociti T. A questo punto i linfociti T attivati cominciano a produrre e liberare IL-2, la quale induce sintesi di specifici recettori e proliferazione di tali elementi. Favorisce inoltre attivazione e differenziazione di cellule NK, di cellule killer attivate da linfochine (LAK), di linfociti B e macrofagi e potenzia la secrezione di altre linfochine.

⁽⁴²⁾ ROMAGNANI S., DEL PRETE G., GIUDIZI M. G. et al.: *Direct induction of human B-cells differentiation by recombinant Interleukin-2*. Immunology 1986; 58: 31-35.

⁽⁴³⁾ PEARSTEIN K. T., PALLADINO M. A., WELTE K. et al.: *Purified human Interleukin-2 enhances induction of immune interferon*. Cell. Immunol. 1983; 80: 1-9.

elevate di interleuchina 2 causano regressione parziale o totale di molti tipi di neoplasia (⁴⁴, ⁴⁵), agendo attraverso l'attivazione di difese immunologiche anti-tumore e correggendo la depressione immunitaria indotta dalla radio-chemioterapia. Particolarmente promettenti ed interessanti appaiono tentativi di cosiddetta immunoterapia adottiva, in cui cellule dotate di attività litica verso un determinato tumore sono incubate in vitro con interleuchina-2 allo scopo di esaltarne le capacità, e quindi trasfuse in pazienti neoplastici. Sebbene fosse noto da anni che in modelli animali l'infusione di cellule dotate di attività citolitica specifica dava regressione sia di tumori primitivi che metastatici, nell'uomo l'esperimento tardò ad essere attuato per difficoltà nel disporre di un numero sufficientemente elevato di linfociti specificamente citotossici. Successivamente la dimostrazione che l'incubazione di linfociti umani del sangue periferico con interleuchina-2 generava elevate quantità di cellule LAK da precursori genericamente compresi nei linfociti «null», distinti cioè dagli «NK» e dai citotossici, ha permesso le prime esperienze cliniche con dimostrazione di regressione di diversi tipi di tumore (⁴⁶, ⁴⁷, ⁴⁸, ⁴⁹), in particolare quando la trasfusione di cellule era accompagnata da infusione di sufficiente quantità di interleuchina-2, resa disponibile dalla tecnologia del DNA ricombinante. Tale metodo, infatti, consente notevole espansione «in vivo» delle cellule LAK e persistenza sufficientemente lunga delle loro caratteristiche (⁵⁰).

Rosenberg e Coll. valutarono l'effetto della sola trasfusione di cellule

(⁴⁴) ROSENBERG S. A., MULE J., SPIESS P. J. et al.: *Regression of established pulmonary metastases and subcutaneous tumor mediated by the systemic administration of high-dose recombinant interleukin-2*. J. Exp. Med. 1985; 161: 1169-1188.

(⁴⁵) CHEEVER M. A., THOMPSON J. A., PEACE D. J. et al.: *Potential uses of interleukin-2 in cancer therapy*. Immunobiol. 1986; 172: 365-382.

(⁴⁶) MAZUMDER A., ROSENBERG S. A.: *Successful immunotherapy of natural killer resistant established pulmonary melanoma metastases by the intravenous adoptive transfer of syngenic lymphocytes activated in vitro by interleukin-2*. J. Exp. Med. 1984; 159: 495-507.

(⁴⁷) MULE J., SHU S., SCHWARZ S. L. et al.: *Adoptive immunotherapy of established pulmonary metastases with LAK cells and recombinant interleukin-2*. Science 1984; 225: 1487-1489.

(⁴⁸) MULE J., SHU S., ROSENBERG S. A.: *The anti-tumor efficacy of lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 in vivo*. J. Immunol. 1985; 135: 646-652.

(⁴⁹) LAFRENIERE R., ROSENBERG S. A.: *Successful immunotherapy of murine experimental hepatic metastases with lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2*. Cancer Res. 1985; 45: 3735-3741.

(⁵⁰) ETTINGHAUSEN S. E., LIPFORD E. H., MULE J. et al.: *Recombinant interleukin-2 stimulates in vivo proliferation of adoptively transferred lymphokine-activated-killer (LAK) cells*. J. Immunol. 1985; 135: 3623-3635.

LAK in 26 pazienti con neoplasie avanzate di vario tipo⁽⁵¹⁾ senza notare regressione tumorale, come d'altra parte, almeno inizialmente, non erano evidenti effetti con la sola linfochina. L'associazione delle due terapie, invece, causò marcata regressione in 11 casi su 25 di neoplasia avanzata divenuta resistente alle tradizionali terapie⁽⁵²⁾.

Con dosi crescenti di interleuchina-2 si manifestarono peraltro importanti effetti collaterali, quali febbre, brivido, eritema e notevole ritenzione idrica per aumento della permeabilità capillare, fino all'anasarca ed edema polmonare; altissimo, inoltre, risultava il costo della terapia.

La prosecuzione dello studio in altri 108 pazienti da parte dello stesso gruppo⁽⁵³⁾ evidenziò attività terapeutica particolarmente nei melanomi, carcinoma renale, coloretale, e nei linfomi non-Hodgkin, con durata media delle remissioni complete di 10 mesi e di quelle parziali di 6.

In base alle più note esperienze odierne, si può affermare che l'immunoterapia adottiva è in grado di dare remissioni complete nel 20% dei pazienti con tumori maligni avanzati, refrattari a terapie chirurgiche, radianti e farmacologiche. Si tratta tuttavia di un nuovo e originale approccio, ancora poco sviluppato e insufficientemente valutato, indubbiamente passibile di importanti, se non sostanziali, miglioramenti⁽⁵⁴⁾. Attualmente è in atto una vivace polemica tra il principale sperimentatore e sostenitore dell'interleuchina-2 (Rosenberg, personaggio divenuto celebre anche perché curante del Presidente Reagan), ed altri ricercatori più setici, i quali chiedono a gran voce la sospensione degli esperimenti, perché convinti della limitata attività della sostanza, degli effetti collaterali seri, del costo insostenibile e delle illusorie promesse offerte agli ammalati di cancro⁽⁵⁵⁾. Rosenberg si difende affermando che «con 475.000 decessi annui per cancro negli Stati Uniti, il ricercatore non può essere né troppo timido,

⁽⁵¹⁾ MAZUMDER A., EBERLEIN T. J., GRIMM E. A. et al.: *Phase I study of the adoptive immunotherapy of human cancer with lectin activated autologous mononuclear cells*. Cancer 1984; 53: 896-905.

⁽⁵²⁾ ROSENBERG S. A., LOTZE M. T., MUUL L. M. et al.: *Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer*. N. Engl. J. Med. 1985; 313: 1485-1492.

⁽⁵³⁾ ROSENBERG S. A., LOTZE M. T., MUUL L. H. et al.: *A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine-activated killer cells and interleukin-2 or high dose of interleukin-2 alone*. N. Engl. J. Med. 1987; 316: 889-897.

⁽⁵⁴⁾ BORRADORI L., KNELLWOLF M., MORELL A.: *Interleukin-2 (Il-2): molekulare, physio- und pathophysiologische Grundlagen und mögliche Bedeutung für die Klinik*. Schweiz. med. Wschr. 1987; 117: 945-951.

⁽⁵⁵⁾ BLOOM M.: *Cancer M. D.'s: clash over interleukin therapy*. Science 1987; 235: 154-155.

né troppo tradizionale, perché il problema è troppo disperato». Un autorevole sostegno alla sua ricerca viene da V. T. De Vita Jr., Direttore del National Cancer Institute di Bethesda, il quale, paragonando la situazione di Rosenberg alla propria del 1960, quando guidava la sperimentazione di un potente farmaco antiblastico, la Vincristina, ricorda: «... stavo per entrare in un Reparto di bambini paralizzati, per il fatto che il farmaco aveva effetti neurotossici. Essi erano bensì (transitoriamente, n.d.r.) paralizzati, però in remissione dalla leucemia. Ma poi imparammo ad usare meglio il farmaco ed ora può essere somministrato ambulatoriamente a bambini che escono dall'Ospedale giocando...».

FATTORE DI NECROSI TUMORALE

Sebbene l'osservazione di regressioni tumorali in corso di concomitanti infezioni risalga ad oltre un secolo fa, solo recentemente si dimostrò che lo sporadico effetto antitumorale di endotossine batteriche o di derivati del micobatterico di Calmette-Guerin, largamente usati negli ultimi tre decenni nella terapia adjuvante delle neoplasie, era dovuto ad un fattore prodotto dall'ospite, il fattore di necrosi tumorale (TNF). Si tratta di una proteina del peso molecolare di 17.000 daltons prodotta da monociti e macrofagi attivati da tossine, lipopolisaccaridi, micobatteri, virus, sostanze liberate da neoplasie, esteri del forbolo e dallo stesso interferone, oggi ottenibile anche con la tecnologia del DNA ricombinante^(56, 57). Esso si dimostra citotossico verso molti, ma non tutti, i tumori animali e umani, come è possibile dimostrare con adatti sistemi sperimentali nell'animale da laboratorio. Sensibili sembrano il carcinoma mammario, uterino, ovarico, del grosso intestino ed il melanoma, buona parte delle leucemie mieloidi croniche e dei carcinomi polmonari. L'effetto è talvolta citotossico, talaltra citostatico⁽⁵⁸⁾.

⁽⁵⁶⁾ RUFF M. R., GIFFORD G. E.: *Tumor necrosis factor*. In: Pick E. (ed.), *Lymphokines*, vol. 2, Academic Press, New York, 1981.

⁽⁵⁷⁾ MATTHEWS N.: *Production of an antitumor cytotoxin by human monocytes: comparison of endotoxin, interferons and other agents as inducers*. Br. J. Cancer 1982; 45: 615-617.

⁽⁵⁸⁾ SUGARMAN B. J., AGGARWAL B. B., HASS P. E. et al.: *Recombinant human tumor necrosis factor-alpha. Effect on proliferation of normal and transformed cells in vitro*. Science 1985; 230: 943-945.

L'azione del fattore di necrosi tumorale è diretta ed indiretta. Si lega a recettori superficiali presenti su gran parte delle cellule, viene quindi rapidamente pinocitato e degradato, ed esercita azione citostatica e citolitica che inizia alcune ore dopo, più marcata se le cellule bersaglio sono state pretrattate con Actinomicina D e/o cicloesimide, inibitori rispettivamente della trascrizione e della sintesi proteica⁽⁵⁹⁾ come se la cellula fosse particolarmente sensibile allorché manchi la possibilità del «cellular repair».

Il fattore di necrosi tumorale ha anche importanti effetti su cellule normali. Stimola, ad esempio, la crescita di fibroblasti⁽⁶⁰⁾, induce la produzione di fattore stimolante le colonie di granulociti e monociti (GM-CFS) da parte di fibroblasti, cellule endoteliali e della muscolatura liscia; induce il rilascio di interleuchina-1 da cellule endoteliali, aumenta l'espressione degli antigeni HLA-A e B, sopprime l'attività della lipasi lipoproteica degli apociti, stimola la funzione dei neutrofili maturi⁽⁶¹⁾. Quasi sicuramente è identificabile con la cosiddetta «cachessina», responsabile del deperimento e dell'ipertrigliceridemia spesso presenti in corso di malattie parassitarie e neoplastiche^(62, 63). Spesso esercita azione citotossica sinergica con l'interferon, in particolare con il gamma⁽⁶⁴⁾.

La sperimentazione clinica è da poco iniziata in Giappone e negli USA, e non sono pertanto anticipabili i risultati. Si conosce solo il rilevante effetto tossico legato all'azione cachetizzante della molecola⁽⁶⁵⁾.

⁽⁵⁹⁾ RUFF M. R., GIFFORD G. E.: *Rabbit tumor necrosis factor: mechanism of action*. Infect. Immun. 1981; 31: 380-385.

⁽⁶⁰⁾ VILCEK J., PALOMBELLA V. J., HENRISKEN-DE STEFANO D. et al.: *Fibroblast growth enhancing activity of tumor necrosis factor and its relationship to other polypeptide growth factors*. J. Exp. Med. 1986; 163: 632-643.

⁽⁶¹⁾ SHALABY M. R., AGGARWAL B. B., RINDERKNECHT E. et al.: *Activation of human polymorphonuclear neutrophil functions by interferon gamma and tumor necrosis factor*. J. Immunol. 1985; 135: 2069-2073.

⁽⁶²⁾ BEUTLER B., GREENWALD D., HULMES J. D. et al.: *Identity of tumor necrosis factor and the macrophage secreted factor cachectin*. Nature 1985; 316: 552-554.

⁽⁶³⁾ BEUTLER B., MAHONEY J., LE TRANG N. et al.: *Purification of cachectin, a lipoprotein lipase-suppressing hormone secreted by endotoxin-induced RAW 264.7 cells*. J. Exp. Med. 1985; 161: 984-995.

⁽⁶⁴⁾ AGGARWAL B. B., EESSALU E., HASS P. E.: *Characterisation of receptors for human tumor necrosis factor and their regulation by gamma interferon*. Nature 1985; 318: 665-667.

⁽⁶⁵⁾ MUNKER R., KOEFFLER H. Ph.: *Tumor necrosis factor: recent advances*. Klin. Wschr. 1987; 65: 345-352.

L'esaltazione artificiale dei meccanismi antineoplastici immuni per mezzo di terapie passive, adottive o attive rappresenta quindi un nuovo mezzo terapeutico, ancora in gran parte sperimentale, ma di sicuro avvenire, soprattutto nelle condizioni di «minima malattia residua». Le descritte possibilità di intervento, ed altre ancora non del tutto chiarite, sono in fondo la risposta, in termini di crescente chiarezza scientifica, all'antica intuizione, mai negata ma non definitivamente provata fino a poc'anzi, delle difese naturali antitumorali.

RIASSUNTO – Gli anticorpi monoclonali murini, divenuti recentemente disponibili in larga quantità, hanno consentito di rivalutare sul piano clinico alcuni concetti di immunoterapia adottiva, tumorale e cellulare, divenuti in precedenza obsoleti. Sono in corso numerose interessanti sperimentazioni basate sull'impiego di immunoglobuline coniugate con farmaci citostatici, tossine vegetali e isotopi radianti. L'interferone esercita azione citostatica con meccanismi diversi da quelli dei farmaci convenzionali e presenta efficacia ed effetti collaterali ora ben definiti; rispondono prevalentemente le neoplasie ematologiche, mentre quelle epiteliali sono scarsamente sensibili. L'interleuchina-2 e le cellule killer attivate da tale linfocina (LAK) sono in grado di produrre chiara regressione in molti tipi di neoplasie in fase avanzata, causando peraltro grave ritenzione di liquidi, reversibile con la sospensione della terapia. Il cosiddetto fattore di necrosi tumorale, prodotto da monociti e macrofagi attivati, induce necrosi emorragica in molte neoplasie. I recenti progressi della biotecnologia, che consente produzione delle predette sostanze con il metodo del DNA ricombinante, e pertanto in quantità illimitate, hanno dato nuovo impulso all'immunoterapia dei tumori, i cui risultati, promettenti, non sono ancora però valutabili con chiarezza.

SUMMARY – The biologic approach to cancer therapy. Recently, the availability of murine monoclonal antibodies has made possible to re-test abandoned concepts of adoptive humoral and cellular immunotherapy. Numerous promising clinical trials are being performed by the injection of mononuclear antibodies coupled with cytotoxic agents (drugs, toxins or isotopes). Interferons operate through fundamentally different mechanisms of action from conventional chemotherapy and have produced a unique profile of side effects as well as response patterns. Although response rates have been low against most solid tumors, a surprisingly wide range of efficacy in hematologic malignancies has been demonstrated. Interleukin-2 and lymphokine-activated-killer cells (LAK) generated from autologous lymphocytes have produced significant tumor regression in patients with advanced cancer. Severe fluid retention was the major side effect, although all side effects resolved after administration was stopped. Tumor necrosis factors, products of stimulated monocytes-macrophages, induce hemorrhagic necrosis of many tumors. Thus, recent developments in biotechnology have resulted in a substantial renewal of cancer immunotherapy. Further development of this approach are required before conclusions about its therapeutic value can be drawn.

ZUSAMMENFASSUNG – Die biologische Therapie der Tumore. Die neue Verfügbarkeit monoclonaler Antikörper hat die Nachprüfung alter Konzepte der humoralen und zellulären adoptiven Immunotherapie ermöglicht. Nachdem mit zytotoxischen Stoffen (Arzneimitteln, Zytotoxin und Isotopen) beladene monoklonale Antikörper mehrmals experimentell geprobt worden waren, wurden zahlreiche klinische Studien begonnen. Im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie, ist die Wirkung des Interferon ganz verschieden und mit verschiedenen Nebenwirkungen belastet. Während das Ansprechen der soliden Tumoren gering ist, ist in hämatologischen Neoplasien oft eine völlige Tumorregression bestätigt worden. Interleukin-2 und die sogenannte «Lymphokine-activated-killer (LAK)-Zellen», von autologen Lymphozyten generierten, haben signifikante Ansprechrate in fortgeschrittenen Tumoren erreicht. Die wichtigste Nebenwirkung ist eine schwere Überwässerung der Körperflüssigkeit; alle Nebenwirkungen verschwinden nach Unterbrechung der Therapie. Der von stimulierten Monozyten-Macrophagen produzierte Tumor-Necrosis-Factor bewirkt hämorrhagische Nekrose in mehreren Neoplasten. Der heutige Stand der Biotechnologie hat bedeutende Fortschritte in der Tumor-Immunotherapie ermöglicht. Sie werden jedoch erst nach sorgfältiger Analyse der zugrunde liegenden Probleme und ausführlicher Kasuistik voll zur Geltung kommen.

