



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI  
DI NAPOLI FEDERICO II



# COME ALLA CORTE DI FEDERICO II

OVVERO

PARLANDO E RIPARLANDO DI SCIENZA

3

14<sup>a</sup> edizione

22 DICEMBRE 2016 - ORE 20.30

**UN CASO DI SERVIZI DEVIATI**

*Alberto Mantovani*

HUMANITAS UNIVERSITY MILANO

CENTRO CONGRESSI FEDERICO II - VIA PARTENOPE, 36 - NAPOLI

# COME ALLA CORTE DI FEDERICO II

OVERO

PARLANDO E RIPARLANDO DI SCIENZA

<b>UN CASO DI SERVIZI DEVIATI: SISTEMA IMMUNITARIO E CANCRO</b> <i>di Alberto Mantovani</i>	5
<b>COME ESSERE IMMUNI ALLE MALATTIE SENZA POSSEDERE UN SISTEMA IMMUNITARIO</b> <i>di Matteo Lorito</i>	7
<b>UN'ILLUMINATA INTUIZIONE: I POLIZIOTTI CORROTTI</b> <i>di Gianni Marone</i>	9
<b>IMMUNITÀ E ALIMENTAZIONE</b> <i>di Giuseppe Matarese</i>	11

**"Quando le cellule dell'immunità aiutano il cancro"**

**[Alberto Mantovani]**

Gli articoli degli incontri si trovano all'indirizzo

[www.f2cultura.unina.it](http://www.f2cultura.unina.it)



**Alberto Mantovani** è nato a Milano nel 1948 dove si è laureato in Medicina e Chirurgia nel 1973. Dopo la specializzazione in Oncologia, ha lavorato in Inghilterra e negli Stati Uniti. Ha guidato il Dipartimento di Immunologia e Biologia Cellulare dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri di Milano dal 1996 al 2005, ed è stato docente dell'Università degli Studi di Brescia (dal 1994 al 2001) e successivamente dell'Università degli Studi di Milano, fino al 2014. Da ottobre 2005 è Direttore Scientifico di *Humanitas* e, dal 2014, Professore Ordinario di Patologia Generale presso *Humanitas University*.

Per la sua attività di ricerca ha ricevuto diversi premi in Italia e all'estero, tra cui il *Marie T. Bonazinga Award*, il Premio *EFIS-Schering Plough*, il Premio Internazionale Galileo Galilei, il *Milstein Award*, il Premio Europeo di Oncologia

dall'Organizzazione degli Istituti Europei del Cancro (OECI) e il *Robert Koch Award 2016* per l'impatto trasversale sulla Medicina delle sue scoperte in ambito immunologico.

A dicembre 2016 è stato insignito del Premio Roma allo sviluppo del Paese "per il suo apporto scientifico nei campi dell'immunologia e dell'oncologia, che lo ha portato ai vertici assoluti della ricerca mondiale e che gli ha consentito di fornire contributi decisivi per il miglioramento delle condizioni di vita di moltissimi esseri umani".



## **UN CASO DI SERVIZI DEVIATI: SISTEMA IMMUNITARIO E CANCRO**

**Alberto Mantovani**

Professore di Patologia generale  
Humanitas University Milano

Il sistema immunitario, ovvero il nostro naturale apparato di difesa contro le malattie, e il cancro, una delle malattie più temute di questo millennio: due realtà molto diverse, che però hanno in comune molto di più di quanto potremmo pensare.

Ogni giorno il nostro sistema immunitario elimina cellule che impazziscono e diventano tumorali: le riconosce come dannose e le distrugge. Senza questo meccanismo naturale di difesa svilupperemmo molti più tumori. Purtroppo, però, il nostro sistema immunitario non è infallibile: a volte, il cancro riesce ad usarlo a proprio vantaggio, addormentandolo o corrompendolo. Alcune cellule dell'immunità, infatti - in particolare i macrofagi, componente fondamentale della reazione infiammatoria - si comportano come poliziotti corrotti, che invece di combattere ed arrestare il nemico, ossia il cancro, lo aiutano a crescere e proliferare, stimolando la formazione di vasi sanguigni per nutrirlo e creare metastasi.

La capacità di costituire attorno a sé un microambiente infiammatorio è oggi universalmente riconosciuta come una delle caratteristiche essenziali del cancro. Senza il microambiente il tumore non sopravvive: in questa direzione si sta perciò profilando una nuova frontiera terapeutica, orientata a

combattere il microambiente infiammatorio favorevole al tumore, ad esempio riportando i poliziotti corrotti sulla retta via. Si tratta di una delle sfide più attuali della ricerca traslazionale, che mira al trasferimento alla clinica di una scoperta di laboratorio fatta nel nostro Paese.

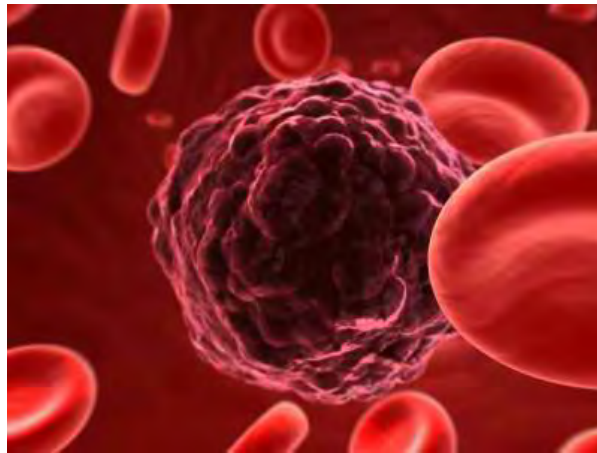
La prima prova di principio che fermare i macrofagi corrotti può essere di aiuto contro il cancro deriva da uno studio che inizia nel mar dei Caraibi, dove è stata identificata trabectedina, una molecola di un mollusco marino con attività antitumorali: uccide le cellule cancerose e blocca la loro proliferazione interagendo con il DNA. Dopo un lungo percorso, questa molecola è arrivata all'approvazione per uso clinico (contro i sarcomi e il cancro dell'ovaio) in Europa e negli USA. Trabectedina però è più di un classico agente antitumorale: come ha dimostrato uno studio italiano, la sua efficacia si basa anche sulla capacità di uccidere i macrofagi presenti all'interno del tumore.

In tutto il mondo sono in corso studi che hanno come obiettivo fermare o ridurre i poliziotti corrotti. Uno dei bersagli contro cui si mira è il fattore di crescita che sostiene la sopravvivenza dei macrofagi in molti tumori: un anticorpo diretto contro il recettore di questo fattore di crescita (anti-CSF1), in sperimentazione clinica, si è dimostrato efficace nel sarcoma diffuso a cellule giganti. Del resto il sogno di utilizzare le armi del sistema immunitario per combattere il cancro è lungo più di 100 anni.

Risale alla seconda metà dell'800, quando il microbiologo tedesco Paul Ehrlich, premio Nobel per la medicina e padre della chemioterapia,



pensò per la prima volta agli anticorpi come pallottole magiche per colpire i tumori. Oggi questo sogno sta diventando realtà, e le armi del sistema immunitario si sono affiancate con successo alle terapie tradizionali nella lotta al cancro: gli anticorpi, da soli e combinati con i chemioterapici; le molecole che tolgono alle nostre difese i “freni molecolari” che il tumore attiva; le terapie cellulari. Infine, i vaccini: quelli preventivi (contro HPV che causa il tumore del collo dell’utero e contro l’epatite B che provoca il cancro del fegato) sono già realtà, quelli terapeutici una speranza su cui si lavora in tutto il mondo.





## COME ESSERE IMMUNI ALLE MALATTIE SENZA POSSEDERE UN SISTEMA IMMUNITARIO

**Matteo Lorito**

Professore di Patologia vegetale  
Università degli Studi di Napoli Federico II

È idea comune che la maggior parte degli esseri viventi siano dotati di un sistema immunitario, più o meno evoluto rispetto a quello dei vertebrati superiori, in grado di "riconoscere" e "ricordare" il contatto con un agente patogeno, contrastando l'infezione e trasferendo l'informazione alla progenie. In realtà, le tante specie che costituiscono il mondo vegetale non hanno un meccanismo immunitario assimilabile a quello animale, non avendo anticorpi circolanti, un complesso di istocompatibilità o un sistema del complemento. Eppure, godono di una immunità innata che li rende di norma insensibili o tolleranti ad agenti patogeni, pur non essendo in grado di spostarsi per evitare il contagio.

Come fanno, dunque, la piante a difendersi? Esse hanno concentrato il processo a livello delle singole cellule, senza sviluppare elementi circolanti dedicati alla risposta immunitaria. Utilizzano una serie di recettori proteici più o meno specifici, perlopiù localizzati sulla membrana cellulare o nel citoplasma, in grado di riconoscere metaboliti, fattori di patogenicità (es. tossine) o molecole strutturali dei patogeni. Quindi, i tessuti direttamente interessati dal "contatto" rispondono attivando un poderoso arsenale di composti antimicrobici o capaci di ridurre l'effetto dello stress subito, insieme, in alcuni casi, a messaggeri molecolari, anche

volatili, in grado di allertare il resto della pianta (effetto sistemico) o addirittura altre piante nelle vicinanze. Le cellule attaccate possono anche "suicidarsi" (apoptosi) realizzando un effetto "terra bruciata" che blocca o rallenta l'invasione. Potremmo definire quella delle piante una sorta di immunità a Km zero, dove di norma tutto si svolge localmente a livello di singole cellule.

Diversamente, la risposta può divenire sistemica o diffusa quando viene riconosciuto un agente particolarmente pericoloso.

I recettori che agiscono da sentinelle sono il prodotto di "geni di resistenza" ereditati ma il cui corredo si rinnova continuamente, anche grazie alla dimensione e plasticità del genoma vegetale, in risposta agli stimoli prodotti dai potenziali patogeni. Il processo evolutivo è il seguente. L'immunità innata, che prevede una risposta meno intensa ma più generalizzata, riconosce i principali profili molecolari dei patogeni piuttosto che i singoli caratteri, proprio come noi distinguiamo un tipo di viso dall'altro combinando mentalmente l'immagine del naso, della bocca, degli occhi ecc.

Un aspirante patogeno, per riuscire ad evitare la reazione dell'ospite, deve occultare/modificare almeno uno dei suoi caratteri principali (come un volto reso irriconoscibile oscurando gli occhi) o risultare "sconosciuto" per i recettori vegetali. Oppure, esso può rilasciare dei piccoli "ninja" molecolari (soppressori della risposta di difesa) in grado di interrompere la connessione tra le sentinelle (i recettori) e i soldati (i composti antimicrobici) che difendono il fortino.

A questo punto, la pianta, deve sviluppare una nuova sentinella (recettore e relativo gene) in grado di riconoscere il nuovo patogeno, oppure





## UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II COME ALLA CORTE DI FEDERICO II *UN CASO DI SERVIZI DEVIATI*

una specifica caratteristica di un "volto già noto", oppure i soppressori rilasciati dal patogeno. Quando ciò avviene, la risposta è in genere così violenta da ottenere una totale immunità verso quell'agente. Ciò costringe il patogeno o a cambiare mestiere (diventa un saprofita che si nutre di sostanza organica morta) o a sviluppare nuove forme o nuovi soppressori per ingannare ancora l'ospite, e così il ciclo si ripete. È facile capire perché questo processo millenario di coevoluzione tra la pianta e il patogeno è definito a *zig-zag*.

L'esito di questi processi determina direttamente la resa produttiva (es. la disponibilità di cibo), tenendo presente che ancora oggi circa il 40% della produzione agricola viene persa a causa di malattie dovute a microrganismi o altri agenti patogeni.





## UN'ILLUMINATA INTUIZIONE: I POLIZIOTTI CORROTTI

**Gianni Marone**

Professore di Medicina interna  
Università degli Studi di Napoli Federico II

Negli ultimi anni sono stati conseguiti straordinari successi nella immunoterapia di alcuni tumori, sinora ad esito precocemente infausto, tra i quali il melanoma e il tumore polmonare.

Tali incoraggianti risultati sono dovuti fondamentalmente alla introduzione nell'armamentario terapeutico di anticorpi monoclonali diretti contro specifici bersagli delle cellule immunitarie, definiti *checkpoints*. È noto che nella maggior parte dei tumori sono presenti numerose cellule dell'immunità e che il ruolo fondamentale del sistema immunitario è quello di riconoscere i costituenti endogeni (*self*) e di distinguerli dal non-*self*, ovvero dai costituenti estranei all'organismo. È altrettanto noto che per effetto di mutazioni genetiche e modificazioni epigenetiche, i tumori esprimono neoantigeni che inizialmente vengono riconosciuti come non-*self* dalle cellule del sistema immunitario. In una fase successiva della crescita neoplastica, le cellule immunitarie vengono "paralizzate" per la presenza di fattori solubili (citochine e chemiochine) e di recettori (definiti "*checkpoints*") elaborati anche dagli stessi tumori. Negli ultimi decenni numerosi ricercatori hanno identificato molteplici *checkpoints* espressi dalle cellule immunitarie e dalle cellule tumorali che possono essere antagonizzati da specifici anticorpi monoclonali umanizzati, il cui

impiego clinico consente di ripristinare l'attività citotossica delle cellule immunitarie nei confronti dei tumori.

Tali progressi si devono alle recenti acquisizioni della più traslazionale tra le discipline mediche, ovvero l'Immunologia.

L'Immunologia nasce alla fine dell'800 in Europa con i suoi fondatori, Paul Ehrlich, Elie Metchnikoff, Emil von Behring e Robert Koch, tutti insigniti tra il 1901 e il 1908 del Premio Nobel per la Medicina. In particolare, Metchnikoff che nel 1864 svolse il suo Dottorato di Ricerca presso l'allora Stazione Zoologica di Napoli sotto la guida di Alexander Kovalevsky, scoprì la fagocitosi da parte dei macrofagi, cellule che svolgono un ruolo fondamentale nella insorgenza dei tumori. I macrofagi sono cellule della immunità innata caratterizzate da grande plasticità e capacità di produrre miriadi di molecole che svolgono un ruolo sia nell'indurre la crescita dei tumori, sia nel determinarne la necrosi.

Una illuminata intuizione di Alberto Mantovani negli anni '70 portò alla identificazione dei macrofagi come cellule in grado di favorire, in particolari condizioni, lo sviluppo delle cellule neoplastiche. Come talora accade, questa inattesa scoperta fu inizialmente accolta con scetticismo. Tuttavia, è ormai evidente che i macrofagi, come altre cellule del sistema immunitario, in presenza di una crescita tumorale non controllata perdono le loro caratteristiche protettive e diventano, come dice Mantovani, "poliziotti corrotti".



## UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II COME ALLA CORTE DI FEDERICO II

*UN CASO DI SERVIZI DEVIATI*

---

Il fondamentale contributo di Alberto Mantovani nella lotta ai tumori è consistito non soltanto nel concentrarsi sulle alterazioni genetiche ed epigenetiche delle cellule neoplastiche, ma nell'individuare il ruolo svolto dalle cellule immunitarie che, nel microambiente tumorale, favoriscono l'insorgenza e la crescita neoplastica. Tali scoperte costituiscono le premesse per il successo dell'attuale immunoterapia dei tumori che si basa sulla "ri-educazione" dei "poliziotti corrotti" in 'poliziotti virtuosi', che sono, quindi, di nuovo capaci di riconoscere gli antigeni tumorali e di uccidere le cellule che li hanno espressi. Il sinergismo tra discipline quali l'Immunologia e l'Oncologia rappresenta attualmente uno dei più grandi successi nella lotta a malattie a prognosi potenzialmente infausta, e i risultati di tale interazione per la prima volta lasciano intravedere nuove ed innovative prospettive terapeutiche.





## IMMUNITÀ E ALIMENTAZIONE

### Giuseppe Matarese

Professore di Patologia generale  
Università degli Studi di Napoli Federico II

L'immunologia, branca della medicina che studia le reazioni di difesa del sistema immune ai patogeni, ha favorito la comprensione della patogenesi di molte malattie. In tempi relativamente recenti, si è visto che molte interazioni connettono il sistema immunitario ad altri sistemi attraverso la produzione di mediatori comuni. Particolare interesse ha destato la scoperta della leptina (dal greco λεπτός [leptos] = sottile), un ormone prodotto principalmente dal grasso che è in grado di influenzare il sistema immunitario.

La leptina ha caratteristiche simili sia agli ormoni che ai mediatori della risposta immunitaria chiamati citochine. Come ormone, la leptina regola lo stato nutrizionale dell'individuo, inibendo l'assunzione di cibo e favorendo anche la funzione riproduttiva. La concentrazione di leptina nel sangue è proporzionale alla quantità di grasso corporeo, per cui soggetti magri hanno bassi livelli mentre soggetti obesi hanno livelli nel sangue molto elevati. Esiste una marcata differenza tra i livelli circolanti di leptina nei due sessi: a parità di grasso, le femmine possiedono livelli di leptina più alti che i maschi. I topi *ob/ob*, che hanno come unico difetto la mancanza congenita di leptina, non solo sono obesi e sterili, ma anche immunodepressi e suscettibili alle infezioni, perché incapaci di sviluppare risposte immunitarie adeguate.

Questi aspetti sono da collegare direttamente al fatto che questi animali hanno un numero ridotto di linfociti T, cellule di importanza centrale nella risposta immunitaria. Sorprendentemente, la somministrazione di leptina in topi *ob/ob*, non solo ripristina il peso corporeo e la fertilità, ma anche la funzione immunitaria. In particolare, sembra che la leptina eserciti i suoi effetti sia sui linfociti T detti "vergini" sia sui linfociti T detti "della memoria", ovvero già stimolati (per esempio da un'infezione o da una vaccinazione), inducendo la proliferazione dei primi e la secrezione di citochine pro-infiammatorie nei secondi.

Una produzione eccessiva di leptina risulta avere conseguenze decisamente deleterie sull'organismo. Infatti, i topi leptino-deficienti *ob/ob*, normalmente resistenti all'encefalite autoimmune (modello della malattia sclerosi multipla), divengono suscettibili alla malattia (come i topi normali) allorché venga loro somministrata la leptina. Altri studi hanno anche evidenziato il coinvolgimento della leptina nella patogenesi di malattie autoimmunitarie come il diabete autoimmune e l'artrite sperimentale. In tale contesto, è di particolare interesse l'osservazione che un ridotto apporto calorico o il digiuno (che riducono i livelli di leptina circolante) possano essere in grado di ridurre l'infiammazione e migliorare il decorso di tali malattie.

Partendo dalle precedenti osservazioni si comprende come il grasso e quindi l'assunzione di cibo, possano influenzare il sistema immunitario. Nel corso dell'ultimo secolo, le migliorate condizioni socio-economiche,



## UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II COME ALLA CORTE DI FEDERICO II

*UN CASO DI SERVIZI DEVIATI*

---

igieniche e alimentari hanno significativamente ridotto l'incidenza delle malattie infettive, soprattutto nelle nazioni ricche e opulente. Contemporaneamente alla riduzione delle malattie infettive, si è registrato un aumento dell'incidenza di malattie infiammatorie, mentre nel terzo mondo ancora si assiste ad un'elevata incidenza di malattie infettive associate a malnutrizione. In base a tali osservazioni, dati sperimentali hanno dimostrato che la riduzione di apporto calorico inibisce direttamente lo sviluppo di malattie infiammatorie. In questo contesto, è stata formulata "l'ipotesi della leptina", che suggerisce che il digiuno eserciti effetti positivi sul controllo dell'autoimmunità

tramite l'abbassamento della sua stessa produzione, ma nel contempo il digiuno riduce la capacità dell'organismo di combattere le infezioni, poiché la riduzione di leptina deprime le difese immunitarie. Sebbene altri fattori debbano essere presi in considerazione nella relazione tra nutrizione, autoimmunità ed infezioni, è d'altronde possibile che il ruolo di collegamento tra stato nutrizionale e risposta immunitaria esercitato dalla leptina rappresenti un tassello fondamentale da elucidare a fondo per approfondire le nostre conoscenze volte all'identificazione di nuovi approcci terapeutici per malattie immuno-mediate sempre più frequenti nella nostra società.





UNIVERSITÀ DEGLI STUDI  
DI NAPOLI FEDERICO II



# COME ALLA CORTE DI FEDERICO II

OVVERO

PARLANDO E RIPARLANDO DI SCIENZA

4



14<sup>a</sup> edizione



PROSSIMO APPUNTAMENTO  
26 GENNAIO 2017- ORE 20.30

**IN MY BEGINNING IS MY END**

***Vassilios Fanos***

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CAGLIARI



ORGANIZZAZIONE A CURA DEL  
CENTRO DI SERVIZIO DI ATENE PER IL COORDINAMENTO DI PROGETTI SPECIALI E L'INNOVAZIONE ORGANIZZATIVA

