

IMMUNOLOGIA

Effetto Warburg contro il cancro

di **Alberto Mantovani**

Risale ai primi del Novecento una scoperta fondamentale di Otto Warburg, in Germania, che gli valse il Premio Nobel per la Medicina nel 1931. Si tratta della cosiddetta «glicolisi aerobica» delle cellule tumorali: queste ultime infatti sono caratterizzate da un particolare metabolismo, ovvero il complesso di reazioni chimiche che trasformano proteine, zuccheri e grassi, fornendo energia per le nostre cellule. Per produrre energia, «pezzi di ricambio» e «materie prime» con cui costruire nuove cellule, le cellule tumorali utilizzano pochissimo ossigeno – un po' come se trattenessero il respiro – e per lo più ricorrono a meccanismi di digestione del glucosio (glicolisi), anche in presenza di ossigeno.

Warburg individuò la velocità di metabolizzare il glucosio come differenza fondamentale tra le cellule sane e quelle cancerose. Questo fenomeno, noto come «effetto Warburg», è stato considerato da un certo punto in avanti come una mera curiosità nota ai patologi. Io stesso ricordo in modo autocritico il mio senso di sufficienza nei confronti di quella scoperta e di condiscendenza nei confronti della strumentazione di un tempo, magari un po' polverosa, ancora presente nei vecchi laboratori. In realtà, negli ultimi anni se ne è riscoperta la fondamentale importanza.

Molto rilevanti, infatti, sono le sue conseguenze in Medicina, ed in particolare in Immunologia e Oncologia. Sul piano diagnostico, l'elevata glicolisi delle cellule tumorali può essere utilizzata per l'individuazione e il riconoscimento di un tumore, per la valutazione di efficacia del trattamento, nonché per un'esatta localizzazione della massa tumorale attraverso tecniche di imaging (mediate da un radiotracciante per PET come il fluoroossiglucosio).

Negli ultimi dieci anni, inoltre, si è rivalutato il fatto che le proprietà metabo-

liche delle cellule tumorali e i meccanismi genici che le orchestrano sono una caratteristica fondamentale dell'essere cancro. In una nuova versione di un paradigma fondamentale, Bob Weinberg e Doug Hanahan – in una pubblicazione su *Cell* di due anni fa – hanno aggiunto il metabolismo, assieme a infiammazione e sovversione delle difese immunitarie, alle caratteristiche essenziali che definiscono il cancro. Di qui la necessità di approfondire gli studi per capire sempre più e meglio se mirare alle peculiarità metaboliche delle cellule tumorali ci possa offrire nuove strategie di intervento terapeutico. Questa, oggi, è una delle frontiere più promettenti della ricerca contro il cancro.

In parallelo, scienziati che studiano il sistema immunitario hanno scoperto che l'adattamento metabolico è una caratteristica fondamentale anche delle cellule delle nostre difese naturali, che si trovano ad agire in condizioni ambientali molto differenti. Ad esempio, quando sorvegliano il polmone o si attivano per debellare un patogeno in questa sede hanno a disposizione grandi quantità di ossigeno. In altri organi o situazioni, invece, si trovano ad agire in condizioni di assenza di ossigeno (anaerobiosi): numerosi studi, ad esempio, dimostrano che i macrofagi utilizzano per lo più un metabolismo anaerobico, anche quando hanno sufficiente ossigeno a disposizione.

Per molto tempo abbiamo pensato a metabolismo e immunità come mondi fra loro molto diversi e lontani. In realtà, soprattutto nell'ultimo periodo si sono accumulate tantissime evidenze che dimostrano il contrario: immunità e metabolismo sono fra loro strettamente correlati. Da una parte i cambiamenti dell'assetto metabolico all'interno della cellula di difesa sono strumentali a svolgere funzioni diverse (ad esempio per un macrofago affrontare un grosso parassita extracellulare o uccidere un germe intracellulare come quello della tu-

bercolosi); dall'altra parte le cellule dell'immunità – in particolare innata – orchestrano il metabolismo. E a loro volta i mediatori metabolici influenzano la funzione delle cellule dell'immunità.

Così, anche le patologie legate all'obesità trovano una nuova chiave di lettura. Grazie ai recenti progressi della ricerca, oggi sappiamo che all'interno del tessuto adiposo sono presenti molte cellule (più della metà del totale) del sistema immunitario: in particolare i macrofagi, che producono citochine infiammatorie che danneggiano in modo grave il nostro metabolismo, fino ad indurre una sindrome metabolica. Le citochine sono le molecole con cui il sistema immunitario comunica, una sorta di "parole" che hanno l'importante e delicato compito di richiamare nel luogo, nel momento e nella quantità giusta, i globuli bianchi che ci proteggono dalle infezioni. Ma che, in quantità eccessiva o quando non sono necessari, diventano dannosi. I mediatori di infiammazione hanno quindi un ruolo importante nello sviluppo di alcune patologie legate all'obesità, fra cui il diabete adulto, le malattie cardiovascolari e il cancro.

Questa nuova visione delle cose sta portando a sperimentare strategie terapeutiche innovative e a "rileggere" in modo diverso farmaci di cui già disponiamo e che utilizziamo per malattie diverse. Di nuovo, quindi, il pensiero torna alla scoperta di Otto Warburg e all'importanza del metabolismo: per malattie diverse, prime fra tutte i tumori, e per l'armonico funzionamento del sistema immunitario. La speranza ora, a distanza di quasi 100 anni, è che Warburg ci insegni nuove strategie di intervento per modulare le risposte immunitarie e per la lotta contro il cancro

Nel 1931 ottenne il Nobel per la scoperta della glicolisi aerobica delle cellule tumorali: a lungo considerata una mera curiosità è invece fondamentale