**GLI INIBITORI DI “CHECKPOINT” IMMUNITARI:**

**IPILIMUMAB E NIVOLUMAB**

L’immuno-oncologia ha rappresentato un importante passo in avanti nel trattamento del cancro, specialmente in neoplasie particolarmente difficili da trattare quali il melanoma e i tumori del polmone e del rene.

L’immuno-oncologia funziona stimolando le cellule del sistema immunitario a combattere il cancro e persegue una strategia complementare a quella delle terapie classiche: non colpisce direttamente le cellule tumorali, ma mira ad attivare i linfociti T del paziente (potenti globuli bianchi capaci di eliminare o neutralizzare le cellule infette o anormali), allo scopo di metterli in condizione di distruggere il tumore.

L’elemento chiave dell’immuno-oncologia è stata la scoperta dei *checkpoint*, molecole coinvolte nei meccanismi che permettono al tumore di evadere il controllo del sistema immunitario. Poste sulla superficie delle cellule tumorali, queste proteine agiscono come un “segnale di stop”, impedendo al sistema immunitario di distruggere le cellule tumorali. Queste molecole possono diventare bersaglio di anticorpi monoclonali che, inibendo i *checkpoint*, riattivano la risposta immunitaria anti-tumorale. Gli inibitori dei *checkpoint*, quindi, agiscono sulle molecole presenti sulle cellule T del sistema immunitario.

**Ipilimumab** è stato il primo inibitore di checkpoint a ricevere l’approvazione in Europa. Ipilimumab è un anticorpo monoclonale interamente umano anti-CTLA-4 (antigene-4 associato ai linfociti citotossici T). CTLA-4 è un regolatore negativo dell’attivazione delle cellule T; quando ipilimumab si lega a CTLA-4, blocca l’interazione di CTLA-4 con i suoi ligandi, CD80/CD86 e, di conseguenza, aumenta l’attivazione e la proliferazione delle cellule T. Il meccanismo d’azione di ipilimumab agisce quindi sul tumore in maniera indiretta, attraverso il potenziamento della risposta immunitaria mediata dalle cellule T. A luglio 2011, ipilimumab ha ricevuto l'autorizzazione in Europa per il trattamento del melanoma avanzato (non operabile o metastatico) in pazienti adulti sottoposti a una precedente terapia. A ottobre 2013, ipilimumab ha ottenuto dall’autorità regolatoria europea l'estensione dell’autorizzazione per l’uso nel trattamento del melanoma avanzato (non operabile o metastatico) in pazienti adulti che non hanno ricevuto alcuna terapia precedente (prima linea).

Nel settembre 2014, l’approvazione dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) della rimborsabilità di questa indicazione, pubblicata in Gazzetta Ufficiale, ha permesso ai pazienti italiani di accedere a ipilimumab fin dalla prima linea di trattamento.

**Nivolumab**, il secondo farmaco immuno-oncologico diBristol-Myers Squibb,ha segnato una svolta nel trattamento di diversi tipi di tumori, solidi e del sangue. Nivolumab è un inibitore del *checkpoint* immunitario PD-1 (programmed death-1), che è stato progettato per potenziare il nostro sistema immunitario al fine di ristabilire la risposta immunitaria anti-tumorale. Rinforzando il sistema immunitario contro il cancro, nivolumab è divenuto un’importante opzione di trattamento per molti tipi di tumore.

Il programma globale di sviluppo di nivolumab si basa sulle conoscenze scientifiche di Bristol-Myers Squibb nel campo dell’immuno-oncologia e include un’ampia gamma di studi clinici, in tutte le fasi della sperimentazione, compresa la fase 3, in molti tipi di tumori. Ad oggi, nel programma di sviluppo clinico di nivolumab sono stati arruolati più di 35.000 pazienti. Gli studi clinici con nivolumab hanno contribuito ad approfondire le conoscenze sul potenziale ruolo dei biomarcatori nella cura dei pazienti, in particolare nel modo in cui essi possano beneficiare del farmaco in base ai livelli di espressione di PD-L1.