

Citochine come adiuvanti naturali: prospettive per lo sviluppo di vaccini



Filippo Belardelli

Un vaccino è generalmente costituito dall'antigene (componente dell'agente patogeno) e dall'adiuvante, sostanza che conferisce all'antigene una maggiore capacità di stimolare nell'ospite risposte immuni di tipo protettivo. L'identificazione di nuovi adiuvanti, dotati di maggiore efficacia e sicurezza, rappresenta attualmente una sfida importante per la ricerca orientata allo sviluppo dei vaccini. Infatti, sebbene i progressi scientifici e tecnologici abbiano consentito lo sviluppo di vaccini progressivamente più sicuri nel corso degli oltre 200 anni trascorsi dalla prima introduzione delle vaccinazioni da parte di E. Jenner, i vaccini di nuova generazione sono spesso caratterizzati da una minore capacità di indurre risposte immuni protettive e quindi richiedono l'utilizzo di potenti adiuvanti. In questi ultimi anni, i progressi nel campo dell'immunologia delle malattie infettive e dei tumori hanno evidenziato il ruolo chiave di alcuni fattori naturali (citochine) prodotti dalle cellule del sistema immunitario nel mediare la risposta immune protettiva contro agenti infettanti o cellule tumorali. Tali progressi permettono oggi di considerare alcune citochine, già ampiamente utilizzate nell'uomo, come adiuvanti naturali di emergente interesse per lo sviluppo di

vaccini antivirali e antitumorali. Le principali caratteristiche dei vaccini antivirali e antitumorali così come i problemi con i quali si confronta attualmente la ricerca in questo campo sono illustrati nella Tabella 1.

GLI ADIUVANTI: BREVE RASSEGNA STORICA E NUOVI SVILUPPI DELLA RICERCA

I primi studi sul fenomeno dell'adiuvanza risalgono agli anni '20, quando G. Ramon osservò che cavalli vaccinati con la tossina tetanica fornivano sieri anti-tossina più potenti se sviluppavano un ascesso nel sito di inoculo del vaccino. Negli anni successivi, A.T. Glenny dimostrò l'attività adiuvante dei sali di alluminio associati alla tossina difterica e a metà degli anni '30 J. Freund formulò un potente adiuvante immunologico, noto come adiuvante completo di Freund, costituito da un'emulsione di acqua e olio minerale contenente batteri della tubercolosi inattivati. Nel 1956 A. Johnson dimostrò una forte attività adiuvante della endotossina dei batteri Gram-negativi e nel 1974 F. Ellouz identificò

nel muramil-dipeptide la componente essenziale per l'attività adiuvante dei batteri contenuti nell'adiuvante di Freund (1).

Gli adiuvanti basati sui sali di alluminio sono oggi gli unici approvati per uso nell'uomo in Europa, a eccezione della recente introduzione dell'MF59 come adiuvante per la vaccinazione anti-influenzale negli individui anziani (2). Tuttavia, i sali di alluminio non sempre mostrano lo stesso grado di efficacia quando associati ad antigeni diversi e sono scarsamente utilizzabili nei casi di somministrazione del vaccino per vie diverse da quella parenterale, ad esempio la via orale o intranasale. Inoltre, essi promuovono la generazione di risposte immuni che non sempre correlano con la protezione. Nonostante la ricerca abbia indicato una serie cospicua di nuovi reagenti dotati di attività adiuvante per lo sviluppo di vaccini, l'elevata tossicità spesso associata a questi nuovi composti ha rappresentato un forte ostacolo al loro utilizzo nell'uomo. È stata inoltre sottolineata la necessità di sviluppare adiuvanti in grado di stimolare una risposta immune di tipo cellulare, che potrebbe essere considerata un surrogato della protezione, e non solo, come avviene generalmente, della risposta anticorpale, che spesso non si associa a una protezione efficace (3).

**L'identificazione
di nuovi adiuvanti
è una delle sfide
più importanti
nella ricerca legata
allo sviluppo dei vaccini**

**Paola Rizza, Franca Moretti, Maria Ferrantini,
Imerio Capone e Filippo Belardelli**

Laboratorio di Virologia, ISS

Tabella 1 - Caratteristiche dei vaccini antivirali e antitumorali e problemi aperti

Vaccini antivirali	Vaccini antitumorali
Vaccini profilattici, cioè utilizzati per prevenire le infezioni	Vaccini terapeutici, cioè diretti a stimolare risposte difensive contro un tumore già presente nell'individuo
Richiedono generalmente somministrazioni ripetute per essere efficaci (ad esempio, il vaccino contro l'epatite B)	Non sono da considerarsi come "proiettili magici" contro il cancro, e il loro impiego clinico è da prevedersi in associazione con trattamenti più convenzionali (chemioterapia, radioterapia)
Per alcuni virus (HIV, virus dell'epatite C) non sono stati ancora identificati vaccini in grado di indurre protezione	Un obiettivo della ricerca è la realizzazione di vaccini antitumorali profilattici, cioè in grado di prevenire l'insorgenza di un tumore, diretti contro agenti infettivi coinvolti nello sviluppo di neoplasie (virus dell'epatite nel carcinoma epatico, virus del papilloma nel carcinoma della cervice, virus di Epstein-Barr nei linfomi B in soggetti immunodepressi)
Numerosi sforzi della ricerca sono focalizzati sullo sviluppo di vaccini antivirali terapeutici per pazienti infetti con virus responsabili di malattie croniche gravi, quali HIV e virus dell'epatite	È prevedibile che soggetti a rischio di sviluppo di alcuni tipi di cancro possano beneficiare in un futuro di vaccini antitumorali profilattici, in grado di prevenire la progressione tumorale

Le nuove conoscenze acquisite sui meccanismi che innescano la risposta immune hanno portato alla luce elementi chiave per svelare le modalità attraverso cui molti adiuvanti svolgono la loro azione. Studi recenti hanno evidenziato che alcune citochine agiscono come ponte tra la risposta immune innata (prima linea difensiva dell'organismo contro patogeni e tumori) e quella acquisita (che consente la protezione a lungo termine), promuovendo lo sviluppo dell'immunità contro patogeni e tumori (4).

È stato inoltre dimostrato che alcuni adiuvanti classici agiscono mediante l'induzione di determinate citochine, che sono responsabili dell'induzione delle risposte protet-

tive. Nella Figura 1 è mostrato uno schema degli eventi attraverso i quali un adiuvante può generare una risposta immune efficace verso un determinato antigene. Queste nuove scoperte hanno permesso l'avvio di un numero crescente di studi clinici per valutare l'efficacia di alcune citochine come adiuvanti di vaccini antivirali come pure per strategie di vaccinazione antitumorale in pazienti oncologici (Figura 2).

LE CITOCINE COME POTENTI STIMOLATORI DELLE CELLULE DENDRITICHE

I recenti sviluppi della ricerca hanno messo in evidenza un bersaglio di fondamentale importanza per l'azione degli adiuvanti vacci-

nali, le cellule dendritiche (DC), considerate gli elementi chiave per l'induzione della risposta immune primaria, conseguente cioè al primo contatto dell'organismo con un antigene. Le DC sono le "sentinelle" del sistema immunitario, cellule cioè con funzioni specializzate per catturare l'antigene e presentarlo ai linfociti per avviare la risposta immune contro i patogeni o le cellule neoplastiche. Le DC sono disseminate nei tessuti periferici dell'organismo, con particolare concentrazione nelle aree di potenziale accesso ai patogeni. In seguito al riconoscimento e alla cattura dell'antigene le DC migrano negli organi linfoidi secondari dove danno inizio alla risposta im-

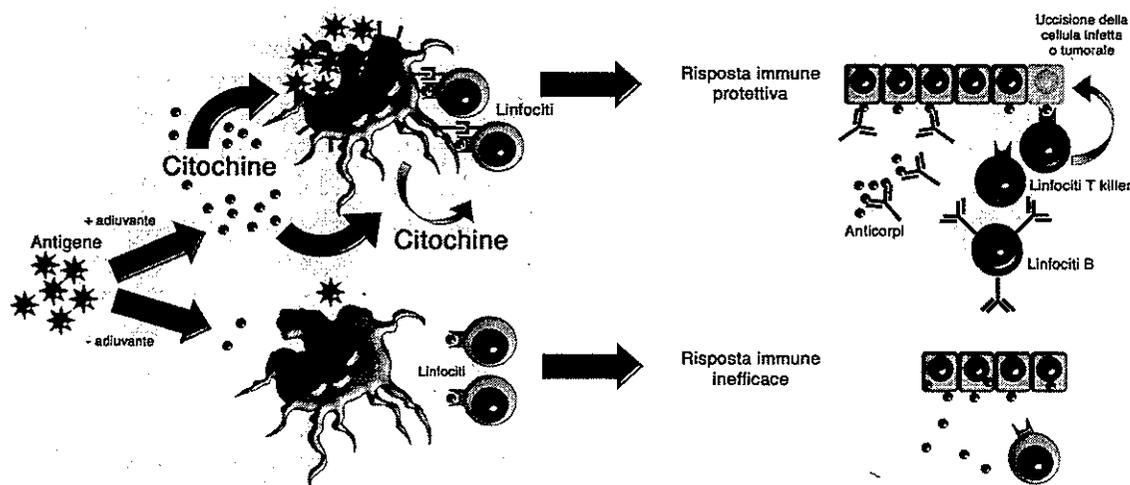


Figura 1 - Rappresentazione schematica del ruolo svolto dagli adiuvanti nell'induzione di una risposta immune efficace

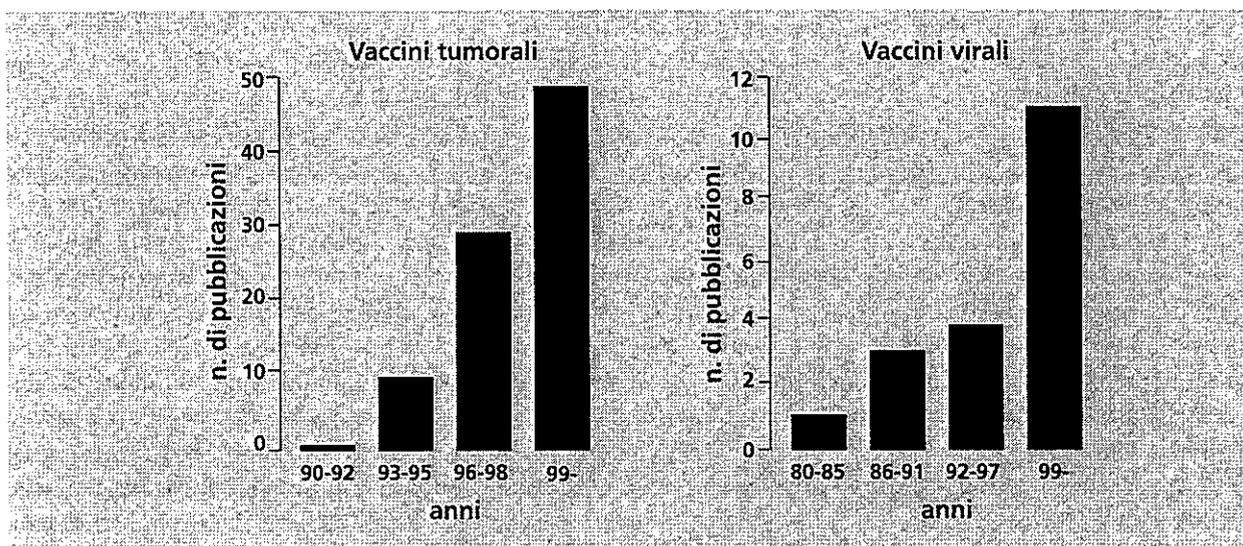


Figura 2 - Studi clinici che descrivono l'impiego di citochine come adiuvanti di vaccini

mune. Il differenziamento e l'attività delle DC sono regolati da una varietà di citochine prodotte da cellule che controllano l'immunità innata, come i macrofagi e le cellule *natural killer*.

In seguito a stimolazione le DC producono citochine in grado di attivare le cellule effettrici della risposta immune (cellule B e cellule T), così come alcune citochine che svolgono una azione immunosoppressiva. Il *milieu* di citochine che si genera in seguito a queste interazioni orienterà la risposta immune verso l'immunità o la tolleranza (5).

La comprensione del ruolo chiave svolto da alcune citochine nella regolazione dell'attività delle DC permette oggi di considerare questi fattori particolarmente promettenti come adiuvanti vaccinali. Studi recenti richiamano l'attenzione sull'importanza degli interferoni (IFN) di tipo I, una famiglia di citochine ad attività antivirale e antitumorale, nel collegare l'immunità innata con l'immunità acquisita grazie ai loro effetti esercitati sulle DC. Un nuovo interesse verso queste citochine, già da tempo utilizzate nella routine clinica, è scaturito

dall'identificazione delle cellule plasmacitoidi, un particolare tipo di DC caratterizzate dalla capacità di produrre elevate quantità di IFN di tipo I in risposta a determinati stimoli, quali l'infezione con virus o batteri (6). È stato evidenziato come gli IFN di tipo I prodotti dalle DC siano di

fondamentale importanza per la sopravvivenza di tali cellule e per la loro capacità di stimolare i linfociti T nella risposta immune (7). Lavori recenti sottolineano come gli IFN di tipo I prodotti dalle cellule plasmacitoidi in risposta ad alcuni virus possano regolare la secrezione di citochine da parte delle plasmacitoidi stesse, un

meccanismo che permette di diversificare la risposta immune ai virus (8). Una serie di studi condotti dal nostro gruppo e presentati al convegno internazionale "Cytokines as natural adjuvants: perspectives for vaccine development", organizzato il 22-24 aprile 2002 dall'Isti-

tuto Superiore di Sanità (ISS), in collaborazione con la SIICA (Società Italiana di Immunologia, Immunologia Clinica e Allergologia) (9) ha mostrato che gli IFN di tipo I possono fornire un segnale molto potente per il differenziamento e per l'attivazione delle DC (10, 11). In particolare, gli IFN di tipo I promuovono in tempi rapidi il differenziamento di monociti umani del sangue periferico in DC con spiccate capacità funzionali (IFN-DC) (10). Esperimenti di immunizzazione realizzati in Istituto negli stabulari speciali per topi immunodepressi hanno inoltre dimostrato una potente capacità delle IFN-DC di generare una risposta anticorpale primaria in un modello chimerico uomo/topo, ottenuto mediante trapianto di cellule umane in un ceppo di topo immunodeficiente (hu-PBL-SCID) (11).

La comprensione del ruolo cruciale svolto dalle DC e della loro potenziale efficacia come adiuvanti cellulari di elezione per lo sviluppo di vaccini permette oggi di delineare nuove strategie di vaccinazione dirette contro il cancro o contro

Le cellule dendritiche sono le "sentinelle" del sistema immunitario

Alcune citochine svolgono un ruolo chiave nel regolare l'attività delle cellule dendritiche

malattie virali gravi. La vaccinazione antitumorale basata sull'uso di DC come adiuvanti in associazione con antigeni tumorali (antigeni bersaglio della risposta immune) viene oggi considerata una strategia particolarmente promettente e già utilizzata in pazienti oncologici. Tale strategia prevede l'uso di DC preparate a partire da cellule del sangue periferico del paziente mediante trattamento *in vitro* con citochine, "caricate" con gli antigeni tumorali, stimolate con citochine, e, infine, reinfuse nel paziente per generare una risposta immune in grado di controllare la progressione o la recidiva del tumore (Figura 3). I primi risultati di alcuni studi clinici di vaccinazione di pazienti con melanoma con DC hanno indicato che DC mature sono più efficaci che DC immature nell'indurre risposte immuni melanoma-specifiche (12). Studi clinici in pazienti con melanoma avanzato hanno dimostrato l'efficacia della vaccinazione con dendritofagi caricati con antigeni tumorali provenienti da cellule di melanoma lisate (13). I dendritofagi sono DC ottenuti mediante una metodologia sviluppata recentemente che consente di utilizzare direttamente le cellule del sangue del paziente, evitando le fasi di isolamento di determinati tipi di cellule previste dalle altre metodiche attualmente impiegate. I pazienti vaccinati hanno sviluppato risposte immuni dirette contro gli antigeni di melanoma utilizzati per caricare i dendritofagi e sono stati anche osservati segni di risposta clinica.

Una prospettiva di trasferimento alla clinica derivata dagli studi condotti dal nostro gruppo è rappresentata dall'uso delle IFN-DC per strategie di vaccinazione terapeutica in

pazienti oncologici o affetti da alcune malattie infettive gravi. Studi preclinici effettuati nel nostro laboratorio hanno dimostrato l'efficacia delle IFN-DC come adiuvanti cellulari in grado di stimolare una risposta immune protettiva contro il virus HIV-1 e contro lo sviluppo di linfomi umani EBV-associati in modelli di topi immunodepressi trapiantati con cellule umane. Dal momento che terapie con DC generate dal paziente stesso rappresentano oggi una prospettiva di forte interesse biomedico per generare risposte

immuni efficaci con ridotto rischio di tossicità, il potenziale vantaggio dell'uso di vaccini terapeutici basati su DC ottenute con IFN- α saranno sperimentati nell'uomo.

L'UTILIZZO DI IFN- α COME ADIUVANTE

Gli IFN α/β sono stati scoperti alla fine degli anni '50 come citochine dotate di potente attività antivirale. Successivamente, l'attività

antitumorale degli IFN, in particolare dell'IFN- α , è stata ampiamente dimostrata in modelli sperimentali. Attualmente, gli IFN- α sono le citochine più largamente impiegate nell'uomo, soprattutto per il trattamento di pazienti affetti da alcune infezioni virali gravi o neoplasie. Nonostante molti anni di ricerca, solo recentemente si è iniziato a comprendere come i molteplici effetti biologici di queste citochine siano dovuti, oltre che a un'azione diretta sia sulle infezioni virali che sulla crescita delle cellule tumorali, a una potente azione esercitata da queste citochine sul sistema immune. Una serie di ricerche condotte in modelli murini sottolinea il potenziale degli IFN di tipo I come adiuvanti naturali di vaccini contro le infezioni virali. Tali citochine provocano infatti un aumento sia delle risposte anticorpali che delle risposte linfocitarie T contro un antigene solubile utilizzato per la vaccinazione e, aspetto di particolare rilevanza, favoriscono lo sviluppo di memoria immunologica (14).

Studi recenti realizzati dal nostro gruppo in modelli animali hanno mostrato che gli IFN di tipo I sono in grado di agire come un potente

La vaccinazione antitumorale con cellule dendritiche come adiuvanti viene già utilizzata in pazienti oncologici

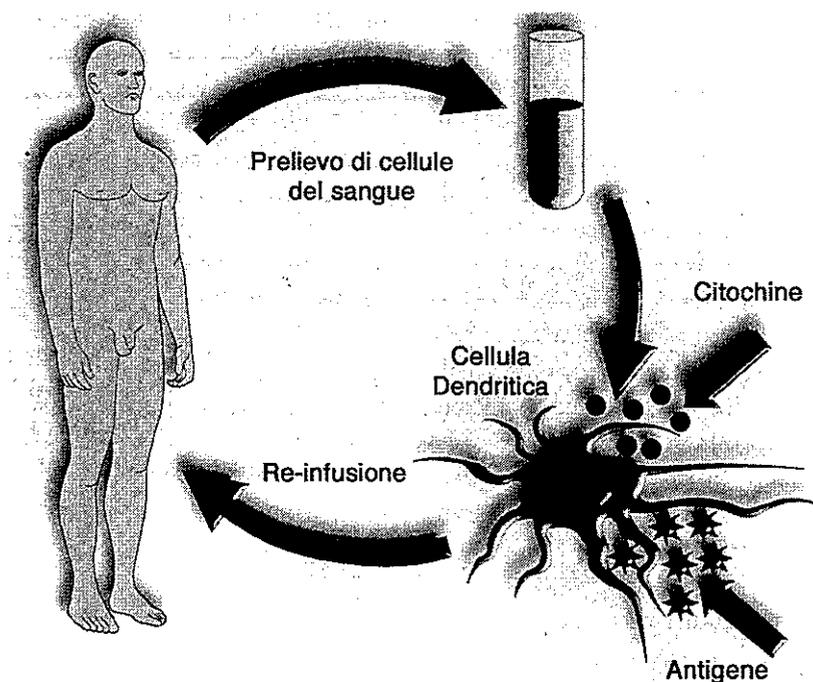


Figura 3 - Strategie di vaccinazione antitumorale con cellule dendritiche

adiuvante del vaccino antinfluenzale umano attualmente in commercio (15). Evidenze sperimentali ottenute in topi geneticamente deficienti per il sistema IFN hanno dimostrato che l'IFN- α è necessario per lo sviluppo della risposta immune e indispensabile per l'azione di alcuni adiuvanti attualmente utilizzati per la vaccinazione nell'uomo. Inoltre, l'impiego di IFN- α per la vaccinazione antinfluenzale ha dimostrato che tale citochina ha un'efficacia comparabile e in alcuni casi superiore a quella degli adiuvanti più potenti nell'indurre una risposta anticorpale protettiva (15). Il

complesso dei dati sperimentali ottenuti nel Laboratorio di Virologia dell'ISS ha fornito il razionale per un nuovo utilizzo degli IFN di tipo I come adiuvanti di vaccini nell'uomo. Uno studio clinico in fase di avvio coordinato dall'ISS e finanziato dalla Comunità Europea si prefigge di valutare in individui sani l'attività adiuvante di IFN- α nella vaccinazione contro l'epatite B, che richiede la somministrazione di tre dosi di vaccino per garantire protezione (Tabella 2). L'obiettivo primario dello studio è di dimostrare che la somministrazione di IFN- α come adiuvante del vaccino induce

livelli anticorpali protettivi nei soggetti vaccinati dopo la seconda vaccinazione. Inoltre, saranno valutati nei soggetti vaccinati una serie di parametri immunologici che caratterizzano il tipo di risposta immune, quali le sottoclassi di immunoglobuline specifiche per l'antigene, le risposte delle cellule T-helper e il profilo fenotipico e funzionale delle DC. L'insieme dei risultati fornirà indicazioni importanti per stabilire se l'IFN- α è una citochina valida come adiuvante di vaccini antivirali.

L'impiego degli IFN di tipo I come adiuvanti per lo sviluppo di vaccini antitumorali rappresenta oggi

Tabella 2 - Progetto finanziato dalla Comunità Europea nell'ambito del V Programma quadro

Valutazione dell'attività adiuvante di interferone di tipo I nella vaccinazione contro il virus dell'epatite B

Coordinatore

F. Belardelli, Laboratorio di Virologia, ISS

Partner

F. Belardelli, M. Rapicetta, A. Mele, ISS, Roma; G. Viscomi, Alfa Wassermann SpA, Bologna; G. Ippolito, M. Capobianchi, Istituto Nazionale Malattie Infettive "L. Spallanzani", Roma; D. Tough, The Edward Jenner Institute for Vaccine Research, Compton, Gran Bretagna; C. Garcia Monzon, Ospedale Universitario "S. Cristina", Madrid, Spagna

Obiettivi primari

Dimostrare che la somministrazione di IFN- α come adiuvante del vaccino anti-epatite B conferisce la sieroprotezione già dopo due vaccinazioni in soggetti sani. In particolare saranno valutati:

- la cinetica della risposta anticorpale nei soggetti vaccinati
- i titoli anticorpali raggiunti a tempi determinati dopo la vaccinazione

Obiettivi secondari

Dimostrare che la somministrazione di IFN- α come adiuvante promuove quei meccanismi cellulari responsabili del raggiungimento dell'immunità. In particolare saranno valutati:

- le sottoclassi di immunoglobuline G anti-virus dell'epatite B
- le risposte delle cellule T-helper
- la funzione e il fenotipo delle cellule dendritiche

Importanza

Importanza di acquisire un'immunità protettiva dopo 2 dosi di vaccino invece di 3:

- circa il 40%-50% degli adulti sani vaccinati non ricevono la terza dose di vaccino
- i livelli anticorpali che si raggiungono dopo due dosi di vaccinazione non garantiscono una protezione a lungo termine e spesso non sono neanche sufficienti a fornire una protezione immediata
- un ciclo vaccinale incompleto rende l'individuo potenzialmente suscettibile all'infezione, costituendo un pericolo soprattutto per quelle categorie di soggetti a rischio (conviventi con soggetti infetti, politrasmisti, emodializzati, tossicodipendenti, operatori sanitari e della pubblica sicurezza, ecc.). Per tali gruppi, raggiungere una protezione immunologica immediata rappresenta un obiettivo sanitario importante

Possibilità di acquisire un'immunità protettiva anche dopo una singola dose di vaccino:

- qualora una sola dose di vaccino si dimostrasse sufficiente per l'induzione di immunità protettiva, si avrebbero notevoli vantaggi soprattutto per i soggetti a rischio e per i programmi di vaccinazione nei Paesi in via di sviluppo

Ricadute per i soggetti che non sviluppano immunità e per gli immunocompromessi.

Ricadute per lo sviluppo di altri vaccini.

una prospettiva di emergente interesse. L'IFN- α è la citochina più utilizzata per il trattamento di numerose neoplasie, quali melanoma, carcinoma renale, leucemia a cellule capellute, e leucemia mieloide cronica. L'uso clinico dell'IFN- α è stato finora basato sul concetto che questa citochina esercitasse i suoi effetti terapeutici soprattutto agendo direttamente contro le cellule tumorali. L'insieme delle ricerche condotte sia dal nostro gruppo che in altri laboratori ha evidenziato le prospettive e i potenziali vantaggi di utilizzare in pazienti oncologici l'IFN- α con modalità diverse da quelle correnti, che prevedono alte dosi per lunghi periodi, determinando spesso effetti tossici considerevoli (Figura 4) (16). Le nuove modalità si basano sull'uso selettivo di queste citochine come adiuvanti di vaccini tumorali, diret-

ti contro alcune neoplasie per le quali l'identificazione di vaccinazioni terapeutiche efficaci è limitata dalla difficoltà di individuare adiuvanti potenti e idonei per uso clinico. Il nostro gruppo sta attivando uno studio clinico in collaborazione con l'Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori di Milano e l'Istituto Dermopatico dell'Immacolata di Roma e finanziato dal Ministero della Salute, in cui pazienti con melanoma avanzato saranno vaccinati con peptidi di antigeni tumorali in

associazione con IFN- α somministrato come adiuvante a basse dosi nel sito di inoculo del vaccino.

Il forte impegno dell'Istituto in questo campo della ricerca biomedica ha portato alla necessità di promuovere un forum di incontro e di dibattito tra scienziati di fama internazionale che da anni si occupano di queste problematiche.

A tal fine l'ISS ha organizzato, come accennato in precedenza, il convegno internazionale "Cytokines as natural adjuvants: perspectives for vaccine development" che ha avuto due obiettivi principali:

- offrire una rassegna delle più recenti scoperte della ricerca di base e applicata sulla capacità delle citochine di indurre una immunità protettiva;
- discutere le prospettive dell'uso di citochine come adiuvanti per lo sviluppo di vaccini efficaci nella prevenzione (vaccini profilattici) o nel trattamento (vaccini terapeutici) di malattie infettive e neoplasie umane. I risultati più salienti presentati dai relatori al convegno sono riassunti nella Tabella 3.

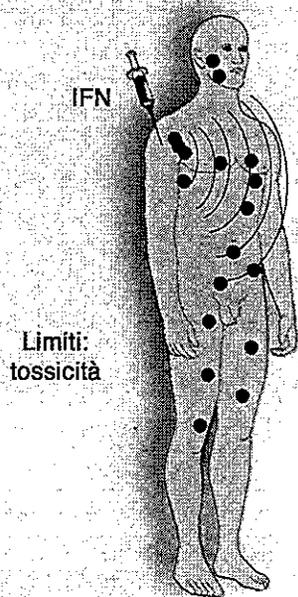
CONCLUSIONI

Se l'attività immuno-stimolatoria degli adiuvanti classici è mediata dalle citochine, perché non usare direttamente questi fattori come adiuvanti naturali potenzialmente più selettivi? Quali citochine o loro combinazioni hanno una maggiore

**L'interferone- α
è la citochina
più utilizzata
per il trattamento
di numerose neoplasie**

IFN- α COME ADIUVANTE NELLA VACCINAZIONE CONTRO IL MELANOMA

Regime di trattamento classico che utilizza IFN- α ad alte dosi nella terapia del melanoma ad alto rischio



Utilizzo proposto: IFN- α come adiuvante nella vaccinazione contro il melanoma

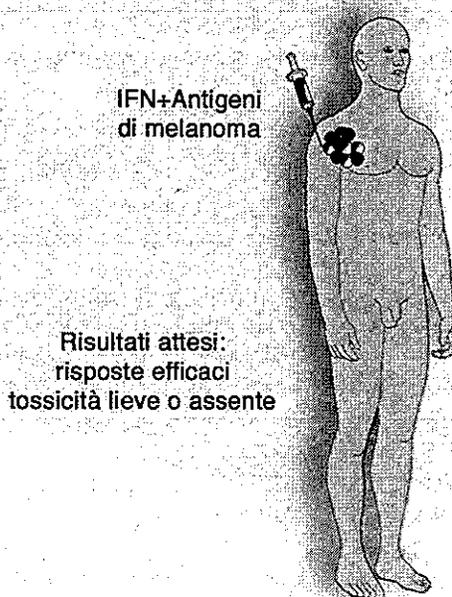


Figura 4 - IFN- α come adiuvante nella vaccinazione contro il melanoma

Tabella 3 - Principali risultati emersi in occasione del convegno "Cytokines as natural adjuvants: perspectives for vaccine development"

- Le citochine possono orientare la risposta immune verso l'immunità o la tolleranza attraverso la loro azione sulle cellule dendritiche (DC).
- Gli IFN di tipo I sono potenti attivatori delle cellule dendritiche (DC) sia nel topo che nell'uomo, possono promuovere in queste cellule un'attività di stimolazione dei linfociti T e sono degli adiuvanti efficaci per vaccini antivirali in modelli animali.
- Sono in corso studi clinici sull'uomo per valutare l'attività adiuvante di IFN- α sia per vaccini profilattici che per vaccini terapeutici.
- L'IL-2 è secreta dalle DC di topo ed è importante nel conferire a queste cellule l'attività di stimolazione dei linfociti T nella risposta immune, suggerendo l'uso di questa citochina come adiuvante di vaccini profilattici.
- L'impiego del GM-CSF come adiuvante di vaccini contro malattie infettive necessita di ottimizzazione, al fine di valutare dosi, tempi e vie di somministrazione, formulazione.
- È necessario individuare strategie per prevenire la generazione di varianti tumorali resistenti alla risposta immune indotta dalla vaccinazione antitumorale basata sulle citochine.
- I modelli animali ci insegnano che citochine dotate di potente attività adiuvante (ad esempio, il GM-CSF) possono esercitare effetti immunosoppressivi a seconda del dosaggio, tempi di somministrazione e antigene utilizzato per la vaccinazione.
- Risultati più recenti richiamano l'attenzione sull'uso combinato di citochine e strategie vaccinali al fine di ottimizzare l'efficacia di interventi di immunoterapia di pazienti con tumore.
- Studi clinici comparativi con DC generate con cocktail diversi di citochine saranno cruciali nel definire le condizioni ottimali di preparazione di adiuvanti cellulari per lo sviluppo di vaccini terapeutici.

probabilità di successo? Quali sono le dosi, i tempi e le vie di somministrazione ottimali?

Certamente numerose sono le domande ancora in attesa di risposta. Tuttavia, la crescente comprensione dei meccanismi con i quali le citochine agiscono per innescare la risposta immune consente ora di disegnare studi clinici che affrontino i diversi problemi irrisolti in maniera sistematica. L'impiego di alcune citochine già ampiamente utilizzate nella pratica clinica (IFN di tipo I, IL-2, GM-CSF) come adiuvanti di vaccini umani non dovrebbe porre problemi di sicurezza rilevanti. Rimane tuttavia necessario identificare le modalità ottimali di utilizzo di queste citochine come adiuvanti, come agenti singoli o in combinazione con altri interventi di tipo immunologico, in partico-

lare in vaccinazioni terapeutiche. Nel prossimo futuro sono attesi i risultati di studi clinici rilevanti che, oltre a verificare se alcuni dei notevoli effetti ottenuti in modelli pre-clinici utilizzando citochine come adiuvanti possano essere riprodotti nell'uomo, forniranno le basi per definire nuovi interventi terapeutici e profilattici contro malattie di impatto per la salute dell'uomo.

Riferimenti bibliografici

1. Vogel FR. Clin Infect Dis 2000; 30 Suppl 3: S266-70.
2. Nicholson KG, Colegate AE, Podda A, et al. Lancet 2001; 357: 1937-43.
3. Del Giudice G, Podda A, Rappuoli R. Vaccine 2001; 20 suppl. 1: S38-41.
4. Belardelli F, Ferrantini M. Trends Immunol 2002; 23: 201-8.
5. Banchereau J, Steinman RM. Nature 1998; 392: 245-52.
6. Shortman K, Liu YJ. Nature Rev Immunol 2002; 2: 151-61.
7. Montoya M, Schiavoni G, Mattei F, et al. Blood 2002; 99: 3263-71.
8. Dalod M, Salazar-Mather TP, Malmgaard L, et al. J Exp Med 2002; 195: 517-28.
9. Rizza P, Ferrantini M, Capone I, et al. Trends Immunol 2002; 8: 381-3.
10. Santini SM, Lapenta C, Logozzi M, et al. J Exp Med 2000; 191: 1777-88.
11. Parlato S, Santini SM, Lapenta C, et al. Blood 2001; 98: 3022-9.
12. Adema GJ. Dendritic cells from bench to bedside. In: International Meeting. Cytokines as natural adjuvants: perspectives for vaccine development. Abstract book. Ferrantini M, Moretti F, Belardelli F, editors. Roma, Istituto Superiore di Sanità; 2002. ISTISAN Congressi 02/C2. p. 36.
13. Bercovici N, Duffour MT, Nardin A, et al. Cross-priming of tumor-specific T cells *in vitro* and in melanoma patients using autologous dendritic cells as natural adjuvant. In: International Meeting. Cytokines as natural adjuvants: perspectives for vaccine development. Abstract book. Ferrantini M, Moretti F, Belardelli F, editors. Roma, Istituto Superiore di Sanità; 2002. ISTISAN Congressi 02/C2. p. 45.
14. Le Bon A, Schiavoni G, D'Agostino G, et al. Immunity 2001; 14: 461-70.
15. Proietti E, Bracci L, Puzelli S, et al. J Immunol 2002; 169: 375-83.
16. Belardelli F, Ferrantini M, Proietti E, et al. Cytokine Growth Factor Rev 2002; 13: 119-34.

In brief

Cytokines as natural adjuvants: perspectives for vaccine development

Adjuvants are substances that enhance specific immune response to vaccines. Recent progress in the field of immune regulation has led to the concept of using certain cytokines as natural adjuvants for human vaccines. Cytokines are the major mediators of host defences against infectious and malignant diseases, regulating the communications among cells of the immune system. The most recent findings of the studies performed in the Italian National Institute of Health, demonstrating the ability of type I interferons to act as powerful vaccine adjuvants in experimental models, are now providing the opportunity to translate basic research into multiple clinical applications.