Un progetto a cura di

LA LAMPADA DI ALADINO OLTRE IL CANCRO

OSSERVATORIO TERAPIE AVANZATE

CAR-T: UNA TERAPIA GENICA PER I TUMORI

Una edizione

Editore **Rarelab Srl**
Progetto grafico **Pavlo Romanyuk**
Testi **Enrico Orzes**
Coordinamento editoriale **Enrico Orzes** e **Francesca Ceradini**

Il presente documento, pubblicato nel mese di giugno 2022, ha scopo informativo e non promozionale. I contenuti sono di proprietà di **Rarelab Srl** e **La Lampada di Aladino** e non possono essere riprodotti in alcun modo se non previa autorizzazione scritta di **Rarelab Srl** e **La Lampada di Aladino** e citazione della fonte.

©**Rarelab Srl** e **La Lampada di Aladino**

INDICE

LE TERAPIE AVANZATE: MANUALE DI ISTRUZIONE p. 5

COSA SONO LE CAR-T? p. 10

COME SI PRODUCE UNA CAR-T? p. 17

LE CAR-T SONO TERAPIE SICURE? p. 22

CONTRO QUALI MALATTIE SONO INDICATE LE CAR-T? p. 27

DOVE SI EFFETTUANO I TRATTAMENTI CON LE CAR-T? p. 31

QUAL È IL FUTURO DELLE CAR-T? p. 35

TERAPIE AVANZATE: MANUALE DI ISTRUZIONE

Da qualche anno a questa parte, con sempre più frequenza, sentiamo nominare le terapie avanzate. Al notiziario per spiegarne l'incredibile successo contro una malattia rara o un tumore resistente ai trattamenti standard; sui quotidiani per raccontare di un nuovo progetto di ricerca destinato a combattere malattie cardiovascolari fra cui l'ictus o l'infarto del miocardio; o ancora in qualche trasmissione televisiva dove si tratta il tema di malattie neurodegenerative, come l'Alzheimer o il Parkinson, ancora senza una cura specifica e per cui solo le terapie avanzate sembrano costituire una *soluzione*.
Ma cosa sono le terapie avanzate? E soprattutto rispetto a cosa sono avanzate?
Con l'acronimo ATMP ("Advanced Therapy Medicinal Products" , ovvero Prodotti Medicinali per le Terapie Avanzate) si indicano tutti quei farmaci ottenuti da **terapia genica**, **terapia cellulare**, e quelli derivati da ingegneria tessutale. A differenza dei farmaci più classici, che sono basati su molecole di sintesi chimica (come ad esempio l'aspirina o i farmaci chemioterapici), le terapie avanzate sono a base di geni, cellule, o una combinazione di entrambi, e vengono spesso chiamati "farmaci vivi". In questo senso sono terapie *avanzate*.

È impossibile parlare di terapie avanzate senza citare le **cellule staminali** che hanno la proprietà di dare origine a svariati tipi di cellule (quella della pelle o quelle che compongono i nervi o l'epitelio del sistema digerente) e, soprattutto, sono in grado di produrre nuove cellule staminali che si possono a loro volta differenziare in ulteriori tipi cellulari. In questa maniera si genera la diversità necessaria a comporre ogni apparato di un organismo. Pertanto, nel corso dello sviluppo embrionale le cellule staminali ricoprono un ruolo fondamentale nel dare origine a tutti i tipi cellulari del corpo. E nell'adulto sono indispensabili per poterli rinnovare o per riparare un danno.
Senza la scoperta delle cellule staminali non sarebbe stato possibile mettere a punto i primi prodotti di **terapia cellulare** e ingegneria tessutale, i quali sfruttano le proprietà delle staminali di differenziarsi e formare vari tipi di cellule per riparare un tessuto danneggiato. O per creare nuovi organi da trapiantare (senza suscitare reazioni di rigetto) in pazienti che li stanno attendendo perché affetti da gravi patologie. Sebbene la scoperta delle cellule staminali risalga alla prima metà del secolo scorso questo campo di ricerca ha compiuto passi avanti sostanziali solo circa una decina di anni fa con l'autorizzazione delle prime terapie cellulari.

Un altro filone di studio portatore di grandi promesse è quello della **terapia genica**. Essa nasce allo scopo di trattare una malattia mirando alle sue basi genetiche. È ormai noto che una **mutazione** corrisponde a un cambiamento nella sequenza del DNA che, in alcuni casi, può provocare la comparsa di una patologia. Il concetto alla base della terapia genica è di fornire all'organismo una copia corretta del gene difettoso o un altro gene che possa compensarne il malfunzionamento nelle cellule colpite dalla malattia.
Com'è possibile tutto ciò? I ricercatori hanno escogitato uno stratagemma ricorrendo a **virus** appositamente modificati per divenire degli autentici cavalli di Troia: infatti, i virus mirano ad entrare nelle cellule e portare al loro interno le informazioni necessarie per creare molte copie di sé. È quanto abbiamo, purtroppo, imparato con la diffusione di varianti molto contagiose del virus SARS-CoV-2. I virus non sono organismi complessi, li si può immaginare come delle banali applicazioni che svolgono un solo compito - ecco perché anche nel campo dell'informatica le minacce alla sicurezza dei computer prendono il nome di virus e costringono a dotarsi di programmi antivirus. L'unico obiettivo dei virus è quello di replicarsi in gran quantità, cosa che non sono però in grado di fare in autonomia. La soluzione è, quindi, infettare in maniera molto efficiente le cellule di un organismo ospite e sfruttare il loro macchinario di replicazione per generare le nuove particelle virali. Pertanto, i ricercatori hanno pensato di usare i virus come vettori per una finalità terapeutica, svuotandoli delle informazioni con cui essi si replicano e uccidono le cellule ospiti e caricandoli con un nuovo contenuto, cioè un gene sano (anche chiamato "gene terapeutico") che possa andare a correggere il difetto che causa una patologia.

L'aspetto straordinario delle terapie avanzate è che non esiste un confine netto che separi un approccio dall'altro: infatti, in anni recenti l'esplosione delle terapie avanzate trova ragione anche nello studio e nella loro applicazione in combinazione una con l'altra. Infatti, se il procedimento di "correzione genetica" permesso dall'uso dei vettori virali viene applicato a una cellula staminale, tutte le cellule da essa prodotte porteranno la stessa correzione genetica della madre e si manterranno stabili per tutta la vita dell'individuo da cui sono state prelevate e a cui, dopo esser state modificate, sono state restituite. Questo è ciò che hanno fatto i ricercatori quando sono riusciti a modificare le cellule staminali del sangue ottenendo così un trattamento per certe immunodeficienze gravi o patologie ematologiche. Oppure per quelle condizioni che comportano l'accumulo di prodotti tossici a livello dei diversi organi.

Un modo ancora più innovativo di correggere i difetti genetici si basa sulle tecniche di **editing del genoma** che permettono di andare a modificare il DNA, in maniera molto puntuale, direttamente nelle cellule. Come se fosse un correttore di bozze. La tecnica di editing più noto è quella basata sul sistema CRISPR, scoperto da Emmanuelle Charpentier e Jennifer Doudna, e per cui le due ricercatrici sono state insignite del Premio Nobel per la Chimica nel 2020. CRISPR è spesso paragonato ad un kit multiuso comprendente un sistema GPS per giungere nel posto preciso e un enzima (Cas) deputato alla modifica del DNA, che può avvenire sia con un sistema di "taglia e incolla" che con sistemi di modifica chimica.

Le terapie avanzate sono salite alla ribalta della cronaca negli ultimi anni e, anche se hanno alle spalle decenni di studio e tentativi (non sempre riusciti) di applicazione, soltanto di recente hanno avuto modo di giungere al letto del paziente. Infatti, al momento sono 15 le terapie avanzate autorizzate in Europa (9 delle quali sono disponibili in Italia). Tra di esse vi sono 6 terapie a base di cellule CAR- T che rappresentano un'ulteriore forma evolutiva della terapia genica: infatti, i ricercatori hanno messo a punto un modo per fornire nuove istruzioni ai linfociti T (una classe di globuli bianchi), e ad altre cellule del sistema immunitario, per combattere alcune forme di tumore in maniera mirata. Solitamente i globuli bianchi combattono contro virus, batteri e contro le cellule impazzite che formano un tumore proprio perché sono in grado di riconoscere speciali molecole che queste cellule espongono sulla loro superficie. È così che riescono a uccidere in maniera selettiva i loro bersagli. Ma in molti casi, purtroppo, le cellule tumorali trovano il modo di sfuggire al rilevamento dei globuli bianchi e produrre nuovi danni all'organismo (in questo modo si generano le recidive tumorali di cui si parlerà meglio nei prossimi capitoli). Ma grazie alla terapia genica e alle tecniche di editing del genoma i ricercatori hanno imparato a modificare i linfociti T fornendo loro le istruzioni per produrre una speciale antenna (l'antigene CAR) grazie a cui riconoscere in maniera più efficiente le cellule del tumore e annientarle. Da tutto ciò sono nate le terapie a base di cellule CAR-T.

GLOSSARIO

Terapia genica: strategia terapeutica che ha l'obiettivo di correggere la causa genetica di una malattia. Nella pratica, si utilizza un vettore virale per veicolare nell'organismo una copia sana del gene difettoso

Terapia cellulare: tipo di terapia che utilizza le proprietà delle cellule staminali per produrre tessuti o organi con cui riparare o sostituire quelli malati

Cellule staminali: hanno la duplice capacità di autorinnovarsi e di differenziarsi in tutte le cellule specializzate che costituiscono l'organismo. Esse sono dunque fondamentali per la rigenerazione dei tessuti

Mutazione: cambiamento della sequenza di DNA che può determinare effetti sul fenotipo, cioè sull'insieme dei caratteri visibili di un organismo

Virus: particella composta da un acido nucleico (può essere un DNA o un RNA) avvolto in un guscio lipidico o glicoproteico. I virus possono replicarsi rapidamente all'interno di un organismo e diffondersi altrettanto velocemente da un individuo all'altro

Editing del genoma: settore della biotecnologia che prevede di ricorrere a speciali strumenti per intervenire in maniera mirata sul DNA e correggere gli errori che sono all'origine di alcune patologie

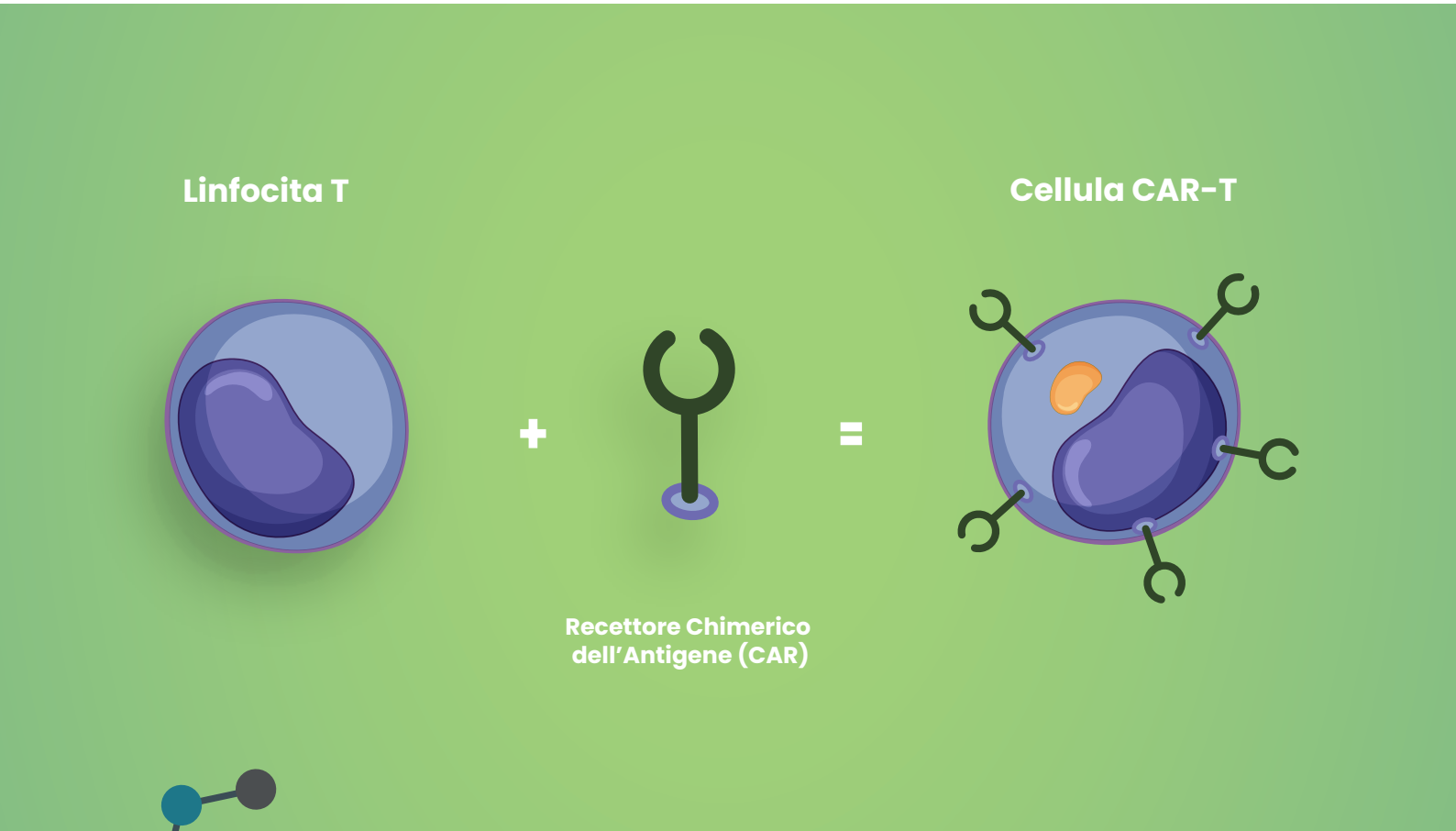
CRISPR: è uno dei più noti sistemi di editing del genoma. CRISPR sta per "Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats", cioè sequenze geniche che si ripetono a intervalli regolari, a cui si associano i geni Cas, che contengono le informazioni per la produzione degli enzimi che tagliano o modificano il DNA, e un RNA guida per posizionare il sistema nel punto esatto della correzione

COSA SONO LE CAR-T?

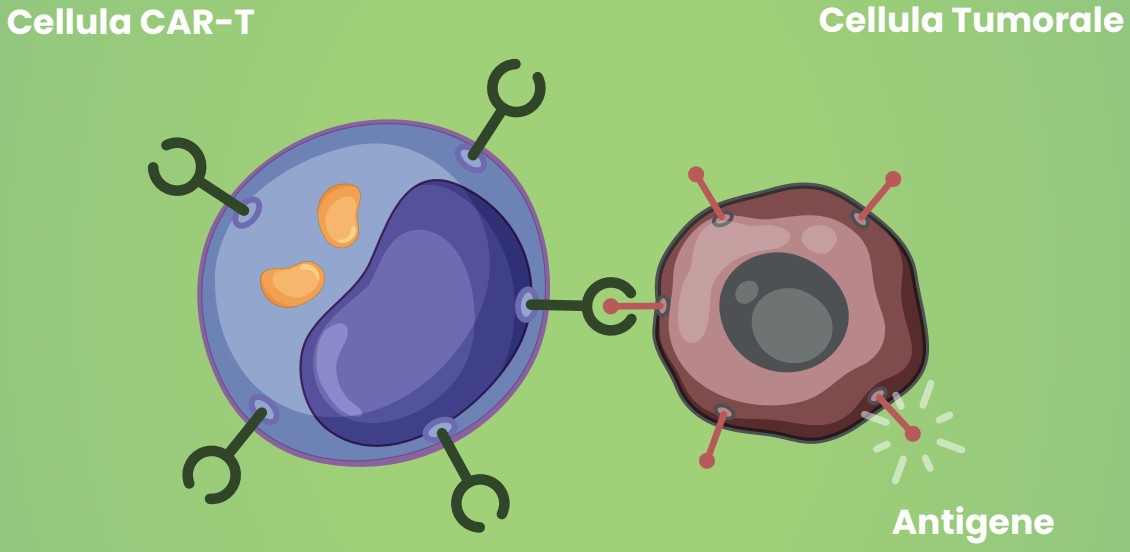
Per comprendere come sono nate, che cosa sono e in che modo funzionano le terapie a base di cellule CAR-T - o più semplicemente CAR-T - bisogna conoscere come funziona il **sistema immunitario**. Complesso ma ben strutturato, esso possiede due compiti principali: il primo è quello di provvedere alla difesa del nostro organismo dall'aggressione di agenti esterni, fra cui virus e batteri, il secondo è quello di mantenere l'equilibrio tra tutte le sue componenti, evitando che le cellule impazziscano e inizino a proliferare in maniera incontrollata (è il caso del cancro) o che comincino a ribellarsi contro alcune parti dell'organismo stesso (come avviene nelle malattie autoimmuni). Pertanto, il sistema immunitario assolve a un fondamentale ruolo di protezione sia dagli attacchi esterni che dalle minacce interne.

Nel tempo il sistema immunitario ha subito profondi cambiamenti e oggi potremmo paragonarlo a una grossa nave portaerei che solca i mari pattugliando le coste del Paese. Su questa portaerei sono imbarcate migliaia di persone suddivise in gruppi e ognuno di essi svolge una certa mansione: c'è chi fornisce indicazioni ai jet in fase di decollo, chi manda i segnali di atterraggio, chi controlla che gli aerei funzionino, chi è incaricato del rifornimento di carburante e chi si occupa della pulizia del ponte. Lo stesso grado di differenziazione si realizza all'interno del nostro organismo.
Infatti, il sistema immunitario mette in atto una **risposta innata**, rapida e non specifica, chiamando in causa i **fagociti**, i quali (come dice il loro nome) inglobano gli agenti patogeni e li neutralizzano, e le cellule **Natural Killer** che uccidono le cellule cadute sotto il controllo dei patogeni. Se i nemici dell'organismo superano le barriera della risposta innata, si attiva la risposta immunitaria **adattativa**, molto specifica e incentrata sull'azione dei **globuli bianchi**. A dare inizio a questa risposta sono le **cellule dendritiche** (che mandano i segnali di allarme ai linfonodi) ma essa è sostenuta principalmente dall'azione dei linfociti T e B. I **linfociti B** sono le cellule dedicate alla produzione degli **anticorpi**, grazie a cui è possibile attaccare i patogeni. Essi hanno la capacità di memorizzare i nemici per poter rispondere prontamente in caso di un secondo attacco (è il principio dei vaccini). I **linfociti T**, invece, possono essere considerati la punta di diamante delle nostre difese: ne esistono di diverso tipo e hanno la capacità di attaccare direttamente i patogeni. Sono i Top Gun del nostro sistema immunitario!

I linfociti T sono la componente chiave per lo sviluppo delle terapie basate su cellule CAR-T. Infatti, il loro processo di riconoscimento delle cellule bersaglio si basa sulla presenza di antigeni disposti sulla membrana esterna di queste ultime. Un **antigene** fa pensare a una sorta di "antenna" che la cellula espone per aiutarsi nelle sue funzioni. Al contempo, però, gli antigeni contribuiscono a far riconoscere una cellula in quanto rappresentano la sua "carta d'identità". L'immunologo australiano Sir Frank Macfarlane Burnet, Premio Nobel per la Medicina nel 1960, per primo intuì che le cellule tumorali sono in grado di suscitare una risposta immunitaria. Ciò significa che i linfociti T possono riconoscere gli antigeni esposti sulla loro superficie esterna e, di conseguenza, attaccarle e distruggerle. Tuttavia, lo studio dell'evoluzione insegna che le prede sono in grado di mettere in atto sistemi di difesa che consentono loro di sfuggire agli attacchi dei predatori. Questo è quello che fanno anche alcune cellule tumorali che diventano capaci di evadere la risposta immunitaria nascondendosi all'azione dei linfociti T e continuando indisturbate la loro opera di danneggiamento.



Da qui nasce l'idea dell'immunoterapia; i ricercatori hanno pensato che fornendo ai linfociti T delle nuove e "speciali" antenne, essi sarebbero di nuovo in grado di riconoscere, attaccare ed eliminare le cellule del tumore. Dunque, le CAR-T possono essere considerate come linfociti speciali, addestrati a combattere un nemico che prima non riuscivano ad identificare. Il vantaggio derivante da questa nuova forma di terapia è la sua specificità: la chemioterapia agisce in maniera indiscriminata su tutte le cellule dell'organismo, siano esse sane o malate, mentre le terapie a base di cellule CAR-T sono altamente selettive e prendono di mira esclusivamente le cellule tumorali. Questo si traduce in una maggiore efficacia terapeutica, accompagnata da una ridotta quota di eventi collaterali. Inoltre, spesso è sufficiente una sola somministrazione delle terapie a base di cellule CAR-T per osservare un beneficio clinico duraturo.



Nondimeno, quella che sembra a tutti gli effetti una terapia di facile utilizzo, in realtà è uno strumento con qualche lato oscuro (di cui parleremo meglio nei prossimi capitoli) e di difficile concezione. Infatti, fin dalla metà del secolo scorso i ricercatori si sono interrogati su come fosse possibile intervenire sui linfociti T e dare loro le armi giuste per tornare a combattere contro le cellule tumorali. E, infine, essi si sono chiesti come sia poi possibile fermarli, una volta che il loro compito fosse terminato. La risposta a quest'ultima domanda si ritrova nella scoperta - valsa nel 2018 il Premio Nobel per la Medicina a James Allison e Tasuku Honjo - di speciali molecole in grado di lanciare un segnale di stop alla risposta immunitaria, mentre il giusto trampolino di lancio per lo sviluppo delle terapie a base di cellule CAR-T è coinciso con l'evoluzione della terapia genica e delle tecniche di editing del genoma (di cui abbiamo parlato nel capitolo precedente) che hanno permesso ai ricercatori di compiere un grande balzo in avanti. Grazie a questi innovativi sistemi, infatti, è stato possibile elaborare gli strumenti utili a manipolare i linfociti T e portare al loro interno le istruzioni necessarie a far esprimere sulla loro stessa superficie il recettore CAR, la nuova e speciale antenna con cui essi possono mettere nel mirino le cellule cancerose.

A questo punto gli ingredienti per produrre le **CAR-T** ci sono tutti. Ma per capire cosa le renda così speciali occorre aver ben presente come esse vengono prodotte.

GLOSSARIO

Sistema Immunitario: comprende l'insieme dei sistemi di difesa e delle popolazioni cellulari che hanno il compito di preservare l'organismo dagli agenti esterni (virus e batteri) e da tutto ciò che viene riconosciuto come estraneo all'organismo

Globuli bianchi: anche detti leucociti, sono una componente essenziale del sistema immunitario. A questo insieme appartengono linfociti, neutrofili, eosinofili, basofili e monociti

Risposta Immunitaria Innata: è la risposta non specifica che il sistema immunitario adotta quando chiama in causa le prime barriere dell'organismo (come la pelle e le mucose)

Risposta Immunitaria adattativa: è estremamente specifica e genera una memoria immunologica. Attraverso di essa il sistema immunitario riconosce (e combatte) certi patogeni e riesce a ricordare quelli con cui è già venuto in contatto

Fagociti: cellule che tramite la fagocitosi sono in grado di inglobare al loro interno microrganismi e patogeni

Cellule Natural Killer: sono cellule che fanno parte del sistema immunitario innato e hanno la capacità di uccidere altre cellule infettate dai virus (da qui il loro nome)

Linfociti B: sono globuli bianchi specificamente deputati alla produzione di anticorpi

Linfociti T: sono globuli bianchi che fanno parte dell'immunità adattativa. Tra di essi si riconoscono i linfociti T citotossici che uccidono le cellule infettate, e i linfociti T helper che danno indicazioni ai linfociti B per la produzione degli anticorpi e attivano i macrofagi

Antigene: molecola in grado di provocare una reazione immunitaria specifica

Anticorpo: molecola prodotta dai linfociti B in risposta alla presenza di un dato microrganismo considerato patogeno a cui poi si lega e che può, in tal modo, inattivare

CAR-T: è l'acronimo di "Chimeric Antigen Receptor T cell therapies", vale a dire terapie a base di cellule T che esprimono l'antigene CAR. Infatti, per combattere i tumori gli scienziati stanno puntando su una strategia che prevede di modificare i linfociti T affinché esprimano sulla loro superficie esterna il recettore CAR, una speciale antenna con cui riconoscere le cellule tumorali e attivare così una risposta immunitaria contro di esse

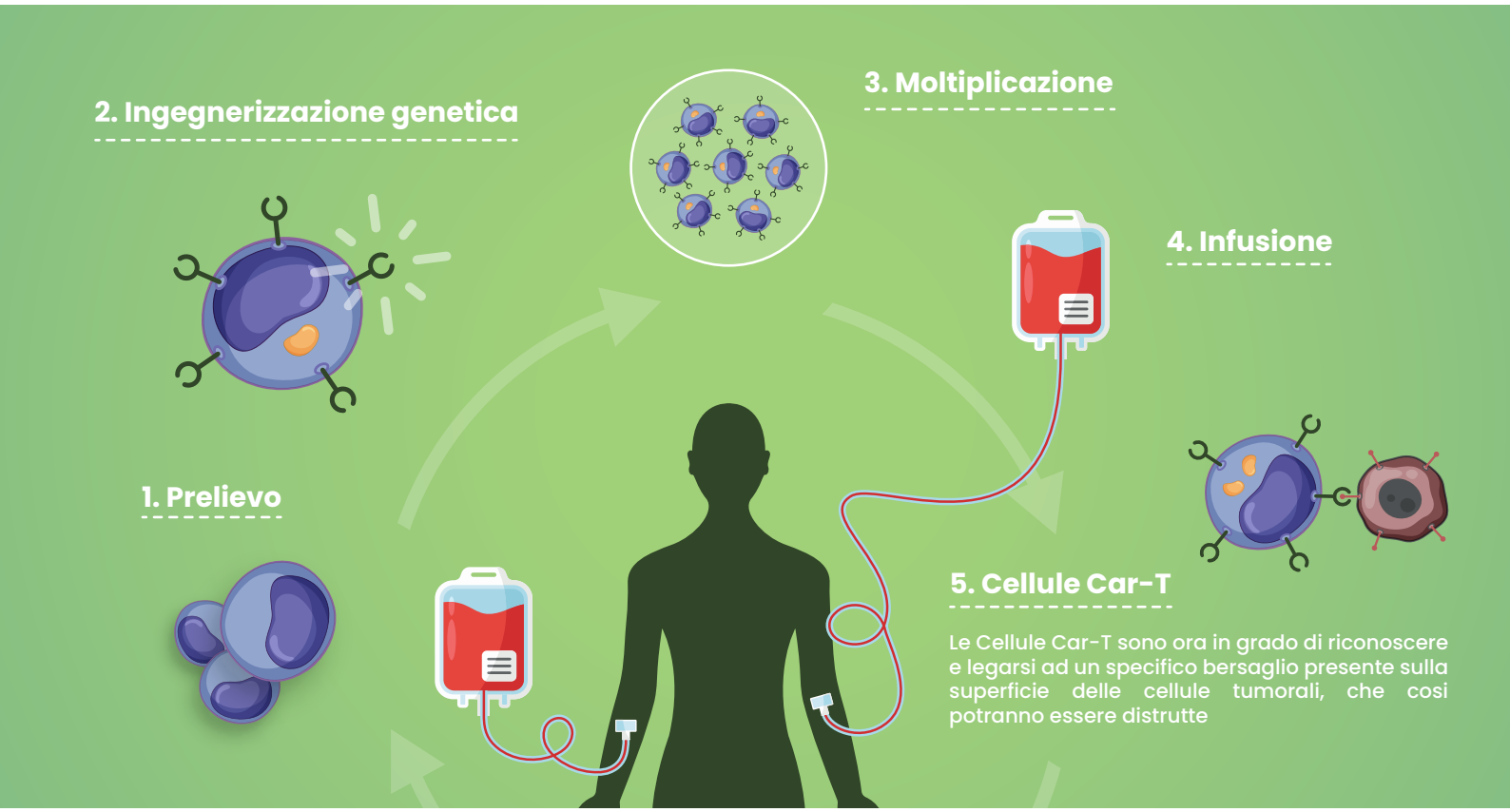
CAR-T approvate in Italia

Nome commerciale	INN	Indicazione	AIC** in ITALIA
Kymriah®	tisagenlecleucel	leucemia linfoblastica acuta a cellule B e linfoma diffuso a grandi cellule B	Classe H*** Agosto 2019
Yescarta®	axicabtagene ciloleucel	linfoma diffuso a grandi cellule B e linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B refrattari o recidivanti	Classe H*** Novembre 2019
Tecartus®	brexucabtagene autoleucel	linfoma a cellule mantellari (MCL) recidivante o refrattario	Classe H*** Marzo 2022

* INN = International Non-proprietary Name
** AIC = Autorizzazione all'immissione in commercio
*** Classe H = medicinali erogabili a carico del SSN solo in ambito ospedaliero

COME SI PRODUCE UNA CAR-T?

Uno dei motivi per cui le terapie a base di CAR-T rischiano di esser percepite come un lontano miraggio piuttosto che come una realtà concreta - nonostante tre di esse, come vedremo tra poco, siano già disponibili per i pazienti in Italia - è che il processo per ottenere una CAR-T è piuttosto complicato da realizzare. Le CAR-T disponibili ad oggi sono **terapie autologhe**, vale a dire prodotte a partire dalle cellule del paziente. Parliamo quindi di medicina personalizzata, che segue un processo di produzione totalmente diverso da quello necessario per i farmaci più classici. Mentre questi sono frutto di un procedimento chimico, le CAR-T nascono dalle cellule stesse del paziente: esse superano in complessità persino i farmaci biotecnologici come gli **anticorpi monoclonali** (recentemente messi a punto anche per combattere il COVID-19) o le **proteine ricombinanti** (tra queste ultime, la più nota è forse l'insulina per i diabetici). Pertanto, più che a dei semplici farmaci le terapie a base di cellule CAR-T sono riconducibili a cellule "vive", potenziate per combattere la malattia.



Il paziente è il cardine del processo produttivo delle CAR-T, poiché rappresenta sia il punto di partenza che la destinazione finale della terapia. I pazienti che devono ricevere un trattamento a base di cellule CAR-T vengono, infatti, inizialmente portati nei centri trasfusionali e sottoposti alla raccolta dei globuli bianchi da ingegnerizzare. Questo processo prende il nome di **leucaferesi**, una parola composta dal prefisso leuco-, che sta per "leucociti" o "globuli bianchi", e -aferesi, che deriva dal greco e significa "eliminazione". La leucaferesi è, dunque, l'"eliminazione dei globuli bianchi" poiché tale procedura implica il prelievo del sangue periferico dal corpo del paziente tramite l'impiego di sofisticate pompe che lo filtrano e separano i globuli bianchi dalle altre componenti del sangue. I globuli bianchi vengono così prelevati e raccolti in una sacca, mentre il resto del sangue fa immediatamente ritorno al paziente. A questo punto, ai globuli bianchi vengono aggiunti speciali reagenti in quello che è un processo di arricchimento e l'intera sacca viene congelata e spedita presso gli stabilimenti biotecnologici dove si realizza **l'ingegnerizzazione genetica**. Si tratta di officine specializzate che rispondono a rigidi criteri di qualità e che sono dotate di una strumentazione di elevato livello oltre che di speciali bioreattori all'interno dei quali nascono le CAR-T. I globuli bianchi, o più precisamente i linfociti, vengono messi a contatto con un vettore virale, reso opportunamente innocuo, che veicola all'interno delle cellule immunitarie le informazioni utili a produrre il recettore CAR, cioè la speciale antenna di cui saranno dotati i linfociti T al termine della loro "trasformazione". L'introduzione del recettore CAR è un processo permanente, perciò non si perderà quando le cellule saranno sottoposte a espansione e subiranno l'aumento di numero necessario per poter essere infuse nel paziente che le attende. Si tratta di una procedura molto delicata che prevede anche l'esecuzione di test di sicurezza sul prodotto così da valutarne l'efficacia e la stabilità.

L'intero processo dura circa due settimane, al termine delle quali le cellule CAR-T sono pronte e vengono rispedite al centro specializzato per l'infusione dove il paziente (che nel frattempo è stato sottoposto a **chemioterapia linfodepletiva** per permettere così alle cellule di "attecchire" meglio nell'organismo) le attende. Dal momento che la somministrazione delle CAR-T avviene tramite un'unica infusione endovenosa, spesso si parla di terapia "one shot". Una volta nell'organismo ricevente le cellule CAR-T iniziano la loro opera cominciando a individuare un antigene (che abbiamo capito essere una sorta di antenna) noto come CD-19 presente sulle cellule tumorali. In tal modo può riconoscere tali cellule come nemiche e distruggerle.

Sulla carta questo meccanismo è meraviglioso dal momento che una sola infusione di cellule CAR-T mette il sistema immunitario nelle condizioni di riacquisire il vantaggio precedentemente perso e passare all'attacco. Volendo usare una similitudine tratta dal mondo del calcio, le CAR-T potrebbero rappresentare l'attaccante di grande talento che l'allenatore aveva in panchina e che ha fatto entrare proprio quando la squadra di casa era in sofferenza e aveva bisogno di una spinta per cercare il gol del vantaggio. Tuttavia, occorre tener presente che i pazienti a cui le CAR-T sono destinate - almeno per il momento - hanno già affrontato diversi cicli di trattamento che si sono rivelati infruttuosi e dunque versano in gravi condizioni di salute. Pertanto è fondamentale lavorare per restringere il più possibile i tempi di un processo organizzativo che coinvolge diverse figure (dal trasfusionista, agli infermieri, agli ematologi, agli anestesisti e rianimatori, fino ai biologi e ai biotecnologi che manipolano le cellule), richiede un'organizzazione capillare e necessita di strutture specializzate dotate di terapie intensive nel caso i pazienti sviluppassero una reazione avversa al trattamento. Infatti, nelle settimane successive all'infusione i malati che hanno ricevuto le CAR-T vengono sottoposti a un intenso monitoraggio presso strutture cliniche qualificate, al fine di controllare l'eventuale insorgenza di eventi avversi fra cui la sindrome da rilascio delle citochine o la neurotossicità (di cui parleremo meglio fra poco).

La storia delle terapie avanzate come le CAR-T non è stata fatta solo nel segno dell'efficacia nel contrastare malattie che, prima di esse, avevano trionfato su tutti le opzioni terapeutiche disponibili, ma anche in quello altrettanto importante della sicurezza. Ogni nuovo farmaco immesso sul mercato deve rispondere a precisi requisiti di sicurezza che anche le CAR-T hanno superato.

GLOSSARIO

Terapie autologhe: sviluppate utilizzando cellule prelevate dal paziente stesso

Anticorpi monoclonali: sono anticorpi altamente specifici, prodotti a partire dalla stessa cellula e capaci di legarsi unicamente a un tipo di antigene

Proteine ricombinanti: proteine prodotte sfruttando la tecnologia del DNA ricombinante, ovvero tecniche di laboratorio che permettono di manipolare il DNA per trasferirlo in cellule di organismi diversi

Leucaferesi: processo che prevede la separazione dei globuli bianchi dalla rimanente componente corpuscolare del sangue

Ingegnerizzazione genetica: anche detta manipolazione genetica, consiste nella modificazione di un dato frammento di DNA

Chemioterapia linfodepletiva: si tratta di una forma di chemioterapia di preparazione che consente ai linfociti T modificati di espandersi e attivarsi nell'organismo ricevente

LE CAR-T SONO TERAPIE SICURE?

Per rispondere alla domanda sulla sicurezza delle terapie avanzate - e più in generale di qualsiasi farmaco immesso sul mercato - occorre prima tratteggiare il percorso che ogni farmaco compie dal laboratorio sino al paziente. Si tratta di una strada lunga, a volte accidentata, con passaggi impervi e potenziali ostacoli sul cammino, pertanto può essere necessario del tempo per percorrerla sino alla fine. Ma, soprattutto, ci vuole metodo. Ecco perché è opportuno rivisitare brevemente le tappe salienti di questo cammino che ha inizio nei laboratori degli istituti di ricerca dove gli scienziati applicano ciò che hanno imparato per trovare soluzioni a problemi e necessità di ordine clinico. È in questa fase che si formula la "domanda" a cui occorrerà fornire una risposta nel proseguire delle indagini.

Gli studi in laboratorio - o di preclinica - impiegano **colture cellulari** o **modelli animali** (va tenuto presente che le sperimentazioni cliniche su animali sono regolate da rigidi protocolli internazionali) e puntano a indagare il meccanismo d'azione del potenziale farmaco, la sua eventuale tossicità e la miglior via di somministrazione. Per queste ragioni durano circa 3-4 anni, al termine dei quali i ricercatori fanno il punto della situazione: se i dati sono promettenti si può pensare di passare agli studi sull'uomo.

Gli studi clinici di Fase I sono imperniati sulla farmacologia clinica e sulla tollerabilità della molecola o strategia terapeutica candidata a diventare farmaco. Questo tipo di studi è condotto su un ristretto gruppo di volontari sani o di pazienti e ha l'obiettivo di individuare la dose di farmaco con il miglior rapporto di rischio/beneficio. Pertanto, in questa fase si guarda al meccanismo d'azione, alla tollerabilità e alla sicurezza della molecola. L'efficacia non è ancora presa in considerazione. Seguono gli studi clinici di Fase II, condotti sempre su gruppi ristretti di pazienti, volti a valutare l'efficacia e la tollerabilità del farmaco. In questi casi possono ancora essere effettuati studi su dosaggi diversi e si continua a indagare la **farmacodinamica** della terapia in studio. Finalmente, se tutto procede per il meglio si passa alla Fase III, quella condotta su una più ampia casistica di pazienti. In tal caso il disegno di studio, ovvero quali sono gli obiettivi primari e secondari, come si procederà per raggiungerli, nonché i criteri di inclusione (ed esclusione) degli individui arruolabili, diventa essenziale per trarre le giuste conclusioni in merito alla reale efficacia e alla sicurezza del farmaco sperimentale.

Pertanto, è spesso necessario adottare un approccio comparativo con un **placebo** o col trattamento standard. Inoltre, si tende a procedere con studi in cieco o in doppio cieco in cui o solo il paziente, o sia il paziente che lo sperimentatore ignorano se sia stato somministrato il farmaco o il placebo. Questo contribuisce a eliminare possibili pregiudizi nella valutazione dei risultati.

Al termine dello studio di Fase III se i risultati saranno buoni e sarà emerso un reale vantaggio clinico della terapia, essa potrà dirsi valida. La tappa complessiva degli studi sull'uomo, dalla Fase I alla Fase III, necessita di almeno 10-12 anni per essere realizzata. A questo punto la palla passa agli enti regolatori, come la Food and Drug Administration (FDA) negli Stati Uniti, l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), che danno l'OK per l'Autorizzazione per l'Immissione in Commercio (AIC) del farmaco. Anche in questo caso non si tratta di un passaggio immediato perché il materiale da valutare è molto e complesso - si parla di dossier composti da migliaia di pagine - ed è bene precisare che dopo la fase di commercializzazione del farmaco si continuano a effettuare studi (detti di Fase IV o di farmacovigilanza) per valutarne la sicurezza e la tollerabilità su fasce di popolazioni via via più ampie. Ciò permette di approfondire e comprendere l'eventuale comparsa di eventi avversi e studiare le potenziali interazioni con altri farmaci. Praticamente si continua a tener d'occhio il farmaco nella vita reale, ovvero in uno scenario meno restrittivo rispetto a quello in cui è stato studiato (cioè i trial clinici).

La procedura fino a qui descritta è valida sempre e in ogni circostanza. Per ogni molecola o strategia terapeutica, che sia un farmaco da banco o una terapia avanzata come le CAR-T. Essa prevede tempistiche molto lunghe: dagli studi di laboratorio e preclinica all'approvazione finale possono passare anche 15-20 anni. Tempo che, purtroppo, molti malati non hanno a disposizione ma che è necessario per valutare l'efficacia e, soprattutto, la sicurezza di una terapia. Inoltre, ogni tappa di quelle elencate prevede un potenziale fallimento e stop del percorso: solo circa un farmaco su 10.000 ce la fa! E questo aiuta a capire meglio quanti siano gli ostacoli da superare per far entrare in commercio un nuovo trattamento.

Per quanto riguarda le terapie a base di cellule CAR-T, l'efficacia rispetto alla chemioterapia convenzionale è stata chiara fin dalle prime fasi di studio, ma i ricercatori hanno dovuto anche affrontare alcuni effetti collaterali. In taluni casi di una certa gravità. Si tratta soprattutto della **sindrome da rilascio delle citochine** e della **tossicità neurologica**. Le citochine sono molecole coinvolte nella comunicazione cellulare che partecipano alla risposta infiammatoria. Infatti, il reclutamento dei linfociti T per rispondere all'aggressione di un patogeno prevede una risposta infiammatoria locale che altera la permeabilità dei vasi sanguigni e influisce sulla comunicazione tra le cellule che li rivestono, così da favorire l'attacco dei globuli bianchi stessi. Tale risposta è mediata da una lunga serie di molecole, come appunto le citochine. Le CAR-T si basano essenzialmente sull'azione dei linfociti T modificati che, per portare a termine il loro compito, devono favorire la produzione di molecole che ne sostengano l'azione, fra cui le interleuchine 6 (IL-6) e 1 (IL-1). IL-6 è la citochina chiave della sindrome poc'anzi descritta che è stata osservata in diversi pazienti sottoposti al trattamento con le CAR-T. Questo spiega in parte la necessità di somministrare tali terapie in centri dotati di una terapia intensiva: infatti, i sintomi della sindrome da rilascio delle citochine partono dalla febbre e possono arrivare all'ipossia (la carenza di ossigeno a livello dei tessuti dell'organismo) e alle disfunzioni d'organo. Fortunatamente, nella stragrande maggioranza dei casi, la sindrome da rilascio delle citochine si è risolta nell'arco di qualche giorno; inoltre l'utilizzo di farmaci capaci di inibire l'azione di IL-6 (fra cui tocilizumab, di cui si è sentito parlare anche per il trattamento dei casi più gravi di COVID-19) in associazione ai corticosteroidi ha migliorato sensibilmente la gestione di tali eventi avversi. Un altro problema riscontrato dopo l'infusione delle CAR-T è quello della tossicità neurologica: mal di testa, cefalea, agitazione e disorientamento ma anche afasia e crisi epilettiche fino all'encefalopatia grave sono stati osservati in alcuni pazienti e sono stati subito affrontati con la somministrazione di corticosteroidi o di anticorpi monoclonali mirati a inibire l'effetto delle citochine che sembrano accompagnarsi a questo fenomeno.

La gestione degli eventi avversi che possono eventualmente prodursi dopo la somministrazione di trattamenti così impegnativi come le CAR-T richiede strutture adatte, multidisciplinarietà, grande competenza e, soprattutto, una profonda conoscenza del sistema immunitario e delle patologie contro cui le CAR-T sono state progettate. Patologie che non possono essere riassunte semplicemente con i termini "leucemia" o "linfoma".

GLOSSARIO

Colture cellulari: tecnologia che permette di far crescere le cellule in ambienti e in condizioni controllate. Esse rappresentano modelli semplificati e riproducibili attraverso cui studiare alcuni meccanismi cellulari o molecolari tipici di una patologia

Modelli animali: sono sistemi che permettono, seguendo determinate norme internazionali, di ricostruire il modello di una malattia umana in un esemplare di una specie animale di riferimento. Posso essere spontanei, quando su impiegano animali con meccanismi fisiologici simili a quelli della specie di interesse, o indotti se vengono sottoposti a manipolazioni per riprodurre uno stato di patologia

Farmacodinamica: è lo studio del meccanismo d'azione di un farmaco. Inoltre, permette di indagarne gli effetti biochimici e fisiologici. Al contrario, la farmacocinetica studia gli effetti che i processi dell'organismo hanno sul farmaco

Sindrome da rilascio delle citochine: è una reazione infiammatoria che rientra tra i possibili eventi avversi legati alla somministrazione delle CAR-T e consiste nel rapido aumento delle citochine, proteine che agiscono da mediatori nella comunicazione tra le cellule

Tossicità neurologica: insieme di sintomi che possono insorgere dopo la somministrazione di un farmaco e riguardano il sistema nervoso. Comprendono cefalea, disorientamento, afasia espressiva, crisi epilettiche, fino ad un quadro più grave di encefalopatia e edema cerebrale

Placebo: è una sostanza del tutto innocua e priva di attività terapeutica, somministrata nel contesto degli studi clinici, con le stesse modalità del farmaco da valutare.

CONTRO QUALI MALATTIE SONO INDICATE LE CAR-T?

Fino a un secolo fa l'unica definizione accettata per il termine "leucemia" era malattia del sangue. Oggi si conoscono più di 50 forme diverse di leucemia e almeno altrettante di linfoma, questo potrebbe essere già sufficiente a capire come i termini "leucemia" e "linfoma" appaiano troppo generici per circoscrivere le malattie contro cui sono state approvate le prime terapie a base di cellule CAR-T.

Ciò che caratterizza le leucemie è l'espansione clonale di una **cellula ematopoietica progenitrice**: infatti, tutti gli elementi che compongono il sangue (sia i globuli rossi, che i globuli bianchi e le piastrine) hanno origine da un progenitore comune che subisce diversi gradi di maturazione e differenziazione. Questo processo deve essere finemente controllato dal momento che, ad ogni passaggio, c'è il rischio che si generi una linea neoplastica, cioè che una di queste cellule perda il controllo e inizi a moltiplicarsi rapidamente (per tale ragione si parla di espansione clonale). Quando ciò accade si instaura un grave stato di **anemia**, **trombocitopenia** o **neutropenia**.

In età infantile la leucemia acuta è estremamente diffusa e rappresenta fino al 30% dei tumori. In particolare, la Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA) costituisce l'80% dei casi di leucemie acute, con circa 400 nuove diagnosi all'anno nella fascia da 0 a 17 anni solo in Italia. Grazie all'impiego di specifici anticorpi monoclonali per gli antigeni B o T, negli ultimi anni è stato possibile distinguerla in due sottotipi: a cellule T e a cellule B. Di quest'ultima, le forme **refrattarie al trattamento** standard, in **recidiva** dopo trapianto o in seconda (o successiva) recidiva sono quelle indicate per il trattamento a base di cellule CAR-T: nel 2019 l'AIFA ha concesso il via libera a tisagenlecleucel per il trattamento di pazienti pediatrici e adulti fino a 25 anni. Infatti, generalmente dopo il raggiungimento di una remissione completa, circa il 70% dei bambini va incontro a un lungo periodo di sopravvivenza libero dalla malattia ma il rimanente 30% sviluppa recidive, ovvero una ricomparsa del tumore. Per frequenza, la LLA in recidiva è la terza neoplasia in età pediatrica e, purtroppo, se la recidiva compare già nel corso della terapia o durante il primo anno dalla sospensione della terapia, la prognosi non è buona. Nei casi in cui sia disponibile un donatore **HLA-compatibile**, è suggerito il trapianto di midollo osseo **allogenico** che aumenta le probabilità di sopravvivenza rispetto alla chemioterapia ma, purtroppo, vi sono forme di LLA resistenti anche a questo trattamento. È in questo contesto che trovano impiego le terapie a base di cellule CAR-T.

Sempre nel 2019, è stata approvata in Italia una seconda terapia CAR-T (axicabtagene ciloleucel): questa per il trattamento del linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL, Diffuse Large B-cell Lymphoma) e del linfoma a cellule B primitivo del mediastino (PMBCL, Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma) recidivanti o refrattari al trattamento. Queste due forme tumorali rientrano nel vasto gruppo dei linfomi non-Hodgkin i quali, complessivamente, rappresentano il 4-5% dei nuovi casi di tumore al mondo: sebbene nell'ultimo ventennio l'incidenza di questi tumori sia cresciuta, la gestione dei malati è notevolmente migliorata. Infatti, in maniera analoga a quanto detto per le leucemie, anche per i linfomi si è assistito a un progressivo approfondimento delle caratteristiche genetiche che hanno permesso di giungere alla classificazione di almeno 50-60 diverse forme di malattia. A seconda delle cellule del sistema immunitario da cui derivano, i linfomi non-Hodgkin si suddividono in diversi sottotipi: nell'85% dei casi originano dai linfociti B e nel restante 15% da linfociti T o da cellule NK. A seconda della sottopopolazione linfocitaria coinvolta, e dello stadio di maturazione in cui le cellule si trovano al momento dell'insorgenza del linfoma, si avranno differenti tipi di neoplasia. Il linfoma diffuso a grandi cellule B fa parte delle neoplasie delle cellule B mature e costituisce il sottotipo aggressivo più comune nei Paesi occidentali, rappresentando il 20% di tutti i linfomi e il 60-70% dei linfomi più aggressivi. Axicabtagene ciloleucel neutralizza i linfociti B che esprimono sulla loro superficie la proteina CD-19, tra cui quelli che causano il linfoma.

Infine, tra i linfomi a cellule B aggressivi rientra anche il linfoma mantellare (MCL, Mantle Cell Lymphoma), una variante che si forma a livello delle cellule della zona mantellare del linfonodo. Per questa forme di tumore, l'AIFA ha dato recentemente (Marzo 2022) l'ok alla terapia CAR-T brexucabtagene autoleucel, anche in questo caso destinata a pazienti con forme recidivanti o refrattarie di malattia.

Quanto finora affermato serve solo a fornire un'idea del tipo di malattie per cui sono state pensate e progettate le terapie a base di cellule CAR-T, ma per comprenderle più nel dettaglio è fondamentale rivolgersi ai professionisti dei centri di riferimento che sono in grado di prendersi carico del malato dal punto di vista multidisciplinare.

GLOSSARIO

Cellula ematopoietica progenitrice: è la cellula staminale primordiale, da cui hanno origine tutti gli elementi del sangue (globuli rossi, bianchi e piastrine)

Anemia: condizione definita dalla carenza di globuli rossi nel sangue

Trombocitopenia: condizione definita dalla carenza di piastrine nel sangue

Neutropenia: condizione definita dalla carenza di globuli bianchi nel sangue

Refrattarietà al trattamento: fenomeno che indica che un tumore (o più in generale una patologia) è resistente alla terapia usata per combatterlo

Recidiva tumorale: fase in cui il tumore, dopo la somministrazione della terapia per contrastarlo, si ripresenta nella sede iniziale di comparsa

HLA: è l'acronimo di Human Leukocyte Antigen, indica il sistema antigenico dei leucociti umani (nell'uomo si parla di complesso maggiore d'istocompatibilità) e comprende l'insieme delle informazione codificanti le molecole presenti sulla superficie delle cellule e specializzate nel presentare gli antigeni al recettore delle cellule T. È il sistema che permette ai linfociti T di riconoscere come proprio o estraneo ogni tipo di molecola dell'orgasmo ed è coinvolto nei trapianti di organo da donatore.

Allogenico: riferito al trapianto indica la provenienza dell'organo da un donatore compatibile

DOVE SI EFFETTUANO I TRATTAMENTI CON LE CAR-T?

In ragione di quanto fino ad ora spiegato si può intuire come le terapie a base di cellule CAR-T non siano farmaci semplici, né da produrre né da somministrare al paziente. E per somministrazione non si intende solamente l'atto dell'infusione (e l'insieme delle operazioni che fanno da corollario a questo momento) ma anche quello dell'informazione al paziente sulle potenzialità e i rischi associati alle CAR-T. Dal momento che si rivolgono a persone affette da una malattia pluri-resistente ai trattamenti per cui non esistevano altre opportunità di cura, le CAR-T inevitabilmente generano aspettative e creano speranze, pertanto tutte le spiegazioni sui pro e sui contro che esse comportano devono essere erogate da personale qualificato.

Questo spiega la necessità di rivolgersi a centri di riferimento dotati delle strutture e delle competenze adatte a far luce sulla portata terapeutica di queste nuove terapie. Infatti, promuovere una corretta informazione sulle CAR-T (e, più in generale, su tutti i percorsi di presa in carico del paziente) costituisce la solida base per poter sviluppare una buona forma di comunicazione col paziente stesso. Oggi giorno, anche grazie agli smartphone e ai tablet, l'accesso a internet diventa facile e veloce e ciò fa crescere il rischio di incappare in informazioni poco accurate, non affidabili e che possono quindi avere spiacevoli conseguenze sulle aspettative di una persona malata. È evidente che occorre alimentare la diffusione di un'informazione scientifica rigorosa, accessibile e utile ma, più ancora, bisogna indirizzare i malati e i loro familiari verso le persone in grado di instaurare una giusta comunicazione con loro. Il paziente che cerca informazioni di prima qualità su nuove possibili terapie adatte per la sua specifica condizione non deve temere di rivolgersi al personale medico dei centri di riferimento. D'altro canto, è necessario che i medici e tutto il personale coinvolto nell'erogazione di terapia come le CAR-T mostrino disponibilità a comunicare con il paziente sempre e in ogni momento. Gli oncologi e gli onco-ematologi dei centri specializzati hanno il compito di dialogare col malato, spiegando cosa sia e come funzioni uno studio clinico, facendo chiarezza sull'efficacia e sulla sicurezza delle nuove terapie e spiegando per quale motivo esse non sono sempre disponibili per tutti i pazienti affetti dalla stessa patologia.

La base di una corretta comunicazione è un'informazione seria, accurata, ponderata e non sensazionalistica. Il rapporto di fiducia tra il medico e il paziente nasce proprio nella ricchezza di contenuto e nella chiarezza espositiva del primo e nella libertà di interrogare e porre domande (anche banali) del secondo. E la sede più idonea alla nascita di questo rapporto sono i centri di riferimento presenti su tutto il territorio italiano e deputati alla somministrazione delle CAR-T. In gergo tecnico si chiamano centri Hub, mentre le strutture periferiche che inviano il paziente prendono il nome di centri Spoke: il modello conosciuto come "**Hub & Spoke**" rappresenta la Rete su cui costruire i percorsi di accesso alle cure per i pazienti. Infatti, i medici dei centri Spoke che ricevono i malati e avviano il processo comunicativo sulle nuove potenzialità delle terapie avanzate devono rimanere in costante contatto con gli specialisti dei centri Hub che erogano la terapia.

In tutte le fasi del percorso il paziente e i suoi familiari devono essere adeguatamente assistiti e messi nelle condizioni di far fronte alle eventuali difficoltà, tra cui anche quelle logistiche (come gli spostamenti da una città all'altra o il pernottamento per periodo prolungati di tempo fuori casa). E devono ricevere informazioni trasparenti e comprensibili a tutti gli stadi del cammino. Qui entrano in gioco le Associazioni dei pazienti che svolgono con dedizione e impegno entrambi questi compiti. Lavorando fianco a fianco con gli specialisti ospedalieri, i rappresentanti delle Associazioni fanno spesso da interfaccia tra i medici e i pazienti. In poche parole curano i processo di formazione e informazione. Alle Associazioni dei pazienti - che spesso operano all'interno dei centri di riferimento o in stretta collaborazione con essi - spetta il compito di tradurre l'informazione medica e scientifica in una comunicazione scrupolosa e di immediata comprensione. Per questo, esse devono lavorare per far nascere un dialogo tra il personale specialistico e i pazienti, in modo tale da aiutare i malati a conoscere meglio ciò che potrebbe offrire lo scenario terapeutico. Le Associazioni dei pazienti incarnano l'anello di congiunzione tra due realtà che hanno bisogno di comunicare in maniera dinamica e costante. Per svolgere al meglio questo delicato compito, coloro che ne fanno parte devono curare la preparazione tecnica e scientifica necessaria a fornire supporto ai medici e, al contempo, sviluppare il senso pratico che serve per dare assistenza sul campo ai malati.

In tal senso un'Associazione rappresenta molto più che un puntello sul piano assistenziale e logistico, ma diventa una realtà capace di dare voce ai bisogni dei pazienti, da coinvolgere nella stesura di quei **PDTA** (Percorsi Diagnostico-Terapeutici Assistenziali) che sono alla base della giusta erogazione delle terapie avanzate come le CAR-T. Perché il futuro delle CAR-T (e di tutte le terapie avanzate) passa attraverso la ricerca di sostenibilità economica ma, soprattutto, attraverso la possibilità di portare l'innovazione al letto del paziente, costruendo percorsi terapeutici ben strutturati, ponendo ad ogni incrocio una segnaletica stradale chiara e fornendo sistemi di navigazione precisi affinché nessuno perda l'occasione di raggiungere la meta.

GLOSSARIO

Modello Hub & Spoke: letteralmente significa "Mozzo e Raggi", con chiaro riferimento alla ruota di una bicicletta. In sanità si definisce modello "Hub & Spoke" quel sistema in grado di collegare i centri specializzati (o centri Hub) su una malattia con i centri periferici dove si svolgono l'accoglienza e le cure di primo livello del paziente (i cosiddetti centri Spoke). Tutto ciò allo scopo di garantire un'omogenea assistenza sanitaria su tutto il territorio nazionale.

PDTA: significa Percorso Diagnostico-Terapeutico Assistenziale. Con questo termine ci si riferisce a uno strumento utile a delineare il miglior percorso che dalla diagnosi alla terapia, passando per l'assistenza, tocca tutti gli aspetti relativi a una patologia o a un problema clinico all'interno di una rete o di un modello organizzativo.

QUAL È IL FUTURO DELLE CAR-T?

Nell'ultimo quarto del secolo scorso, pochi avrebbero scommesso sulle potenzialità del sistema immunitario di contrastare il cancro, la cui origine rimane in molti casi complessa da definire e il cui sviluppo spesso sfugge al controllo delle terapie. Che il sistema immunitario potesse essere potenziato al punto tale da combattere ad armi pari le cellule cancerose sembrava un'ipotesi poco probabile. E questo nonostante e metà degli anni Cinquanta del secolo scorso l'immunologo australiano di cui abbiamo parlato nel primo capitolo, Sir Frank Macfarlane Burnet, avesse concepito la teoria dell'**immunosorveglianza**, secondo la quale le cellule tumorali generano una risposta immunitaria. Forse le lacune da colmare sembravano troppe o forse la capacità del tumore di evadere i meccanismi di ricerca da parte dei linfociti T aveva distrutto le speranze di molti ricercatori nel campo dell'oncologia.

Fortunatamente però c'è chi non ha perso fiducia e, dopo un lunghissimo percorso fatto di fallimenti, sconfitte e nuove partenze, si è giunti a un momento epocale: nella primavera del 2012 Emily Whitehead, una bambina di 7 anni affetta da una forma di leucemia linfoblastica acuta particolarmente resistente alle terapie standard, ricevette l'infusione di cellule CAR-T che le salvò la vita. Emily non è stata la prima paziente in assoluto a ricevere le CAR-T ma è stata la prima paziente pediatrica: la sua è la storia più celebre e iconica legata a queste nuove terapie. Lo spazio che separa Frank Macfarlane Burnet da Emily è stato riempito dai nomi di ricercatori come Zelig Eshar e Carl June, senza cui oggi le CAR-T sarebbero ancora il sogno di un manipolo di immunologi: Eshar fu il primo a concepire l'idea di una terapia a base di cellule CAR-T, mentre a June si deve il lavoro di perfezionamento che ha portato allo sviluppo delle CAR-T somministrate a Emily.

Per capire quale sarà il futuro delle CAR-T è dunque necessario fissare la cronologia di questi eventi nel tempo: il punto di partenza dell'avventura clinica delle CAR-T è rappresentato dall'avvio dei primi trial clinici sull'argomento, poco più di una decina di anni fa, mentre oggi sono già 6 le terapie a base di CAR-T presenti sul mercato europeo, 3 delle quali sono disponibili anche in Italia. Un ritmo di sviluppo poderoso per una strategia terapeutica sulle cui potenzialità l'intera comunità scientifica non nutre più alcun dubbio. Ma quali saranno le prossime sfide da affrontare?

Di certo il campo di battaglia più atteso per le terapie a base di cellule CAR-T è quello dell'oncologia solida. Tuttavia, in questo caso persistono delle problematiche che rendono complicata la messa a punto di modelli di CAR-T efficaci. Un primo ostacolo è legato alla scelta dell'antigene da prendere a bersaglio: occorre che tale antigene sia espresso da tutte le cellule che formano il tumore e non solo da una parte di esso. Inoltre, questo antigene deve esser presente al momento della diagnosi e anche nel corso dell'evoluzione e della progressione del tumore. Se dovesse perdersi o sparire l'efficacia delle CAR-T sarebbe compromessa. Purtroppo, gli antigeni presenti sulla superficie delle cellule dei tumori solidi sono molti e variabili e occorre trovare il modo di individuare quelli giusti. Di conseguenza, i ricercatori di tanti laboratori nel mondo e in Italia sono al lavoro su nuove versioni di CAR-T basate sulla combinazione di più antigeni, usando un primo antigene per il riconoscimento della cellula tumorale e un secondo, ancora più specifico, per guidare l'assalto contro di essa.

Ulteriore ostacolo che si trovano davanti i medici e i ricercatori è quella della difficoltà di accesso al **microambiente tumorale**. Infatti, le cellule da prelevare e modificare nei pazienti affetti da leucemia circolano nel sangue o si ritrovano nel midollo ma nel caso di un tumore solido la situazione cambia: le masse tumorali solide crescono di dimensione e presentano sistemi di protezione raffinati, oltre a un sistema di vascolarizzazione per ottenere i nutrienti decisamente complesso da superare. Nel caso di alcuni tumori, fra cui il glioblastoma o il neuroblastoma, i ricercatori hanno tentato di iniettare le cellule direttamente nella sede del tumore ma a volte neppure questo è sufficiente. È necessario pensare a un approccio combinatoriale, preparando la strada alle CAR-T con altre forme di trattamento, come la chemioterapia o la radioterapia, che rendano più semplice l'ingresso delle cellule immunitarie potenziate. La combinazione con altri trattamenti potrebbe essere la chiave del successo delle CAR-T contro alcuni tumori solidi, come dimostrano le varie ricerche focalizzate sulla scoperta dei meccanismi con cui il cancro si protegge dalla risposta immunitaria.

Ma nel prossimo futuro non si parlerà solo di CAR-T perché la filosofia di ingegnerizzare le cellule per metterle nelle condizioni di aggredire il cancro si applica anche ad altre componenti del sistema immunitario. Tra queste ci sono le cellule **CIK (Cytokine Induced Killer**) e le cellule Natural Killer (NK) che coniugano un profilo di sicurezza più importante, definito da una minor produzione di citochine infiammatorie, con il vantaggio di non sollevare problemi di **istocompatibilità** poiché ottenute da un donatore terzo. I ricercatori sono al lavoro anche sull'ingegnerizzazione dei macrofagi per produrre le CAR-M così da allargare il ventaglio degli antigeni bersaglio da colpire.

Inoltre, si sta studiando il modo per andare a prendere come bersaglio gli antigeni nascosti all'interno della cellula e non solo sulla sua superficie: tali antigeni ricoprono un ruolo fondamentale nella crescita della cellula tumorale e, qualora intercettati dai linfociti T, rappresenterebbero l'elemento cruciale per il buon funzionamento della terapia. Facendo ricorso alla tecnica dell'editing del genoma un gruppo di ricerca italiano è riuscito a mettere a punto dei linfociti capaci di riconoscere in maniera specifica le cellule della leucemia mieloide acuta.

Infine, un altro campo di espansione delle ricerche è quello delle CAR-T **allogeniche**, vale a dire non più prodotte utilizzando le cellule prelevate dal paziente stesso (come quelle descritte in precedenza) e perciò destinate a un unico paziente, bensì prodotte a partire da donatori. Queste nuove CAR-T "pronte all'uso" ("off the shelf" in gergo tecnico) potrebbero essere utilizzate per un elevato numero di malati senza suscitare gravi reazioni di rigetto. Ciò semplificherebbe il percorso produttivo,abbassando i costi di produzione (facilitandone anche l'ingresso sul mercato) ma, soprattutto, permetterebbe di allargare in maniera consistente l'orizzonte terapeutico rivolgendo questi innovativi trattamenti contro nuove patologie tumorali ancora senza una cura ed estendendo così la platea di malati che, in tutto il mondo, potrebbe beneficiarne.

GLOSSARIO

Immunosorveglianza: caratteristica che, tramite la presenza di antigeni sulla superficie delle cellule neoplastiche, permette al sistema immunitario di controllare la crescita del tumore. Purtroppo il tumore si modella e cambia per sfuggire all'attenzione del sistema immunitario. La dinamica di questo rapporto trova spiegazione nella teoria nota come "cancer immunoediting" che comprende una fase di eliminazione in cui il sistema immunitario riesce a distruggere il tumore, una fase di equilibrio, in cui le cellule tumorali sviluppano resistenza al controllo, e una fase di evasione, nella quale il tumore sfugge al sistema immunitario e si diffonde in maniera incontrollata nell'organismo.

CIK: l'acronimo sta per "Cytokine-Induced Killer" e definisce un particolare gruppo di linfociti T con caratteristiche intermedie tra quelle dei linfociti T e delle cellule NK in termini di riconoscimento degli antigeni.

Istocompatibilità: equivale alla proprietà delle cellule di un tessuto di esprimere un sistema di proteine di membrana (di solito regolata dai geni HLA) che possa renderlo compatibile con un altro tessuto o un organismo ospite. I trapianti di organo si basano proprio su questa proprietà affinché gli organi non siano riconosciuti come estranei dal sistema immunitario del ricevente e non siano rigettati.

Terapie allogeniche: sono terapie (in genere si parla di trapianti allogenici) in cui il donatore e il ricevente sono due persone diverse.

SPUNTI PER L'APPROFONDIMENTO

Sito Internet
Osservatorio Terapie Avanzate: https://www.osservatorioterapieavanzate.it

Podcast
"**Reshape - Un viaggio nella medicina del futuro**" , puntata dedicata alle terapie a base di cellule CAR-T:
https://www.osservatorioterapieavanzate.it/progetti/podcast-e-illustrazioni/reshape-la-terapia-car-t-per-combattere-i-tumori

Osservatorio Terapie Avanzate.
CELL THERAPY OPEN SOURCE - LE TERAPIE CAR-T, DAL LABORATORIO AL PAZIENTE.
Edizioni Rarelab, 2020.
Disponibile al link:
https://www.osservatorioterapieavanzate.it/progetti/cell-therapy-open-source/car-t-promesse-e-sfide-illustrate-in-un-ebook

Osservatorio Terapie Avanzate.
CELL THERAPY OPEN SOURCE - LE TERAPIE CAR-T: L'ACCESSO AI PAZIENTI.
Edizioni Rarelab, 2022.
Disponibile al link:
https://www.osservatorioterapieavanzate.it/progetti/cell-therapy-open-source/car-t-presentato-il-secondo-volume-del-progetto-ctos

Mantovani A. **Bersaglio Mobile: il ruolo del sistema immunitario nella lotta al cancro**.
Baldini & Castoldi, 2018

Mantovani A. **Immunità e vaccini - Perché è giusto proteggere la nostra salute e quella dei nostri figli.** Mondadori, 2016

L'associazione La Lampada di Aladino Onlus ha sede a Brugherio, in provincia di Monza Brianza. E' stata fondata nel 2000 da un gruppo di ex malati di cancro con la finalità di supportare i malati oncologici e i loro familiari durante la fase acuta e post-acuta di malattia. Da oltre 20 anni offriamo assistenza globale al malato oncologico: molteplici servizi gratuiti tra cui ascolto e orientamento, accompagnamento/trasporto, counselling, supporto psicologico, tutela dei diritti, chiarimenti e secondi pareri, letture di approfondimento, alimentazione, aiuto nella quotidianità, gestioni effetti collaterali, agopuntura, estetica oncologica, osteopatia, riabilitazione e rete ex malati.

"Nella nostra associazione non si cura il cancro,
ma le Persone che vivono l'esperienza del cancro"

Centro P.A.R.O.L.A. (Prevenzione Assistenza Riabilitazione Oncologica Lampada Aladino) è la struttura dove il malato di tumore viene considerato, come persona e non come paziente.
Orientati a supportare a 360° le persone che vivono l'esperienza oncologica.

Siamo attenti nel curare la professionalità dei Volontari tramite corsi di formazione e revisioni organizzative regolamentate da Linee Guida e Procedure: strumenti che descrivono puntualmente cosa facciamo e in quale modo, per migliorare con best practices i servizi offerti e al tempo stesso agevolare i volontari nelle loro mansioni.
Molteplici sono le attività finalizzate alla sensibilizzazione e/o raccolta fondi: spettacoli teatrali, gemellaggi con società sportive, convegni scientifici e informativi, festival della salute, incontri aperti alla popolazione e nelle scuole, momenti di festa e condivisione...
Organizziamo e condividiamo con altre associazioni e enti, varie tipologie di eventi, dal livello territoriale a quello nazionale, per promuovere informazione e scambi di opportunità; per accrescere la rete della conoscenza sulle tematiche oncologiche; per realizzare alleanze che producano interventi migliorativi da parte delle istituzioni in ambito oncologico.
E non per ultimo, investiamo nel ruolo dell'advocacy, rappresentando i bisogni del malato di cancro, poiché è uno strumento indispensabile a sostegno della declinazione del principio di dignità in precise e sostenibili misure politiche - istituzionali, che consente di partecipare ai processi decisionali.

OSSERVATORIO
TERAPIE
AVANZATE

Osservatorio Terapie Avanzate (OTA) è una testata giornalistica, edita da Rarelab Srl, e un Think Tank focalizzati sulle Terapie Avanzate, termine che indica quelle terapie innovative basate su terapia genica, terapia cellulare ed ingegneria tessutale, che stanno rivoluzionando la biomedicina.

Le terapie avanzate sono considerate a tutti gli effetti farmaci ma funzionano in maniera ben diversa dai farmaci tradizionali: si basano sull'utilizzo di DNA, cellule o tessuti - spesso modificate geneticamente - in grado di agire, generalmente con un'unica somministrazione, direttamente sulla causa della malattia e non solo sui sintomi.

Le prospettive aperte da queste nuove terapie sono straordinarie e possono essere applicate a molte malattie genetiche, patologie degenerative, croniche e tumori, offrendo nuove possibilità anche là dove fino a ieri non c'era alcuna prospettiva di cura. Una nuova frontiera della medicina che necessita di continua ricerca scientifica, di una comprensione approfondita delle potenzialità e dei limiti di questi nuovi farmaci, e di nuove sfide sul fronte delle modalità di produzione, di regolamentazione e di accesso alle cure. Comprensione che deve formarsi non solo nella comunità scientifica, ma anche nelle istituzioni, nei pazienti e nei cittadini in generale, che mai come ora sono chiamati ad una partecipazione consapevole alle cure.

Grazie anche al suo Comitato Scientifico di eccellenza OTA è un autorevole punto di riferimento in Italia per tutti gli stakeholder impegnati nel campo delle terapie avanzate.

**“Il progetto è stato finanziato dal
Community Award Program 2021 di Gilead Sciences”**