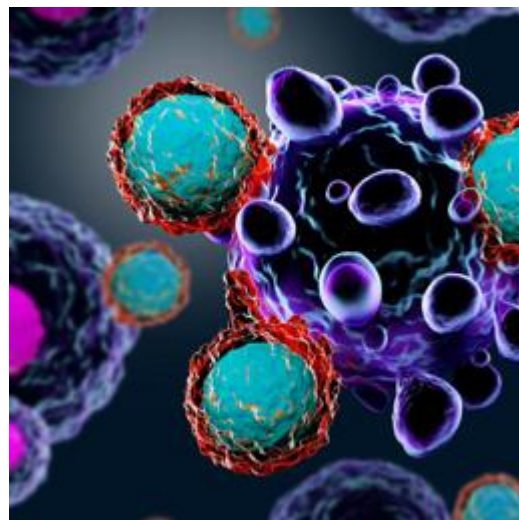


Giornata mondiale cancro/ Il futuro delle terapie cellulari Car-T

sanita24.ilsole24ore.com/art/medicina-e-ricerca/2021-02-04/giornata-mondiale-cancro-futuro-terapie-cellulari-car-t-195540.php

di Giuseppe Nocentini *

Il 4 febbraio si celebra la Giornata mondiale contro il cancro. Cosa riserva il futuro della lotta ai tumori? In primis, per il trattamento di alcuni tipi di leucemia, negli ultimi anni abbiamo assistito a una novità rivoluzionaria. Per la prima volta, infatti, un tumore può essere curato usando cellule piuttosto che farmaci veri e propri. Era il 2017 e cominciava una nuova era: usciva una nuova generazione di farmaci, come per esempio INN-tisagenlecleucel (KymriahTM), contenente cellule capaci di uccidere le cellule leucemiche. Queste cellule sono linfociti T prelevati dal paziente e manipolate in laboratorio per riconoscere una proteina espressa sulle cellule leucemiche (le cellule manipolate si chiamano Car-T). Quando inoculate nel paziente, le cellule Car-T trovano le cellule leucemiche, si «appiccicano» a loro, le attaccano con enzimi specifici uccidendole.



I risultati sono inimmaginabili: per dare un'idea, se vengono trattati cinque pazienti, in circa quattro di loro la leucemia scompare completamente (remissione completa). Questa terapia, una nuova speranza per chi è affetto da questa leucemia, è arrivata in Italia solo nel 2019. Pochi mesi dopo è arrivata un'altra terapia cellulare, INN-axicabtagene ciloleucel (chiamata YescartaTM), utilizzata per curare un tipo di linfoma. Il costo di queste terapie e la possibilità che diano effetti avversi anche molto gravi (la cosiddetta tempesta citochinica) suggeriscono però di utilizzarle solo dopo che il paziente è stato trattato con le terapie convenzionali ma senza successo.

Come evolverà e migliorerà quindi la ricerca scientifica dedicata alle terapie cellulari contro i tumori? Se ne parlerà ampiamente nel corso di simposi, tavole rotonde e letture di esperti in occasione del prossimo 40° Congresso nazionale della Società italiana di Farmacologia, che si terrà dal 9 al 13 marzo.

I limiti delle CAR-T

Le CAR-T, "osannate" come il ritrovato del nuovo secolo, oltre a potere dare gravi effetti avversi, che comunque stiamo imparando a controllare, hanno anche altri due limiti che non permettono il loro utilizzo su larga scala: il costo esorbitante e la procedura piuttosto laboriosa per arrivare a trattare un singolo paziente.

Per i costi si potrebbe dire che salvare una vita non ha prezzo. Ed è vero. Ma altrettanto vero è il problema che i progressi della ricerca sono tali da permettere di fare cose inimmaginabili fino a poco tempo fa. Pensiamo agli anticorpi monoclonali anti Sars-CoV-

2 recentemente proposti, ai trattamenti con monoclonali nella cura dei tumori solidi o alla terapia genica nella cura delle malattie genetiche.

Per fortuna, nei prossimi anni saremo capaci di fare cose ancora più stupefacenti. Ma ciascuna di queste soluzioni costa, e anche tantissimo. E allora i casi sono due: o ci rassegniamo a una medicina oligarchica che salva i più ricchi (vedi l'utilizzo degli anticorpi monoclonali su Trump e non su altri anziani) o dobbiamo fare i conti con il budget della sanità pubblica, sperando che scelte illuminate tendano ad aumentarlo. Sul versante scientifico, chi fa ricerca deve non solo tentare di curare malattie «incurabili», ma anche ridurre al minimo i costi.

Quindi, quale direzione prendere? Per ridurre i costi dobbiamo utilizzare una produzione su larga scala. Oggi, per trattare un paziente leucemico con le Car-T si parte dalle cellule del paziente stesso. Le cellule devono viaggiare verso un laboratorio centralizzato e devono essere modificate. Intanto, è possibile che le cellule prelevate siano scadenti o si siano rovinare o ancora che durante le procedure necessarie per l'ingegnerizzazione succeda qualcosa che le rovini. E questo impedisce di fare il trattamento. E comunque il trasferimento di materiale così prezioso costa, così come costa il trattamento per trasformare i linfociti T del paziente in Car-T. Inoltre, le cellule devono tornare all'ospedale dove è ricoverato il paziente e se, intanto, il paziente ha avuto problemi, non possono essere utilizzate.

Insomma, la procedura è oggettivamente costosa e non sempre può essere fatta. Rispetto a questo dobbiamo notare che i dati incredibilmente positivi di cui ho scritto sopra fanno riferimento solo alle procedure andate a buon fine (cioè al caso nel quale tutto sia andato per il meglio e le cellule possono essere infuse nel paziente).

Infine, è possibile che la leucemia trattata smetta all'improvviso di avere sulla superficie cellulare la proteina che serve per indicare alle Car-T quale cellula attaccare. In questo caso, la leucemia non risponde al trattamento (risposta parziale, malattia stabile o malattia progressiva).

Le vera prospettiva: un balzo nel futuro prossimo

Dopo l'indiscutibile dimostrazione relativa al potenziale terapeutico della terapia cellulare, parecchi di noi ritengono che queste terapie diventeranno un altro pilastro delle terapie antitumorali (il terzo, che va ad aggiungersi al pilastro rappresentato dalle piccole molecole – i farmaci antitumorali convenzionali - e a quello rappresentato dai farmaci biotecnologici). Si tratta ora di migliorare la tecnica per renderla meno indagginosa (con tutti i potenziali errori durante il percorso) e meno costosa. Al momento, le due grandi ambizioni della ricerca sono: 1) Mettere a punto Car-T universali, cioè che funzionino in tutti i pazienti con la stessa malattia (per fare questo non devono essere riconosciute come estranee dal sistema immunitario del paziente nonostante non provengano dal paziente), 2) Mettere a punto le Car-T che possano essere dirette verso bersagli diversi.

Le cellule descritte nel punto 1) permetterebbero di sostituire il faticoso percorso che porta alla preparazione delle Car-T a partire dal singolo paziente. Dunque, partendo da un unico donatore si otterrebbe una schiera di cellule già pronte per essere usate in molti pazienti. In questo modo si risparmierebbero tempo e denaro.

L'obiettivo è ambizioso ma esistono già una decina di lavori che indicano la strada. In parole povere si tratta di prendere da un donatore cellule pluripotenti (da non confondere con le cellule staminali) e trattarle in modo tale che diventino «trasparenti» al sistema

immunitario del paziente (cioè non denuncino di appartenere ad un altro soggetto) e, nello stesso tempo, non vengano scambiate per invasori (batteri, ad esempio). Sappiamo come farlo. Basta farlo.

Il punto 2) è meno ambizioso e più vicino alla realizzazione. Ma, se applicato a cellule ottenute grazie alla procedura brevemente descritte sopra, porterebbero a disporre di una super Car-T che, in funzione delle caratteristiche della leucemia del paziente, viene armata all'uopo. Se poi, disgraziatamente, la leucemia del paziente cambiasse, non esprimendo più il bersaglio verso cui sono dirette le prime Car-T, sarebbe sufficiente cambiare l'arma. Inoltre, le Car-T, divenute economiche, potrebbero essere utilizzate per trattare altre leucemie e, perché no, anche tumori solidi.

E allora?

Nel giro di pochi anni, le Car-T potranno essere utilizzate a costi contenuti (di poco superiori a quelli degli anticorpi monoclonali) per combattere un gran numero di tumori e leucemie caratterizzate dall'espressione di una data proteina (chiamata marker). Le cellule di queste terapie sono molto più «intelligenti» degli altri farmaci anti-tumorali e, quindi, ci aspettiamo che il trattamento sarà molto più efficace.

* Società Italiana di Farmacologia e Università degli Studi di Perugia

© RIPRODUZIONE RISERVATA