

■ ONCO-EMATOLOGIA

Terapia cellulare contro alcune forme di leucemia e linfomi

È una pagina nuova e promettente della ricerca in Medicina: CAR-T, acronimo di *Chimeric Antigen Receptor T-cell*, è una tecnologia in grado di riprogrammare i linfociti T in modo che possano combattere il tumore dall'interno. Finora i principali risultati sono stati raggiunti su pazienti affetti da leucemia linfoblastica acuta (LLA) e linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) per i quali i farmaci tradizionali non avevano più efficacia. Dopo la sperimentazione della terapia CAR-T all'ospedale pediatrico Bambin Gesù di Roma sul primo paziente pediatrico di 4 anni italiano affetto da LLA refrattaria alle terapie convenzionali, che ha fatto notizia in tutto il mondo (a distanza di due mesi il bambino sta bene) la ricerca nel nostro Paese si proietta verso il futuro per favorire la disponibilità e l'accesso al trattamento. Ne abbiamo parlato con **Andrea Biondi**, Direttore della Clinica Pediatrica dell'Università degli Studi di Milano-Bicocca, Fondazione Monza e Brianza per il Bambino e la sua Mamma, Monza.

► Terapia cellulare CAR-T nella LLA

Le cellule CAR-T sono linfociti T che presentano sulla propria superficie recettori CAR (Chimeric Anti-

gen Receptor), molecole proteiche "chimeriche" sviluppate in laboratorio e costituite da parti diverse: una componente riconosce uno specifico antigene target, l'altra si collega al sistema interno alla cellula per attivare il linfocita stesso. I recettori chimerici, dunque, sono in grado di individuare con precisione uno specifico bersaglio molecolare (che nel caso della LLA è l'antigene CD19 espresso dalle cellule tumorali dei pazienti) attivarsi e neutralizzare le cellule malate.

Per produrre i CAR-T è necessario ingegnerizzare i linfociti del paziente. Le cellule vengono prima estratte dal paziente attraverso una procedura ambulatoriale, poi vengono inviate al laboratorio per essere modificate. Durante il processo vengono inseriti all'interno dei linfociti T (in genere tramite vettori virali) frammenti di DNA che contengono le informazioni necessarie alle cellule per sintetizzare CAR. Quando CAR è espresso sulla loro superficie, i linfociti T sono in grado di riconoscere e attaccare le cellule tumorali in maniera mirata. I CAR-T sono cellule del sistema immunitario a tutti gli effetti e sono addestrate a combattere una determinata patologia. Possiedono

la capacità di proliferare e la loro attività persiste all'interno dell'organismo del paziente per diverso tempo, anche dopo una singola somministrazione. Caratteristiche, queste, che differenziano i CAR-T dai farmaci convenzionali e per le quali vengono definiti anche "farmaco vivente".

I risultati più recenti nella LLA recidivante o refrattaria riferiti ad uno studio clinico, che ha coinvolto 25 centri internazionali - tra cui quello di Monza. Sono stati trattati 75 pazienti in età pediatrica o giovani adulti affetti da leucemia linfoblastica acuta di tipo B, in recidiva o resistenti alla chemioterapia. A tre mesi dall'infusione di CAR-T l'81% dei pazienti era in remissione, dopo sei mesi l'80% e dopo 12 mesi il 59% (*N Engl J Med* 2018; 378: 449-59).

La terapia cellulare che utilizza i CAR-T è una delle strategie più innovative e promettenti nel trattamento di bambini e adulti con diagnosi di leucemia e linfoma. Senza sensazionalismi ma con grande sobrietà come la Ricerca richiede nel rispetto dei malati è oggi oggetto di numerose sperimentazioni in tutto il mondo - conclude Biondi.



Attraverso il presente QR-Code è possibile ascoltare con tablet/smartphone il commento di Andrea Biondi