

## PUNTATA 3

ADDESTRARE IL SISTEMA IMMUNITARIO PER  
COMBATTERE I TUMORI

# LE TERAPIE CAR-T

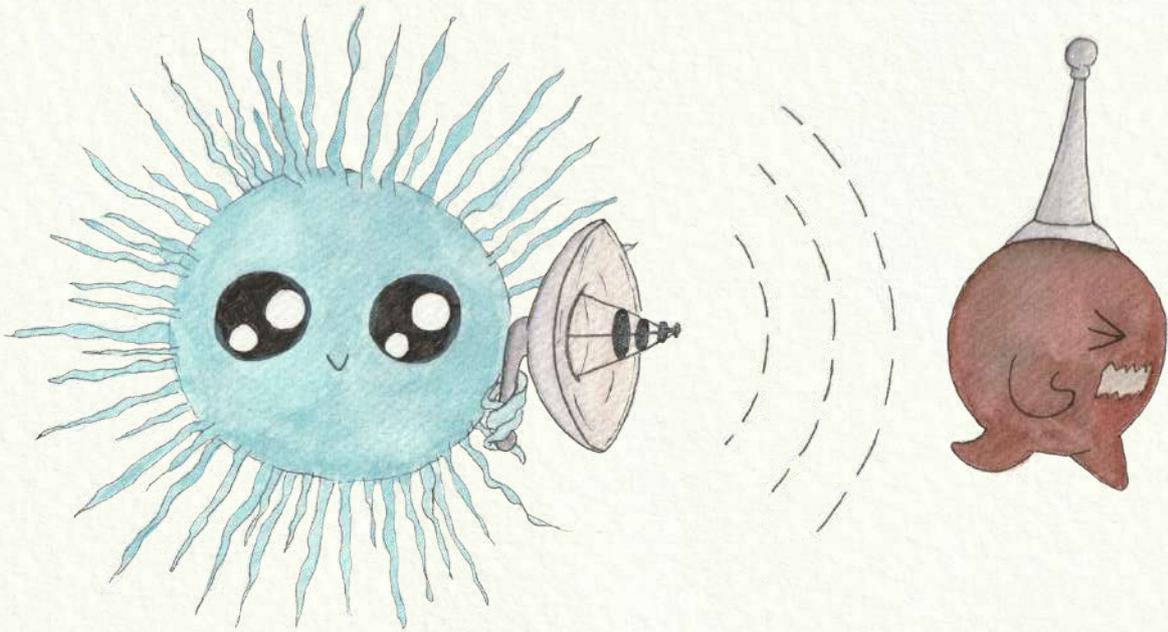


Le terapie CAR-T sono considerate l'ultima frontiera della lotta al cancro. L'idea di partenza è di combattere i tumori come se fossero un'infezione, ovvero armando il sistema immunitario del paziente in modo da riconoscere le cellule tumorali e annientarle.



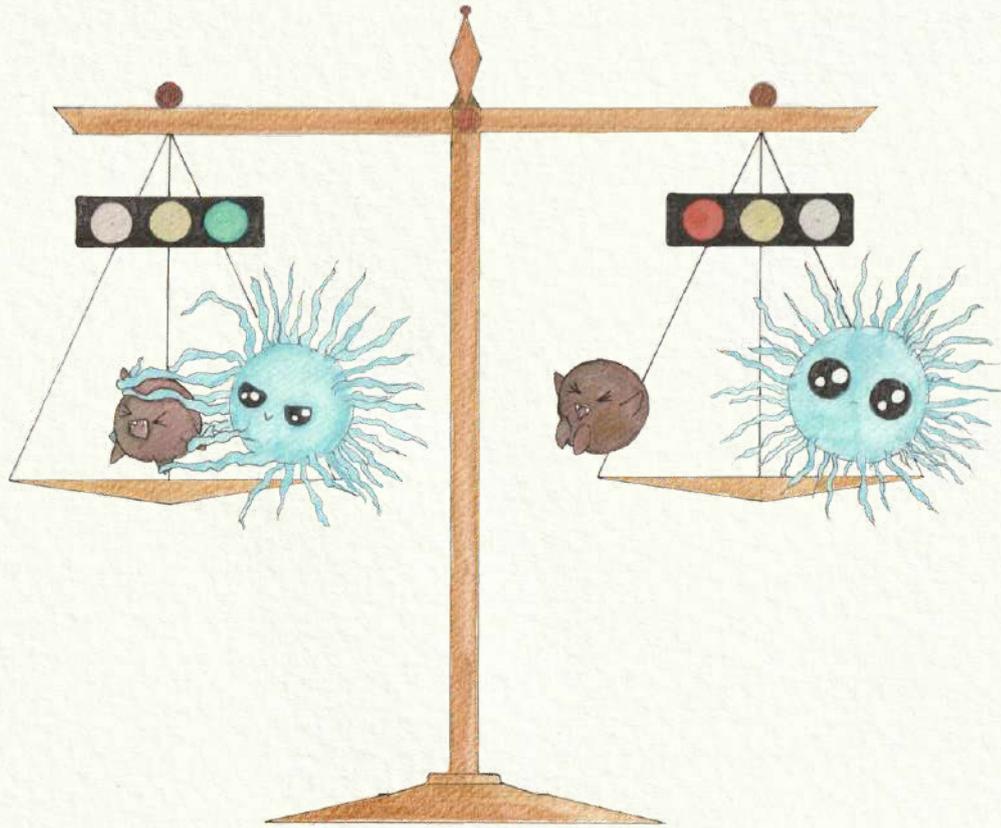


## ADDESTRARE I LINFOCITI T



I linfociti T hanno la capacità di identificare le cellule tumorali riconoscendo delle "antenne", denominate antigeni, che queste espongono sulla loro superficie. Una volta individuate le cellule nocive, i linfociti T sono in grado di sferrare un attacco mirato. Purtroppo, però alcune cellule tumorali sono molto subdole: riescono ad escogitare strategie per diventare invisibili ai linfociti T e ad eludere così il sistema di difesa del nostro organismo. Negli anni, i ricercatori hanno imparato a modificare geneticamente le cellule T per rinforzare le loro potenzialità e trasformarle in un corpo di "forze speciali" per la lotta ai tumori.

## I CHECKPOINT IMMUNITARI



Ma per poter addestrare i linfociti T, i ricercatori hanno dovuto prima scoprire come funziona la fine regolazione del sistema immunitario. Questa si basa su proteine che agiscono come acceleratori o freni: esistono molecole che segnalano la necessità di un avviare un attacco rapido e tempestivo contro i nemici, mentre altre indicano il "cessate il fuoco" per evitare che anche le cellule e i tessuti sani possano essere danneggiati. Queste molecole regolatrici prendono il nome di checkpoint immunitari.

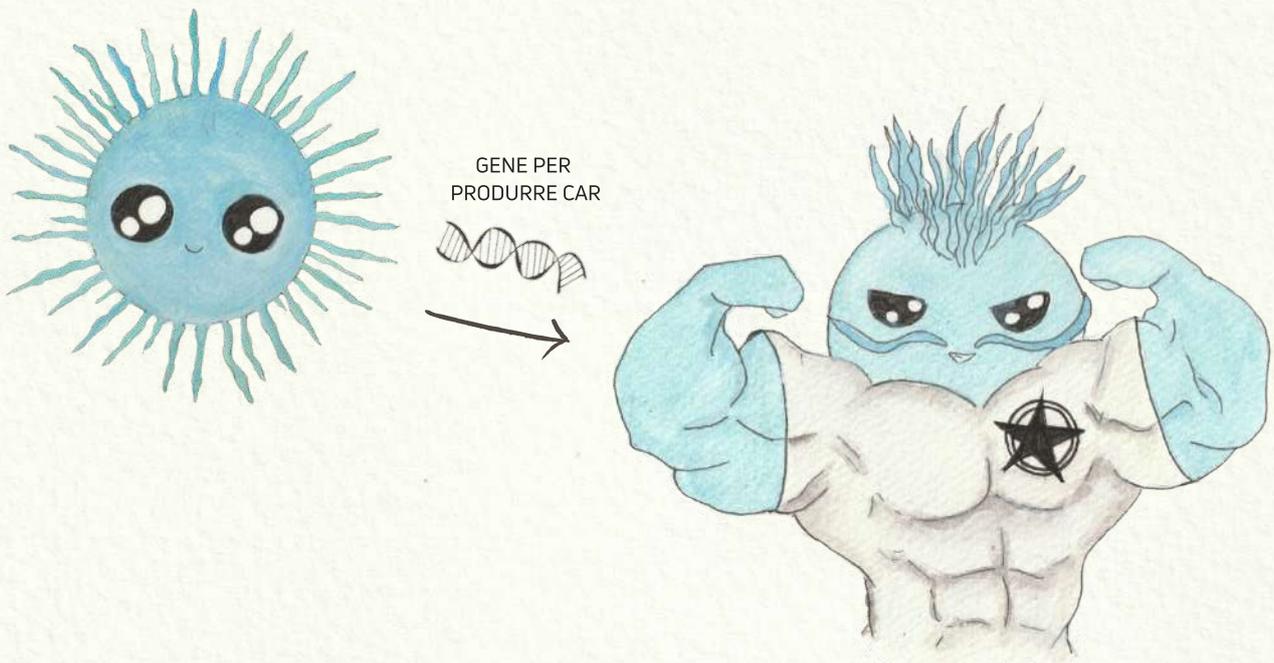
## LA NASCITA DELLE CAR-T



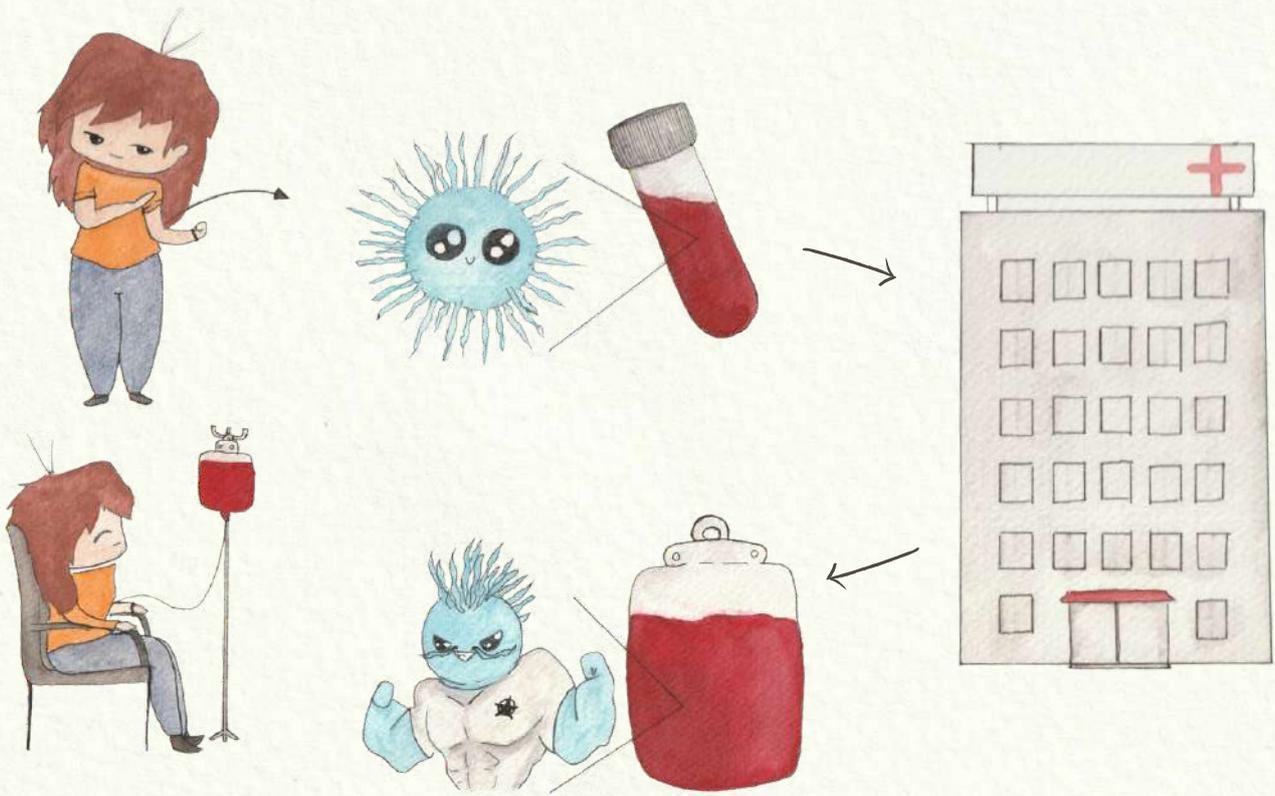
CARL JUNE

Fu grazie a Carl June, famoso immunologo statunitense che, nei primi anni duemila, si arrivò all'assemblaggio del primo CAR in grado di riconoscere l'antigene espresso sulle cellule dei tumori del sangue.

Grazie alle più moderne tecniche di manipolazione del DNA i ricercatori sono riusciti a potenziare i linfociti T. Queste cellule vengono equipaggiate di uno speciale recettore – chiamato tecnicamente CAR, ovvero Recettore Chimerico per l'Antigene – che è in grado di individuare in maniera molto efficace l'antenna delle cellule tumorali, bloccando così eventuali vie di fuga da parte delle cellule dannose. Da qui nasce il termine "terapie a base di cellule CAR-T".



## MA COME SI PRODUCONO LE CAR-T?



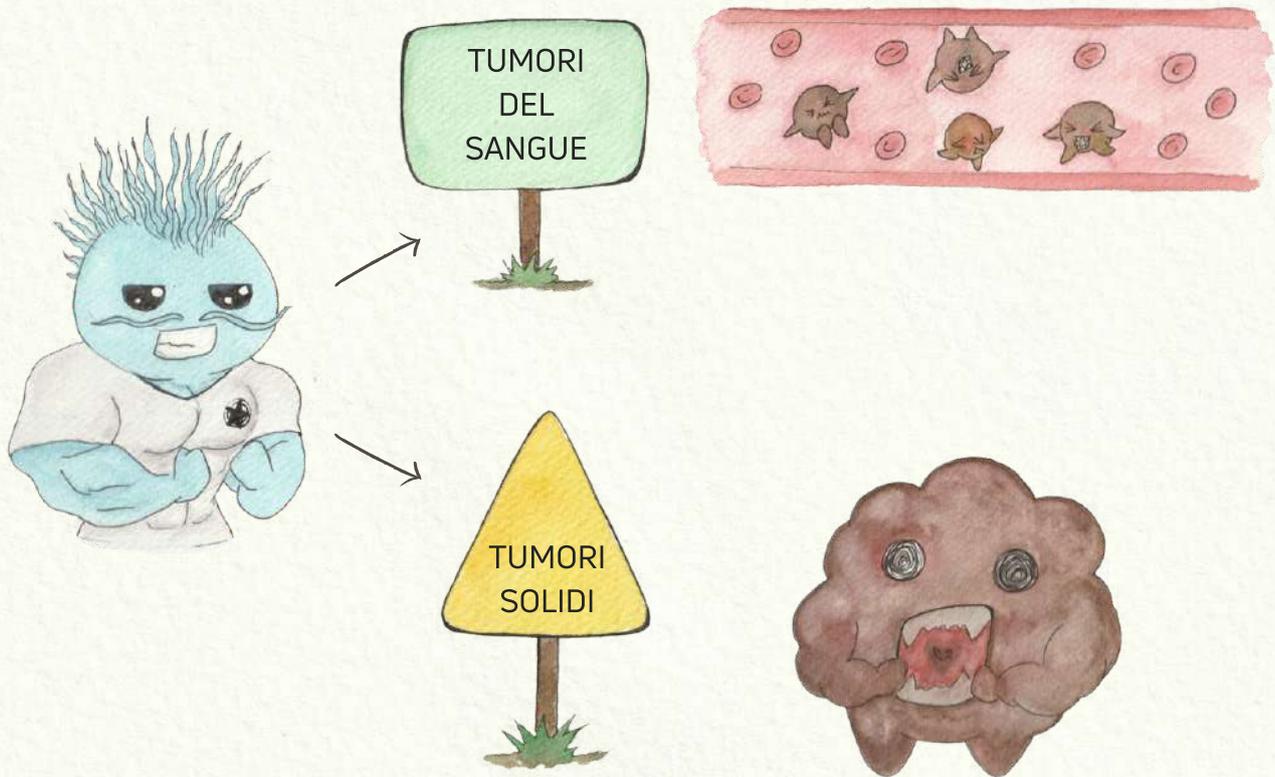
Una prima caratteristica delle CAR-T è che sono terapie personalizzate, ovvero vengono prodotte a partire dalle cellule del paziente che deve essere trattato. I linfociti T vengono prelevati dal paziente, separati dagli altri elementi del sangue e poi inviati presso le officine specializzate, in cui avviene la manipolazione genetica. Da qui i linfociti T "potenziati" vengono rispediti al centro clinico dove saranno somministrati, per via endovenosa, al paziente che li attende. Un processo molto complesso che richiede infrastrutture specializzate e team sanitari multidisciplinari.

## LA STORIA DI EMILY



Nel 2012 Emily Whitehead è stata la prima paziente pediatrica ad essere trattata con una terapia CAR-T sperimentale: aveva 7 anni ed era affetta da una forma di leucemia linfoblastica acuta particolarmente resistente alle terapie standard. I medici provarono a curarla con tutto le terapie allora a disposizione, ma senza successo. Emily fu reclutata in uno dei primi studi clinici per sperimentare le nuove terapie CAR-T e ricevette così l'infusione dei linfociti T potenziati che le salvarono la vita. Oggi, a distanza di quasi 10 anni, Emily sta bene e ha completamente superato la malattia.

## I TUMORI NEL MIRINO DELLE CAR-T



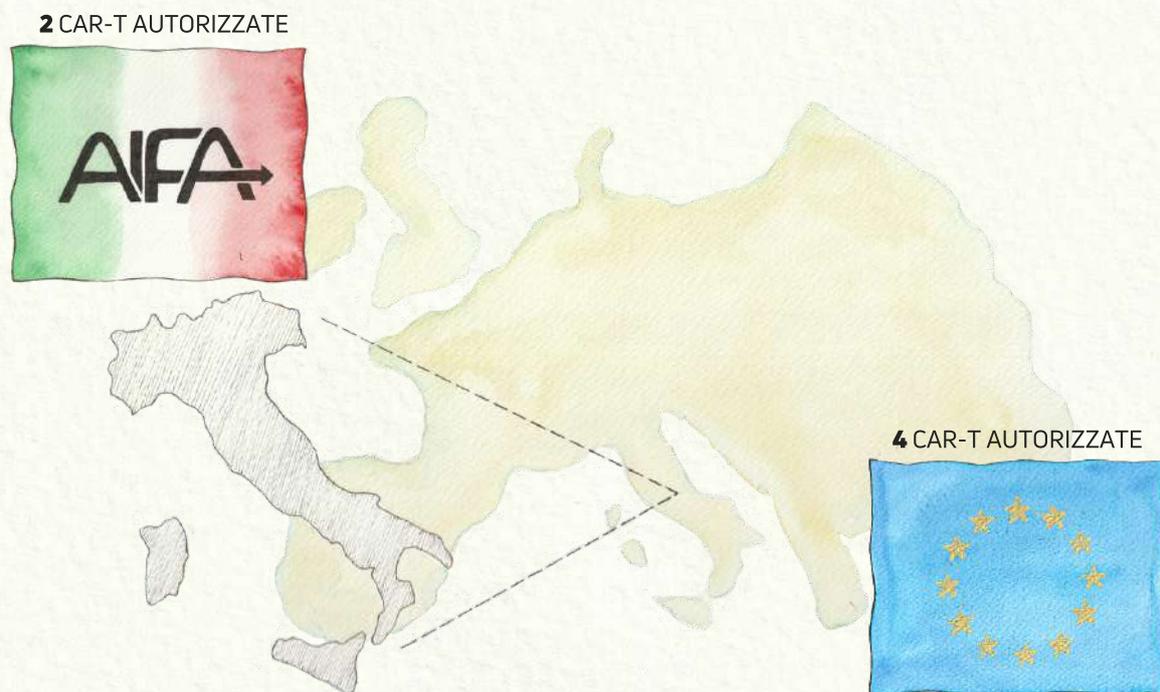
I tumori del sangue, come i linfomi e le leucemie, sono stati il banco di prova ideale per le CAR-T poiché le cellule bersaglio circolano nel sangue o nel sistema linfatico e sono facilmente raggiungibili. Adesso, la sfida degli scienziati è spostare il mirino sui tumori solidi. Gli scogli da affrontare sono molti, tra questi l'antigene a cui puntare e le difficoltà di accesso al tumore che, mentre cresce, crea intorno a sé meccanismi di protezione difficili da superare. Lo sviluppo di terapie CAR-T in grado di combattere i tumori solidi sarebbe una nuova rivoluzione per la medicina.

## CAR-T PRONTE ALL'USO



Un'altra grande sfida è quella di produrre CAR-T allogene, ovvero non personalizzate per un unico paziente ma destinate ad un numero più ampio di pazienti. Questa nuova tipologia di CAR-T - su cui stanno lavorando diversi laboratori in tutto il mondo, compresa l'Italia) - permetterebbe di diminuire la complessità di produzione, abbassare i costi e di avere delle terapie "pronte all'uso" per un numero sempre crescente di tumori e, soprattutto, di pazienti.

## LE CAR-T AUTORIZZATE IN EUROPA



A settembre 2021, le CAR-T che hanno ricevuto l'autorizzazione all'immissione in commercio in Europa hanno raggiunto quota 4 e, di queste, 2 sono approvate anche in Italia. I bersagli principali di queste terapie sono alcune forme di leucemie e linfomi recidivanti o resistenti alle terapie standard, mentre l'ultima CAR-T ad aver avuto il semaforo verde europeo è rivolta contro alcune forme di mieloma multiplo. La speranza è che sia presto disponibile anche in Italia.

testi a cura di  
**Francesca Ceradini**  
**Rachele Mazzaracca**  
**Enrico Orzes**

illustrazioni a cura di  
**Matilda Mazzaracca**

tratto da RESHAPE, il podcast di  OSSERVATORIO  
TERAPIE  
AVANZATE



realizzato con il contributo non condizionante di

Celgene |  Bristol Myers Squibb™  
Company

 NOVARTIS

 Orchard  
therapeutics

 Pfizer

 PTC  
THERAPEUTICS

 Roche

 SANOFI GENZYME