

Tumori, italiani 'costruiscono' cellule in grado di sconfiggere le leucemie e allontanare i rischi di ricaduta

Lo studio del San Raffaele di Milano, presentato a Washington, punta sui linfociti modificati geneticamente e trasformati in un'armata anti-cancro. Non solo: conservando per anni la 'memoria' della cura, queste cellule sarebbero anche una sorta di vaccino che impedisce alla malattia di ripresentarsi. Chiara Bonini: "Ora abbiamo alte probabilità di creare un medicinale che potrebbe ridurre la probabilità di recidiva"

16 febbraio 2016 Repubblica.it



La scoperta di una terapia immuno-cellulare potrebbe rappresentare una svolta contro il ritorno del tumore **LONDRA** - Una terapia anti-cancro che potrebbe non solo sconfiggere la malattia, ma anche impedire che si ripresenti per anni, in maniera simile a quanto fa un vaccino. Se i primi risultati saranno confermati, porterà una rivoluzione lo studio firmato Irccs ospedale San Raffaele e università Vita-Salute San Raffaele, presentato a Washington in occasione del meeting annuale dell'[American association for the advancement of Science](#) (Aaas) e già pubblicato su 'Science Translational Medicine'.

'Soldati del sistema immunitario'. La ricerca si è concentrata sulle leucemie, ma gli esperti sono convinti che potrà essere applicata anche ad altre forme di cancro. L'obiettivo degli studiosi italiani per questo lavoro era selezionare dei 'soldati scelti' dal sistema immunitario, modificarli geneticamente in modo da trasformarli in laboratorio in un'armata di superkiller, in grado di riconoscere e uccidere selettivamente le cellule tumorali. "Ci siamo riusciti - assicura Chiara Bonini, vicedirettore della Divisione di immunologia, trapianti e malattie infettive del San Raffaele - . Negli ultimi 15 anni non ho visto tassi di remissione così alti in test clinici. Abbiamo individuato quali sono i linfociti con le maggiori probabilità di riuscire in questa impresa. Si tratta di cellule che costituiscono una specie di 'farmaco vivente'. Abbiamo alte probabilità di creare un medicinale che potrebbe ridurre la probabilità di recidiva del cancro".

Memory stem T cells. Nel loro lavoro i ricercatori hanno seguito 10 pazienti, all'epoca affetti da leucemia acuta, che avevano ricevuto a partire dal 2000 il trapianto di midollo osseo da donatore familiare parzialmente compatibile. La sperimentazione prevedeva l'infusione di linfociti T del donatore, modificati geneticamente con il gene "suicida" TK, con l'obiettivo di fornire ai pazienti un nuovo sistema immunitario, capace di combattere la leucemia e di difenderli dalle infezioni, e suscettibile di essere controllato selettivamente nel caso di complicanze.

La memoria immunologica. A distanza di anni da trapianto e terapia genica, i parametri immunologici sono risultati uguali a quelli di persone sane e di pari età. Davanti a questo primo esito positivo, il passo successivo è stato identificare quali cellule del sistema immunitario resistessero maggiormente nel tempo, andando a verificare quali di esse si ritrovavano dopo anni. A essere 'promosse', per la loro persistenza fino a 14 anni, sono state le memory stem T cells. "Se vogliamo che la risposta perduri nel tempo - spiega Chiara Bonini - occorre utilizzare cellule del sistema immunitario che abbiano le qualità per resistere, e nello studio abbiamo identificato i sottotipi con queste caratteristiche: sono le '*memory stem T cells*' o staminali della memoria immunologica. Ogni linfocita T - prosegue Bonini - riconosce un antigene specifico su un'altra cellula, che sia un virus dell'influenza o della varicella, o un qualunque altro agente patogeno. Nel nostro organismo ci sono poi i linfociti T che riconoscono le cellule tumorali, ma sono molto rari, mentre un paziente ha bisogno di averne molti. Il nostro compito è proprio questo: somministrargli un esercito di linfociti T anticancro costruito da noi".

L'obiettivo. Per arrivare all'obiettivo finale, spiega Bonini, ci sono due strade possibili: "La prima è armare i linfociti T [usando i recettori Car](#), che nelle leucemie acute hanno fatto la differenza producendo risposte cliniche un tempo

impensabili - ricorda Bonini - . Questi recettori, però, riconoscono solo strutture che si trovano sulla superficie esterna della cellula tumorale-bersaglio. Se l'antigene è all'interno, Car non lo vede". I ricercatori italiani hanno dunque percorso anche la seconda via: "E' quella di usare il recettore Tcr, naturalmente presente nei linfociti T e in grado di colpire anche un antigene interno alla cellule bersaglio - spiega Chiara Bonini -. Attraverso una particolare tecnologia di editing genetico, usando cioè una 'forbice molecolare', andiamo prima a eliminare il Tcr proprio del linfocita. E una volta che lo abbiamo spogliato, mettiamo sul linfocita nudo il Tcr che vogliamo noi: un 'Tcr anticancro' che armi il soldato contro la malattia".

L'altro studio negli Usa. Negli Stati Uniti un altro studio, appena presentato all'[American association for the advancement of Science](#), ha dato risultati positivi utilizzando i linfociti T per combattere una forma di leucemia particolarmente acuta. In questo caso è stato seguito un altro metodo, rispetto a quello scelto dai ricercatori del San Raffaele. Gli esperti del [Fred Hutchinson Cancer Research Centre di Seattle](#) hanno 'armato' i linfociti T usando i [recettori Car](#). In pratica hanno sperimentato un nuovo trattamento che consiste nell'iniettare nel paziente cellule del sistema immunitario geneticamente modificate per attaccare uno specifico tumore del sangue. Il 94 per cento dei pazienti affetti da leucemia linfoblastica acuta, una grave forma di leucemia che può uccidere nel giro di pochi mesi, ha beneficiato della completa scomparsa dei sintomi.

Leucemia mieloide cronica, ponatinib migliora la sopravvivenza rispetto al trapianto

Nei pazienti con leucemia mieloide cronica in fase cronica, il trattamento con ponatinib porta a una sopravvivenza globale (OS) superiore rispetto al trapianto allogenico di cellule staminali. Lo evidenziano i risultati combinati di un'analisi di due coorti presentati di recente a Orlando, al congresso dell'American Society of Hematology (ASH). Il farmaco non sembra invece dare risultati migliori nei pazienti con leucemia mieloide cronica in fase accelerata o in crisi blastica.



10 gennaio 2016

Nei pazienti con leucemia mieloide cronica in fase cronica, il trattamento con ponatinib porta a una sopravvivenza globale (OS) superiore rispetto al trapianto allogenico di cellule staminali. Lo evidenziano i risultati combinati di un'analisi di due coorti presentati di recente a Orlando, al congresso dell'American Society of Hematology (ASH). Il farmaco non sembra invece dare risultati migliori nei pazienti con leucemia mieloide cronica in fase accelerata o in crisi blastica.

Il trapianto allogenico di cellule staminali è attualmente considerato il trattamento standard sia per i pazienti in fase accelerata sia per quelli in crisi blastica, così come per i pazienti con leucemia linfoblastica acuta cromosoma Philadelphia-positiva (Ph +) e i pazienti con leucemia mieloide cronica in fase cronica che sono resistenti o intolleranti ad almeno due inibitori delle tirosina chinasi.

Approvato per il trattamento dei pazienti con leucemia mieloide cronica e i pazienti con leucemia linfoblastica acuta Ph+ portatori della mutazione T315I, Ponatinib rappresenta un trattamento alternativo al trapianto allogenico di cellule staminali. "Tuttavia, le differenze di outcome tra i pazienti trattati con ponatinib e quelli sottoposti al trapianto allogenico di cellule staminali finora non erano state analizzate" spiegano nell'abstract gli autori, coordinati da Franck E. Nicolini, del Centre Hospitalier Lyon Sud.

Nell'analisi presentata all'ASH, Nicolini e i colleghi hanno combinato i risultati di 184 pazienti che avevano partecipato allo studio di fase II PACE su ponatinib o erano inseriti nel registro europeo sui trapianti di

midollo osseo. Tutti erano portatori della mutazione T315I; 90 avevano una leucemia mieloide cronica in fase cronica, 26 una leucemia mieloide cronica in fase accelerata, 41 una leucemia mieloide cronica in fase blastica e 27 una leucemia linfoblastica acuta Ph+. In totale, 128 erano stati trattati con ponatinib e 56 erano stati sottoposti al trapianto allogenico di cellule staminali.

L'OS mediana aggiustata è risultata più lunga nei pazienti con leucemia mieloide cronica in fase cronica trattati con ponatinib (mediana non raggiunta) che non in quelli sottoposti al trapianto allogenico di cellule staminali (103,3 mesi). L'hazard ratio (HR) di sopravvivenza è risultato pari a 0,37 (IC al 95% 0,16-0,84; P = 0,017).

Nel gruppo con leucemia mieloide cronica in fase accelerata, invece, non è emersa nessuna differenza significativa tra i gruppi di trattamento, mentre in quello dei pazienti in crisi blastica il trattamento con ponatinib si è associato a un'OS più breve rispetto al trapianto allogenico di cellule staminali (7 mesi contro 10,5; HR 2,29; IC al 95% 1,08-4,82; P = 0,030). Anche nel gruppo con leucemia linfoblastica acuta Ph+ i pazienti trattati con ponatinib hanno mostrato un'OS inferiore rispetto a quelli sottoposti al trapianto allogenico di cellule staminali (6,7 mesi contro 32,4), ma in questo caso la differenza tra i due gruppi non ha raggiunto la significatività statistica (HR 2,77; IC al 95% 0,73-10,56; P = 0,136).

Nell'interpretare i risultati dello studio, bisogna tenere conto del fatto che al basale c'erano molte differenze tra il gruppo trattato con ponatinib e quello sottoposto al trapianto allogenico di cellule staminali. Nel sottogruppo con leucemia mieloide cronica in fase cronica, ma non negli altri, i pazienti trattati con l'inibitore erano significativamente più anziani, con un'età media di 53 anni contro 45 (P = 0,006) e presentavano un tempo mediano tra la diagnosi e l'intervento terapeutico più a lungo (58 mesi contro 32; P = 0,029).

"Il trapianto allogenico di cellule staminali rimane una terapia potenzialmente curativa per i pazienti con leucemia mieloide cronica in fase blastica. Tuttavia, ponatinib è risultato associato a un'OS significativamente più lunga rispetto al trapianto allogenico di cellule staminali nei pazienti con leucemia mieloide cronica in fase cronica portatori della mutazione T315I e potrebbe quindi rappresentare una promettente alternativa terapeutica in questo setting, anche se ad oggi se il follow-up è breve" concludono gli autori.

F.E. Nicolini, et al. The Impact of Ponatinib Versus Allogeneic Stem Cell Transplant (SCT) on Outcomes in Patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML) or Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ ALL) with the T315I Mutation. ASH 2015; abstract 480.