

COMUNICATO STAMPA del 1 febbraio 2018

TERAPIA GENICA: CELLULE “RIPROGRAMMATE” CONTRO IL TUMORE. PRIMO PAZIENTE TRATTATO AL BAMBINO GESU’

Linfociti del paziente, affetto da leucemia linfoblastica acuta, manipolati e reindirizzati contro il bersaglio tumorale. Studio accademico dell’Ospedale pediatrico di Roma promosso da AIRC, Ministero della Salute e Regione Lazio. Locatelli: “Approccio innovativo alla cura delle neoplasie”. Dallapiccola: “Pietra miliare nel campo della medicina personalizzata”.

Manipolare geneticamente le cellule del sistema immunitario per renderle capaci di riconoscere e attaccare il tumore. È quello che hanno fatto i medici e i ricercatori dell’Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma con un **bambino di 4 anni**, affetto da **leucemia linfoblastica acuta**, refrattario alle terapie convenzionali. Si tratta del **primo paziente italiano** curato con questo approccio rivoluzionario all’interno di uno **studio accademico**, promosso dal Ministero della Salute, Regione Lazio e AIRC. Ad un mese dall’infusione delle cellule riprogrammate nei laboratori del Bambino Gesù, il piccolo paziente sta bene ed è stato dimesso: nel midollo non sono più presenti cellule leucemiche.

LA TERAPIA GENICA A BASE DI CAR-T

La tecnica di manipolazione delle cellule del sistema immunitario del paziente rientra nell’ambito della cosiddetta **terapia genica o immunoterapia**, una delle strategie più innovative e promettenti nella ricerca contro il cancro. I medici e i ricercatori del Bambino Gesù hanno prelevato i **linfociti T** del paziente – le cellule fondamentali della risposta immunitaria – e li hanno modificati geneticamente attraverso un recettore chimerico sintetizzato in laboratorio. Questo recettore, chiamato **CAR** (Chimeric Antigenic Receptor), potenzia i linfociti e li rende in grado – una volta reinfusi nel paziente - di riconoscere e attaccare le cellule tumorali presenti nel sangue e nel midollo, fino ad eliminarle completamente.

La terapia genica con cellule modificate CAR-T è stata sperimentata per la prima volta con successo nel **2012**, negli Stati Uniti, su una bambina di 7 anni con leucemia linfoblastica acuta, dai ricercatori dell’Università di Pennsylvania presso il **Children Hospital di Philadelphia**. Da allora sono partite numerose sperimentazioni in tutto il mondo, i cui risultati hanno portato pochi mesi fa la Food and Drug Administration (FDA), l’agenzia del governo americano che si occupa di regolamentare i prodotti immessi nel mercato, ad approvare il primo farmaco a base di CAR-T sviluppato dall’industria farmaceutica.

LO STUDIO DEL BAMBINO GESU’

L’approccio adottato dai ricercatori del Bambino Gesù, guidati dal prof. **Franco Locatelli**, direttore del dipartimento di Onco-Ematologia Pediatrica, Terapia Cellulare e Genica, differisce parzialmente da quello nord-americano. Diversa è la **piattaforma virale** utilizzata per la *trasduzione* delle cellule, per realizzare cioè il percorso di modificazione genetica. Diversa è la **sequenza genica realizzata (costrutto)**, che prevede anche l’inserimento della Caspasi 9 Inducibile (iC9), una sorta di **gene “suicida”** attivabile in caso di eventi avversi, in grado di bloccare l’azione dei linfociti modificati. E’ la prima volta che questo sistema, adottato grazie alla collaborazione dell’Ospedale con Bellicum Pharmaceuticals, viene impiegato in una terapia genica a base di CAR-T: una misura ulteriore di sicurezza per fronteggiare i possibili effetti collaterali che possono derivare da queste terapie innovative.

Diversa, infine, è la natura della sperimentazione. L’infusione del primo paziente al Bambino Gesù, infatti, è il frutto di quasi tre anni di lavoro di ricerca pre-clinica all’interno di un **trial di tipo accademico**, non industriale: uno studio tutto italiano dedicato a quest’approccio di terapia genica, finanziato dall’Associazione Italiana per la Ricerca contro il Cancro (**AIRC**), dal Ministero della Salute e dalla Regione Lazio. Il processo di manipolazione genetica e la produzione del

costrutto originale realizzato per l'infusione – un vero e proprio farmaco biologico – avvengono interamente all'interno dell'**Officina Farmaceutica** (Cell Factory) del Bambino Gesù a San Paolo, autorizzata per quest'attività specifica dall'Agenzia Italiana del Farmaco (**AIFA**). Il processo di produzione dura 2 settimane, a cui vanno aggiunti circa 10 giorni per ottenere tutti i test indispensabili per garantire la sicurezza del farmaco biologico che si va ad infondere nel paziente per via endovenosa.

IL PRIMO PAZIENTE

Il bambino di 4 anni sottoposto per la prima volta al trattamento sperimentale di terapia genica era affetto da **leucemia linfoblastica acuta**, di tipo B cellulare, che rappresenta il tipo più frequente di tumore dell'età pediatrica (400 nuovi casi ogni anno in Italia). Aveva già avuto 2 ricadute (*recidive*) di malattia, la prima dopo trattamento chemioterapico, la seconda dopo un trapianto di midollo osseo da donatore esterno (*allogenico*).

«Per questo bambino – spiega il prof. Locatelli – non erano più disponibili altre terapie potenzialmente in grado di determinare una guarigione definitiva. Qualsiasi altro trattamento chemioterapico avrebbe avuto solo un'efficacia transitoria o addirittura un valore palliativo. Grazie all'infusione dei linfociti T modificati, invece, il bambino oggi sta bene ed è stato dimesso. È ancora troppo presto per avere la certezza della guarigione, ma il paziente è in remissione: non ha più cellule leucemiche nel midollo. Per noi è motivo di grande gioia, oltre che di fiducia e di soddisfazione per l'efficacia della terapia. Abbiamo già altri pazienti candidati a questo trattamento sperimentale».

L'Officina Farmaceutica del Bambino Gesù ha completato la preparazione delle cellule per un adolescente affetto dalla stessa malattia, la leucemia linfoblastica acuta, mentre è in corso la preparazione di CAR-T anche per una **bambina affetta da neuroblastoma**, il tumore solido più frequente dell'età pediatrica. Anche in questo caso, il protocollo di manipolazione cellulare e il suo impiego clinico sono stati approvati dall'Agenzia Italiana del Farmaco.

LE PROSPETTIVE

Secondo il prof. Locatelli: *«L'infusione di linfociti geneticamente modificati per essere reindirizzati con precisione verso il bersaglio tumorale rappresenta un **approccio innovativo alla cura delle neoplasie** e carico di prospettive incoraggianti. Certamente siamo in una fase ancora preliminare, che ci obbliga ad esprimerci con cautela. A livello internazionale sono già avviate importanti sperimentazioni da parte di industrie farmaceutiche. Ci conforta poter **contribuire allo sviluppo di queste terapie anche nel nostro Paese** e immaginare di avere a disposizione un'arma in più da adottare a vantaggio di quei pazienti che hanno fallito i trattamenti convenzionali o che per varie ragioni non possono avere accesso ad una procedura trapiantologica».*

Per il prof. Bruno Dallapiccola, direttore scientifico dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, si tratta di: *«**Una pietra miliare nel campo della medicina di precisione in ambito onco-ematologico. Le terapie cellulari con cellule geneticamente modificate ci portano nel merito della medicina personalizzata, capace di rispondere con le sue tecniche alle caratteristiche biologiche specifiche dei singoli pazienti e di correggere i difetti molecolari alla base di alcune malattie. E' la nuova strategia per debellare malattie per le quali per anni non siamo riusciti a ottenere risultati soddisfacenti. Un settore di avanguardia nel quale l'Ospedale non poteva non essere impegnato. Siamo riusciti in tempi record a creare un'Officina Farmaceutica, a farla funzionare, a certificarla e ad andare in produzione. Il risultato incoraggiante di oggi in campo oncoematologico, con la riprogrammazione delle cellule del paziente orientate contro il bersaglio tumorale, ci fa essere fiduciosi di avere a breve risultati analoghi nel campo delle **malattie genetiche**, come la **talassemia, l'atrofia muscolare spinale o la leucodistrofia**».***