

[ L'INTERVISTA ]

# La terapia genica in oncologia

Stato dell'arte e prospettive future di un approccio innovativo qual è quello della terapia genica.

Quattro domande a

**Franco Locatelli**

Dipartimento di Onco-Ematologia  
e Terapia Cellulare e Genica  
IRCCS – Ospedale Pediatrico  
Bambino Gesù, Roma

## 1. Terapia genica dei tumori con cellule CAR-T. Di cosa si tratta?

La tecnica di manipolazione genetica delle cellule del sistema immunitario del paziente rientra nell'ambito della cosiddetta immunoterapia, una delle strategie più innovative e promettenti nella ricerca contro il cancro. È noto da decenni, infatti, che il nostro sistema immunitario ha l'eccezionale capacità di riconoscere ed eliminare le cellule tumorali che continuamente si sviluppano nel nostro organismo, in un processo detto di immunosorveglianza. Purtroppo, per meccanismi non del tutto noti, questo monitoraggio può divenire difettoso e non riconoscere più le cellule trasformate, favorendo così lo sviluppo di un tumore clinicamente evidente. Per rendere, quindi, le cellule del sistema immunitario, nel caso specifico i linfociti T, in grado di riconoscere la cellula tumorale, ci vengono in ausilio le più moderne metodiche di manipolazione genetica. Grazie alle potenzialità di avanzate metodiche di bioingegneria cellulare, infatti, possiamo inserire nel genoma dei linfociti T una sequenza genica artificialmente costruita chiamata CAR (Chimeric Antigen Receptor), in grado di sintetizzare una proteina capace di riconoscere e legarsi ad un antigene bersaglio espresso dalla cellula tumorale. Questo legame, quindi, avvia il segnale di attivazione della cellula T che, conseguentemente, esercita la sua azione citotossica sulla cellula tumorale legata.

Il processo di trasduzione delle cellule del sistema immunitario viene mediato da un vettore virale, sfruttando la capacità di questi virus di integrarsi all'interno del genoma. Quello che facciamo praticamente,

quindi, è prelevare i linfociti del paziente con una procedura di linfocitoferesi, inviarli ai laboratori della Nostra Officina Farmaceutica, accreditata dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), dove vengono trasdotti con un vettore virale per esprimere il CAR. L'intero processo dura 2 settimane, cui fanno seguito controlli qualitativi del prodotto che prendono ulteriori 9-10 giorni.

## 2. Quali sono le tipologie di tumore che in questo momento possono beneficiare di questo approccio?

La specificità di azione delle cellule CAR-T dipende dall'antigene che viene riconosciuto dalla molecola CAR. In questo momento, abbiamo sviluppato sino alla fase di sperimentazione clinica due CAR, uno specifico per l'antigene CD19 e l'altro per il GD2. Pertanto, i primi due trial clinici accademici aperti attualmente all'arruolamento sono diretti verso le patologie ematologiche maligne a cellule B CD19-positivo (leucemie linfoblastiche B e Linfomi non-Hodgkin) e verso il neuroblastoma, il tumore solido extra-cranico più frequente dell'età pediatrica, per il quale si reindirizza attraverso il CAR la specificità dei T linfociti rispetto ad un disialoglioside chiamato GD2 espresso sulla superficie delle cellule neoplastiche.

## 3. Quali sono i rischi di questo innovativo approccio?

La più frequente e rilevante tossicità associata a CAR-T è la cosiddetta Sindrome da Rilascio Citochinico (Cytokine Release Syndrome - CRS). Si tratta di una condizione di flogosi sistemica dovuta al rilascio massivo di citochine da parte delle cellule del siste-

ma immunitario attivate che aggrediscono il bersaglio tumorale. La sintomatologia può essere da lieve, con malessere diffuso e febbricola, a estremamente rilevante e nei casi più severi tale da richiedere il supporto avanzato delle funzioni vitali. Esistono, tuttavia, terapie efficaci per controllare questa complicanza. Inoltre, per aumentare la sicurezza dell'approccio, nella nostra sequenza genica (costruito) abbiamo inserito un "interruttore di sicurezza" costituito dalla Caspasi 9 inducibile (iC9). Si tratta di un gene suicida che si basa sull'uso della caspasi, mediatore dell'apoptosi cellulare, modificata in modo tale che si attivi solo tramite legame con un farmaco apposito altrimenti inerte e totalmente privo di effetti tossici.

## 4. Quali sono le prospettive future?

L'infusione di linfociti geneticamente modificati per essere reindirizzati con precisione verso il bersaglio tumorale rappresenta un approccio innovativo e carico di prospettive incoraggianti. Certamente siamo in una fase ancora preliminare, che ci obbliga ad esprimerci con cautela. Abbiamo in questo momento 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. In futuro, prevediamo di estendere questo ed altri approcci di terapia genica simili anche ad altre neoplasie, quali ad esempio i tumori del SNC. Inoltre, stiamo studiando diverse modalità per potenziare la funzione di queste cellule e renderle in grado di eliminare efficacemente anche i tumori solidi ■