

# Che cosa sono le CAR-T cells?

**Chiara Finotti**

Con il termine medicina personalizzata si intende un approccio al paziente e alla patologia che prenda le mosse dall'analisi del genotipo e del fenotipo del singolo individuo per arrivare ad avere diagnosi e cura di patologie complesse attraverso l'analisi e l'integrazione di queste informazioni. In altre parole, significa selezionare la terapia giusta per il paziente giusto e al momento giusto.

Si parla anche di medicina delle 4 P: personalizzata, preventiva, predittiva e partecipativa. La Fondazione Regionale per la Ricerca Biomedica ha così spiegato tale definizione: "personalizzata perché ogni individuo è unico e ha caratteristiche proprie. Preventiva e predittiva, nel senso che ciascuno potrà conoscere la propria storia ed eredità genetica, capire come assecondarla o contrastarla sapendo a quali malattie è più suscettibile e a quali farmaci risponderà più efficacemente. Infine, partecipativa: ogni individuo sarà consapevole della propria storia medica e non sarà più solo il

medico curante ad avere in mano le informazioni che sceglie di condividere".

Un esempio significativo di medicina personalizzata è dato da quello che è stato definito dall'American Society of Clinical Oncology il "progresso clinico dell'anno in oncologia". Sono le CAR-T cells, acronimo che sta per *chimeric antigen receptor* ovvero recettori chimerici per l'antigene. Si parla anche di farmaco vivente perché ottenuto da cellule del paziente stesso ma in realtà non si tratta di un farmaco ma di una terapia. Può essere considerato l'emblema della medicina personalizzata: cellule del sistema immunitario, i linfociti T, vengono prelevate dal paziente e addestrate a riconoscere e combattere le cellule tumorali. Cerchiamo di capire meglio. I linfociti T, prelevati dal paziente, vengono modificati geneticamente in laboratorio con tecniche di ingegneria genetica in modo tale da far loro esprimere un recettore in grado di riconoscere una particolare struttura presente sulle cellule tumorali. Una volta reintrodotti nell'organismo questi linfociti T riprogrammati si legano alle cellule tumo-

rali che esprimono quella determinata struttura, si attivano e le distruggono attraverso differenti meccanismi. Negli USA le prime terapie di questo tipo sono state approvate nell'agosto 2017.

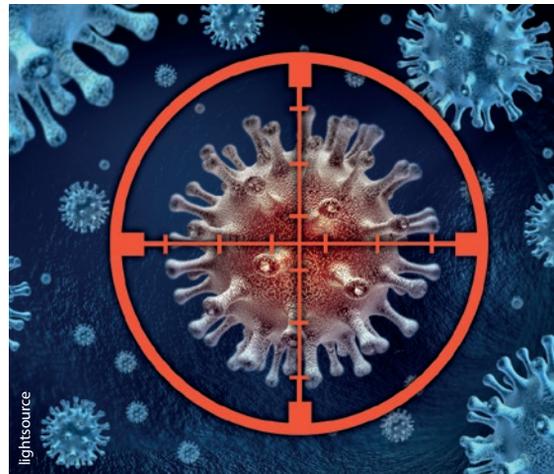
A fine agosto 2018 anche in Italia è stata approvata la prima terapia cellulare antitumorale ma fino ad agosto 2019 i pazienti sono stati trattati con CAR-T cells solo all'interno di sperimentazioni cliniche o attraverso un programma di uso compassionevole ovvero solo nei casi più urgenti ove non fossero disponibili altre tipologie di intervento. Nell'agosto 2019 la svolta: l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e l'azienda produttrice della prima terapia CAR-T cells in Italia hanno siglato un accordo finalizzato a dare il via alla prima terapia antitumorale di questo tipo. L'accordo prevede un sistema molto innovativo di rimborso basato sui risultati nel tempo: il sistema sanitario pagherà il costo complessivo del farmaco solo se i pazienti risponderanno alla terapia. Questo sistema si chiama *payment at result* e il pagamento viene suddiviso in tre momenti: al momento delle infusioni delle cellule CAR-T, a sei mesi e a 12 mesi se il paziente risulta ancora in remissione. Questa modalità di rimborso ha una duplice finalità: vengono trattati solo i pazienti eleggibili per questo tipo di terapia e si tenta di evitare gli sprechi e di contenere i costi.

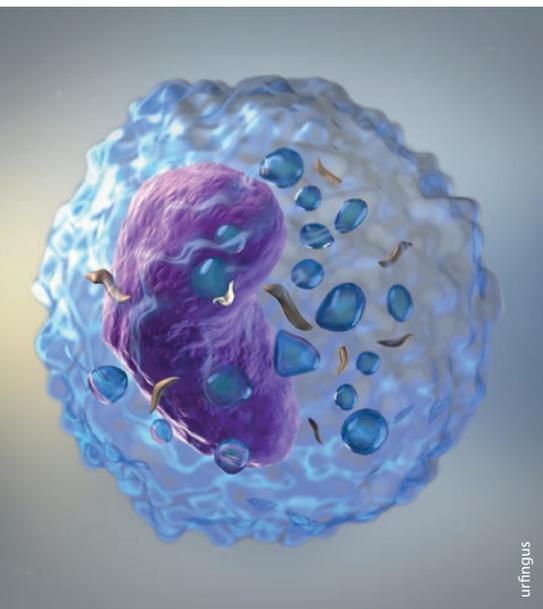
Il primo farmaco di questo tipo, disponibile in Italia dallo scorso settembre e rimborsabile secondo la procedura sopra indicata, è il Tisagenlecleucel indicato in bambini e ragazzi con leucemia linfoblastica acuta (LLA) e in adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL), che siano diventati resistenti alle altre terapie, o nei quali la malattia sia ricomparsa nonostante i trattamenti standard.

Da metà novembre 2019 è disponibile in Italia la seconda terapia CAR-T cells. È l'Axicabtagene ciloleucel, indicato come trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B e con linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B – entrambi recidivanti o refrattari – dopo due o più linee di terapia tradizionale.

Per non creare false aspettative è importante sottolineare come queste nuove terapie non siano per tutti ma solo per una ristretta cerchia di pazienti ovvero per quelli che non abbiano risposto ai trattamenti precedenti oppure lo abbiano fatto inizialmente ma poi abbiano avuto delle ricadute. Casi per i quali non vi siano alternative terapeutiche.

Da un recente incontro è emerso come siano 16 le Regioni che hanno individuato i centri erogatori ma non tutti sono già nelle condizioni di poter somministrare le terapie. Questi saranno chiamati alla formazione del personale e dovranno avere una certificazione europea e un reparto di terapia intensiva per far fronte a eventuali effetti collaterali legati al trattamento. In realtà, gli addetti ai lavori rassicurano: esiste già una rete di centri specializzati





attrezzata a gestire le CAR-T. Certamente la rete va potenziata e la domanda di cura, destinata a crescere, andrà concentrata sui centri individuati.

In particolare, in Italia, i centri qualificati o in fase di qualificazione per l'erogazione di queste terapie sono Humanitas, IRCCS Istituto Nazionale Tumori e San Raffaele, a Milano; Fondazione Monza e Brianza per il bambino e la sua mamma; Città della Salute e della Scienza e Ospedale infantile Regina Margherita a Torino; Sant'Orsola a Bologna; Bambino Gesù, Policlinico Gemelli e Umberto I a Roma.

Attualmente l'approccio si è dimostrato efficace per alcuni tumori del sangue quali appunto la leucemia linfoblastica acuta e i linfomi a cellule B e per un limitato numero di pazienti attentamente selezionati. Gli esperti parlano di una porzione importante di pazienti che ha ottenuto una guarigione definitiva: essa include il 40% dei bambini con leucemia linfoblastica acuta e circa il 30% degli adulti trattati per

un linfoma aggressivo. Queste percentuali sono già importanti se si considera che sono state ottenute in pazienti per i quali le terapie convenzionali avevano fallito, incluso il trapianto di midollo da donatore.

Gli esperti sottolineano inoltre come sia fondamentale intervenire il più precocemente possibile. Se si interviene nelle fasi iniziali della malattia la qualità dei linfociti T è migliore in quanto si tratta di cellule che sono state meno esposte alla chemioterapia rispetto a quanto possa accadere con cellule già sottoposte a trattamenti precedenti. Lo stesso vale per il paziente stesso che reagirà meglio alla terapia essendo stato meno indebolito dalle cure alle quali è stato sottoposto in passato.

Il futuro è della terapia di combinazione. Gli esperti concordano su questo punto. Poter associare le CAR-T *cells* ad altre molecole che agiscono con un meccanismo differente e complementare segnerà davvero la svolta dell'oncologia moderna.

Queste nuove terapie hanno dato risultati straordinari (pazienti in completa remissione dopo 5 anni), ma finora hanno trovato applicazione solo nel trattamento di alcuni tipi di tumore del sangue. L'augurio è di poter ampliarne il più possibile il raggio d'azione in maniera tale da poterle utilizzare anche in altri ambiti oncologici e sul maggior numero di pazienti che potranno davvero beneficiarne.