

# Le terapie avanzate «avanzano» anche in Italia

I progetti finanziati dal Pnrr su Car-T, farmaci a Rna, terapie geniche e nanotecnologia hanno dato risultati concreti e aprono grandi prospettive su diversi fronti, a cominciare da tumori pediatrici e malattie ereditarie

di **Elena Meli**

**I**l futuro è adesso. Non è solo il titolo di un evento del Centro Nazionale per lo Sviluppo di Terapia Genica e Farmaci con Tecnologia a Rna, che si è svolto di recente per chiudere i primi tre anni di attività finanziati dal Pnrr: è anche una frase che racchiude il senso di come e quanto le terapie avanzate stiano cambiando radicalmente la medicina. Lo stanno facendo già oggi, lo faranno ancora di più nel prossimo futuro: durante l'incontro si sono per esempio raccontati i risultati raggiunti con la terapia a base di Car-T, cellule del sistema immunitario modificate geneticamente per riconoscere bersagli specifici sui tumori. Diventate in pochi anni una risposta concreta per un numero sempre maggiore di tumori del sangue, hanno prospettive di utilizzo in fase di sperimentazione

clinica avanzata nei tumori solidi o in alcune patologie autoimmuni. Sono una realtà anche le terapie con l'editing genetico, che cioè correggono un difetto genetico risolvendo «alla radice» patologie ereditarie gravi, mentre i veri farmaci di domani saranno sempre di più quelli che sfruttano l'Rna «per colpire un numero potenzialmente infinito di bersagli», come ha sottolineato Rosario Rizzuto, presidente del Centro Nazionale. La ricerca va veloce più che mai, gli studi condotti nell'ambito del progetto hanno dimostrato che le possibilità di trasferire in clinica i risultati con una rapidità senza precedenti sono concrete: ora lo sforzo deve essere mirato a garantire a chi ha bisogno di queste cure un accesso equo, appropriato e tempestivo.

continua alla pagina seguente

## Cellule «cecchino» e forbici molecolari fanno la differenza

In diversi tipi di tumori, ma anche nelle malattie autoimmuni, i nuovi trattamenti aprono inedite prospettive

di **Elena Meli**

SEGUE DALLA PAGINA PRECEDENTE

**U**na rivoluzione. Non c'è altro modo per definire quanto sta accadendo grazie alle terapie cellulari

e genetiche avanzate: fino a un paio di decenni fa sembravano una prospettiva lontana, oggi sono la chiave per trattare tumori che non avevano terapie disponibili, la soluzione

per curare patologie genetiche rare e hanno segnato la svolta verso farmaci mirati e con enormi potenzialità per trattamenti personalizzati. La ricerca sta facendo passi da



peso:1-25%,2-32%,3-10%

Il presente documento non è riproducibile, è ad uso esclusivo del committente e non è divulgabile a terzi.

gante e l'obiettivo è portarne i risultati in clinica sempre meglio e prima: per questo è nato il Centro Nazionale per lo Sviluppo di Terapia Genica e Farmaci con Tecnologia a Rna, che dal 2022 è capofila di 44 fra università, istituti di ricerca e aziende con lo scopo di sviluppare prodotti farmaceutici basati sull'Rna e la terapia genica.

«La ricerca sta fornendo indicazioni sui meccanismi molecolari di numerose malattie, tumorali e non, e sulla base di queste oggi si possono identificare bersagli specifici e poi costruire farmaci da portare in clinica», spiega Rosario Rizzuto, presidente del Centro Nazionale. Il Centro ha coordinato le ricerche, che sono state condotte in 5 aree (tumori, malattie neurodegenerative, infezioni e malattie infiammatorie, patologie metaboliche e cardiovascolari, malattie rare) e in 5 diversi settori di sviluppo delle tecnologie e delle infrastrutture necessarie (dal biocomputing alla produzione di farmaci a Rna), per far diventare realtà gli strumenti terapeutici emersi dagli studi. Come le Car-T, usate per la prima volta nel 2012, ora

solida realtà per pazienti selezionati con alcuni tipi di leucemie, linfomi e mielomi, ma che, stanno mostrando prospettive di impiego sempre maggiori.

### Linfociti T modificati

Per ottenere le Car-T specifiche cellule del sistema immu-

nitario, i linfociti T, vengono estratte dal sangue dei pazienti e modificate geneticamente per riconoscere le cellule tumorali o altri bersagli attraverso un recettore specifico, il Car (*chimeric antigen receptor*); una volta reintrodotte nel paziente, le Car-T uccidono le cellule neoplastiche o bloccano quelle che trasportano il loro bersaglio, come accade nel caso del più recente impiego nelle malattie autoimmuni. Sono «farmaci viventi», come le ha definite Franco Locatelli, responsabile dell'Area clinica e di Ricerca di Oncematologia, terapia cellulare, terapie geniche e trapianto emopoietico dell'Ospedale Bambino Gesù di Roma e coordinatore di uno dei 10 spoke in cui si articola il Centro Nazionale, raccontando i 5 approcci innovativi che sono stati sviluppati nei 3 anni del progetto. «Abbiamo dimostrato, per esempio, che le Car-T possono essere usate in bambini con neuroblastoma, il tumore solido più frequente in età pediatrica», riferisce Locatelli. «In circa 1 caso su 2 il cancro recidiva o diventa refrattario al trattamento e quando accade le possibilità di recupero finora non superavano il 10-15%: con le Car-T su 54 piccoli pazienti la probabilità di sopravvivenza è più che triplicata, e se si interviene in fasi precoci la possibilità di recupero sfiora il 70%».

nitario, i linfociti T, vengono estratte dal sangue dei pazienti e modificate geneticamente per riconoscere le cellule tumorali o altri bersagli attraverso un recettore specifico, il Car (*chimeric antigen receptor*); una volta reintrodotte nel paziente, le Car-T uccidono le cellule neoplastiche o bloccano quelle che trasportano il loro bersaglio, come accade nel caso del più recente impiego nelle malattie autoimmuni. Sono «farmaci viventi», come le ha definite Franco Locatelli, responsabile dell'Area clinica e di Ricerca di Oncematologia, terapia cellulare, terapie geniche e trapianto emopoietico dell'Ospedale Bambino Gesù di Roma e coordinatore di uno dei 10 spoke in cui si articola il Centro Nazionale, raccontando i 5 approcci innovativi che sono stati sviluppati nei 3 anni del progetto. «Abbiamo dimostrato, per esempio, che le Car-T possono essere usate in bambini con neuroblastoma, il tumore solido più frequente in età pediatrica», riferisce Locatelli. «In circa 1 caso su 2 il cancro recidiva o diventa refrattario al trattamento e quando accade le possibilità di recupero finora non superavano il 10-15%: con le Car-T su 54 piccoli pazienti la probabilità di sopravvivenza è più che triplicata, e se si interviene in fasi precoci la possibilità di recupero sfiora il 70%».

### Lotte «fratricide»

I risultati sono altrettanto incoraggianti nella leucemia

mieloide acuta, un tumore aggressivo per cui non ci sono molte terapie disponibili: sono stati impiegati approcci di ingegneria genetica sofisticata per eliminare un antigene bersaglio che viene riconosciuto dalle cellule T e che può portare alla cosiddetta «fratricidia», ovvero a Car-T che si uccidono fra loro vanificando la cura, e si è inserito un recettore per un bersaglio, CD7, che si trova in circa il 10-15% dei casi. «Un terzo obiettivo è arrivare ad avere

Car-T allogeniche, ovvero da donatore: studi condotti al Bambino Gesù nell'ambito del progetto ne hanno dimostrato l'ottimo profilo di sicurezza ed efficacia», prosegue Locatelli. Le Car-T «universali» da donatore potrebbero essere di grande aiuto per aumentare il numero di malati candidabili al trattamento, perché in caso di tumori aggressivi le 2-3 settimane necessarie per il prelievo delle cellule T, la loro modificazione in laboratorio e la successiva reinfusione possono essere troppe. «Le Car-T si stanno poi dimostrando molto efficaci per "resettare" il sistema immunitario e migliorare notevolmente le condizioni di pazienti con alcune malattie autoimmuni gravi», aggiunge Locatelli. Nate per la cura dei tumori, queste cellule-cccchino sono capaci di imprese fuori dal comune nelle malattie in cui il sistema immunitario attacca l'organismo:

ha fatto scalpore di recente il caso di una 47enne tedesca con tre patologie autoimmuni ematologiche gravi che era costretta a letto senza grandi speranze di miglioramento e oggi, a un anno dalla terapia con Car-T, sta bene.

### Editing genetico

Le terapie cellulari avanzate però non sono solo le Car-T: è già realtà anche la terapia genica di malattie ereditarie come la talassemia, approvata dall'Agenzia Italiana del Farmaco e sviluppata dall'Istituto San Raffaele Telethon per la Terapia Genica di Milano in collaborazione con il Bambino Gesù. In questi casi si usa il sistema Crispr-Cas9, una «forbice molecolare» che consente di tagliare o modificare precise sequenze del genoma di una cellula: quelle malate vengono prelevate, corrette in laboratorio e reintrodotte nel paziente in modo che si riproducano al posto delle cellule difettose, risolvendo malattie che dipendono da un gene «sbagliato», come la talassemia. La prossima frontiera, percorsa al San Raffaele da Luigi Naldini, è infine la terapia genica in vivo, con cui le cellule malate vengono modificate direttamente nel paziente.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

### Il sito

● Centro Nazionale per lo Sviluppo di Terapia Genica e Farmaci con Tecnologia a Rna. Nato nel 2022 con un finanziamento del Pnrr, riunisce 44 organizzazioni in tutta Italia; la Fondazione che ne porta il nome è l'hub centrale e coordina 10 spoke di ricerca per produrre farmaci personalizzati. Per info sulle tante attività realizzate e in programma si può consultare il sito [www.magenetherapy.eu](http://www.magenetherapy.eu).

