

Tumori. Manipolare il sistema immunitario e insegnargli a reagire quando si forma una neoplasia. O metterlo in condizione di riconoscere il killer nascosto. È la nuova frontiera degli ematologi

Un proiettile di sangue contro le leucemie

ELVIRA NASELLI

RICORDATE il film "Viaggio allucinante" in cui una navicella miniaturizzata viaggia dentro il corpo umano temendo in particolare l'attacco dei globuli bianchi, le sentinelle del nostro corpo, pronte ad individuare e ad attaccare il nemico? Ecco, il senso delle principali novità che arrivano da Orlando, dove si è svolto il congresso annuale dell'Ash (American Society of Hematology), sta proprio nel ruolo dei linfociti T, un gruppo dei globuli bianchi. Quando il sistema non funziona, o il linfocita non riesce più ad individuare il nemico, la malattia avanza. Riuscire dunque ad armare meglio i linfociti, o aiutarli a individuare il nemico da attaccare e distruggere è, in parole povere, la strategia che sta dietro due approcci diversi contro la leucemia linfoblastica acuta (Lla-B), malattia che colpisce ogni anno in Italia uno su quattrocentomila. Il primo, ancora in fase sperimentale, è il Car-T; il secondo è un farmaco nuovo già disponibile, il Blinatumomab, che aiuta il nostro sistema immunitario a "vedere" il tumore, e ad attaccarlo.

Il primo approccio, quello del Car-T - racconta Angelo Michele Carella, direttore Ematologia e Centro trapianti di midollo osseo dell'ospedale San Martino di Genova - è certamente affascinante e avanzato dal punto di vista scientifico ma può riguardare una popolazione minima di pazienti ed inoltre è gravato da effetti collaterali rilevanti. Ma è importante come filosofia perché si prelevano i linfociti T dal paziente, si ingegnerizzano in modo da insegnare loro a riconoscere il bersaglio, che in questo caso sono le proteine sulla cellula tumorale, si fanno moltiplicare e poi si reinfondono. A quel punto i linfociti Car-T addestrati riconoscono le proteine delle cellule cancerose e le attaccano, distruggendole. E, restando in circolo, continuano a distruggerle. È ovvio che se si riuscisse ad insegnare a questi linfociti a riconoscere altri tumori, magari solidi, sarebbe un grande passo avanti. Anche se - sottolinea Alessandro Rambaldi, direttore Ematologia e Oncologia all'ospedale Papa Giovanni di

Bergamo - pur essendo la tecnica una finestra sul futuro e una svolta epocale, ha lo svantaggio di privare il paziente dei linfociti normali, perché quelli ingegnerizzati, che durano tutta la vita, distruggono non solo le cellule cancerose ma anche i linfociti normali. Tanto che si sta studiando per inserire in questi linfociti dei geni del suicidio che li spingano a spegnersi quando la malattia sparisce. Quanto ai tumori solidi, «sarà difficile trovare dei bersagli specifici - continua Rambaldi - come nel caso della Lla, dove comunque Car-T rappresenta l'ultima spiaggia».

Ben diversa, se non altro perché già disponibile, la strada percorsa dal Blinatumomab (Amgen), un anticorpo monoclonale bispecifico, primo di una nuova classe di farmaci. Il farmaco, da solo, non riesce a distruggere le cellule cancerogene, ma il suo

ruolo è di aiutare le nostre cellule immunitarie a riconoscere il nemico che, avvalendosi di meccanismi biologici particolari, riusciva a rendersi invisibile. «Il Blinatumomab invece - racconta Massimiliano Bonifacio, ricercatore di Ematologia all'università di Verona, dove sono già stati trattati 14 pazienti - rende la cellula identificabile. È come se agisse da ponte, collegando cellula tumorale e linfocita,

quasi prendendoli per mano e spingendoli l'uno verso l'altro, in modo che il linfocita T possa riversare le proprie molecole tossiche sulle cellule bersaglio, uccidendole. Se si riuscisse a individuare antigeni specifici per ogni tumore si potrebbero combattere molti altri tipi di cancro. Questo non è solo un farmaco, ma una cura potenziale per molte altre patologie e in Ematologia il passaggio da laboratorio a clinica ha tempi più rapidi che in Oncologia».

Il Blinatumomab, però, non è un farmaco facile. A cominciare dalla somministrazione, 28 giorni di infusione endovenosa continua attraverso un microinfusore. Giovanni Martinelli, professore di Ematologia all'università di Bologna e responsabile del programma leucemie acute, con 28 pazienti con Lla-B Philadelphia positiva, ha coordinato lo studio Alcantara, di fase 2, che ha arruolato 45 pazienti per un anno, 14 in Italia. «Abbiamo avuto il 38 per

cento di risposte complete e durature - promette - ma certamente bisogna mettere a punto i dosaggi. A 60 mcg abbiamo avuto l'80 per cento di risposta, ma qualche complicanza neurologica, forse perché qualche cellula del nostro sistema nervoso è CD19+ (la proteina espressa dai tumori ematici, ndr) e viene dunque attaccata dal sistema immunitario, proprio come le cellule tumorali. Al dosaggio di 12 mcg, poi portato a 28 mcg, il paziente è al sicuro da complicanze maggiori ed abbiamo avuto lo stesso una risposta di circa il 40 per cento, con meno effetti collaterali. In ogni caso, per i primi tre giorni, tutti i soggetti hanno avuto febbre alta, dovuta all'attacco dei linfociti».

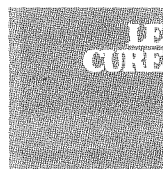
Quali sono i candidati all'utilizzo di questo farmaco? «Blinatumomab è rivoluzionario e ha cambiato la storia di questi pazienti - continua il professor Martini - ma possiamo usarlo meglio. Su malati non troppo deperiti dalla chemioterapia, con un sistema immunitario integro o reintegrato. L'ideale sarebbe l'utilizzo prima della chemioterapia. E in certi casi potrebbe addirittura evitare il trapianto, che ha una mortalità di circa il 10 per cento, o comunque consentirebbe di arrivare al trapianto con bassi livelli di malattia. E forse dobbiamo rivedere i dosaggi, abbassandoli man mano che le cellule tumorali diminuiscono. Usarlo in prima linea, all'inizio della malattia, porterebbe a risultati ancora migliori».

Il farmaco è stato approvato da Ema e sarà utilizzato su pazienti refrattari, che non rispondono alla chemioterapia, o ricaduti. In Italia è stato riconosciuto farmaco orfano e l'azienda garantisce continuità terapeutica a pazienti gravi e a chi lo ha già avuto in uso compassionevole.



Si comincia dalle arance

Sabato 30 gennaio tornano, in 2.500 piazze italiane, le Arance della ricerca dell'Airc, l'Associazione italiana per la ricerca sul cancro. Oltre 15.000 volontari offriranno, al prezzo di 9 euro, le reticelle da 2,5 chilogrammi di arance rosse italiane, particolarmente ricche di antiossidanti, insieme a materiale informativo (tra cui la guida *Muoviamoci contro il cancro*) sull'importanza dell'alimentazione corretta e in generale di uno stile di vita sano nella prevenzione della malattia. L'iniziativa sarà preceduta, venerdì 29 gennaio, dalla vendita di arance in oltre 600 scuole, nell'ambito di "Cancro io ti boccio", la campagna rivolta in modo specifico alle famiglie, nell'ambito della quale verrà distribuito un poster per ricordare a tutti le regole fondamentali della prevenzione. I fondi raccolti saranno destinati alla ricerca, con particolare attenzione agli studi sui rapporti tra alimentazione e cancro. I ricavi della vendita delle arance andranno a finanziare ricerche sulla malattia, come l'Associazione fa da anni sostenendo progetti per circa 100 miliardi l'anno. Le proposte dei ricercatori sono selezionate da équipe di scienziati specializzati e poi è il comitato scientifico dell'Associazione a scegliere quelli che riceveranno il supporto. Airc è così di fatto il finanziatore numero uno della ricerca di base italiana sui tumori e ha firmato molte delle scoperte che hanno contribuito a comprendere le cause e i meccanismi di diffusione della malattia. L'elenco delle piazze trovare le arance è sul sito, oppure al numero: 840 001 001. a. c



Puzzle di speranze

Al congresso mondiale degli ematologi, che si è tenuto a Orlando sono stati presentati molti i risultati importanti. Per la leucemia linfatica cronica e il linfoma mantellare, per esempio, è stata presentata una nuova cura orale con Ibrutinib, alternativa alla chemioterapia, da assumere una volta al giorno. Sarà presto disponibile in Italia. Il farmaco era già stato designato da Fda come "Breakthrough therapy", terapia fortemente innovativa. Sempre per la leucemia linfatica cronica recidivante o refrattaria, Idealisib (inibitore enzima PI3K delta), con bendamustina e rituximab, ha dimostrato superiorità rispetto ai due farmaci da soli. Per la leucemia linfatica cronica e recidivante, uno studio di fase 2 per Venetoclax su *New England Journal of Medicine* on line, conferma la risposta, in alcuni casi completa, ottenuta dal farmaco. Mentre la Fda ha appena approvato la terapia con Carfilzomib per il trattamento di pazienti con mieloma multiplo refrattario o recidivante. Il congresso mondiale degli ematologi è stata l'occasione per siglare un'intesa tra la Società italiana di Ematologia e quella americana (Ash). Obiettivi: linee guida condivise e una borsa di studio per 10 giovani clinici italiani per andare negli Usa. «Abbiamo assistito all'introduzione di armi sempre più efficaci - sottolinea Fabrizio Pane, presidente Sie - e anche per il mieloma multiplo, si stanno aprendo prospettive importanti con l'immuno-oncologia». Questa malattia fa registrare 4500 nuovi casi annui in Italia, ed è difficile da trattare».

Airc. Trovata la mutazione causa di una forma rara. Un farmaco già esiste e funziona. Il lavoro di un team italiano

Scopri il gene in tilt e troverai l'arma giusta

AGNESE CODIGNOLA

È UNA FORMA RARA. E colpisce un numero compreso tra i 100 e i 120 italiani ogni anno, ma fino a pochi anni fa era anche una delle più difficili da trattare. Perché se è vero che circa la metà dei malati di leucemia a cellule capellute - una forma di leucemia cronica che determina una marcata riduzione delle normali cellule del sangue con la conseguenza di infezioni molto gravi - ha dei benefici dalla chemioterapia classica. È anche vero che il più delle volte la leucemia si ripresenta dopo qualche anno e, con il tempo, i malati non rispondono più alla cura. Questa, appunto, la situazione fino a pochi anni fa. Fino a quando, cioè, il gruppo guidato da Brunangelo Falini, dell'Università di Perugia, grazie ai finanziamenti Airc, ha individuato la mutazio-

ne fondamentale per la malattia: quella di un gene chiamato BRAF, già noto per essere mutato in alcuni casi di melanoma, e bersaglio di farmaci specifici.

«Nel 2011 - racconta Falini - abbiamo dimostrato che una mutazione di questo gene era presente in tutti i malati, e ab-



MIDOLLO CERCASI

Trovare un donatore compatibile per il trapianto di una ragazza malata di leucemia. L'appello è su repubblica.it/salute

biamo iniziato a pensare che questa potesse essere la chiave per curarli al meglio». Con questi presupposti, e sempre grazie ai fondi Airc, Falini, insieme a Enrico Tiacci, ha sperimentato su pazienti che non risponde-

vano più ad alcuna terapia, un farmaco approvato nel 2011 per il melanoma, e specifico per le persone colpite dalla mutazione: il vemurafenib. «I risultati - spiega l'ematologo, che ha pubblicato entrambi gli studi sul *New England Journal of Medicine* - sono stati estremamente positivi: dopo un massimo di quattro mesi di cura, abbiamo avuto la normalizzazione dell'emocromo nel 96% dei casi, e remissioni complete in un caso su tre». Nello stesso periodo, un analogo studio statunitense, ancora in corso, ha fornito risposte quasi identiche, con risposte nel 100% dei casi. La medicina ha effetti collaterali, ma minori di quelli delle chemioterapie, conosciuta, attesa e gestibile. Anche gli americani, però, hanno visto che, dopo un periodo di tempo variabile tra 9 e 19 mesi, una parte dei malati tende ad avere una ricaduta, perché le cellule leucemiche sono bravissime nell'adattarsi, cambiare e trovare nuovi modi per proliferare. «Per questo - conclude Falini - vogliamo verificare l'effetto della combinazione di questo farmaco con un'immunoterapia e, in particolare, con un anticorpo già in uso da molti anni per i linfomi, il rituximab. Entrambi non danneggiano il midollo osseo come la chemioterapia, e la combinazione assicura quindi una qualità di vita rispetto alle cure standard. Ma la nostra speranza è che assicuri anche una remissione duratura a un numero più elevato di malati».

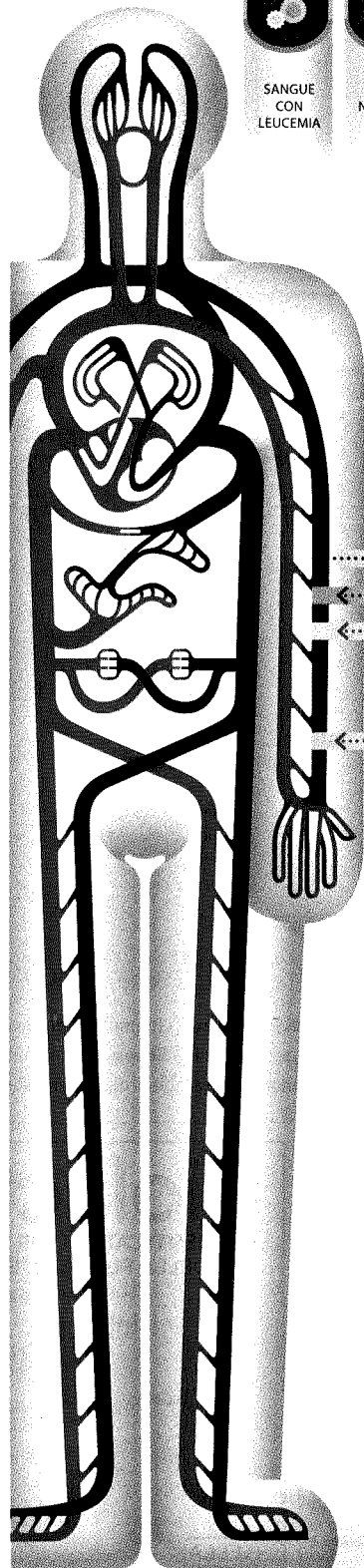
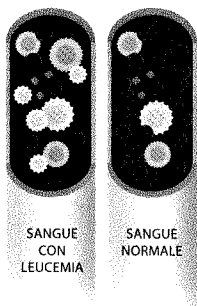
© RIPRODUZIONE RISERVATA

PER SAPERNE DI PIÙ
www.ematology.org
www.airc.it

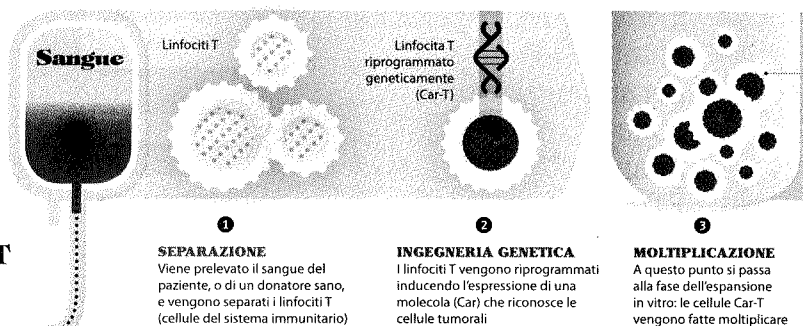
LE DUE NUOVE TERAPIE

CAR-T
Terapia
cellulare

BITE
Cura con
anticorpi
bispecifici



A
CAR-T



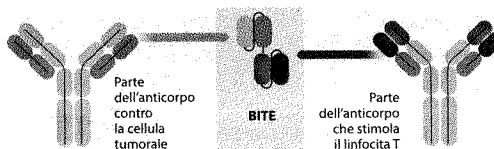
In vena
28
giorni
di seguito

LEUCEMIA
LINFOBLASTICA
ACUTA
7mila
nuovi casi all'anno
in Europa

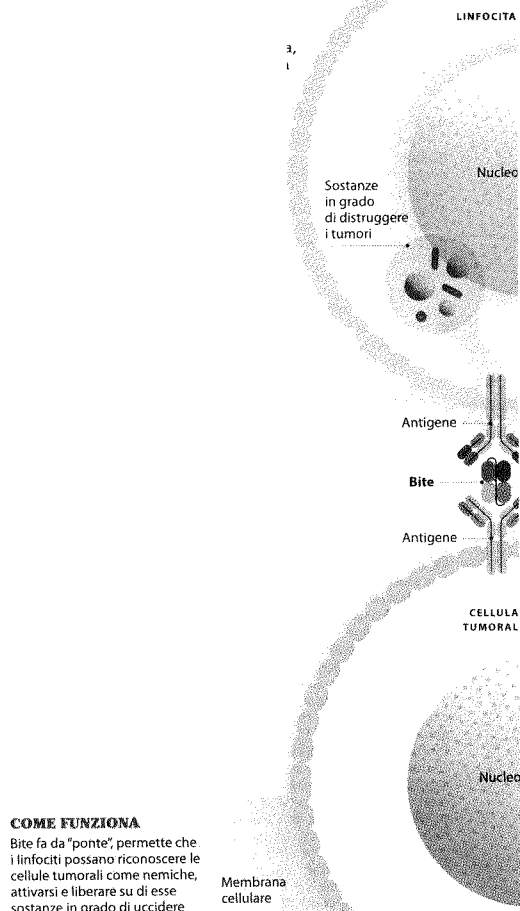
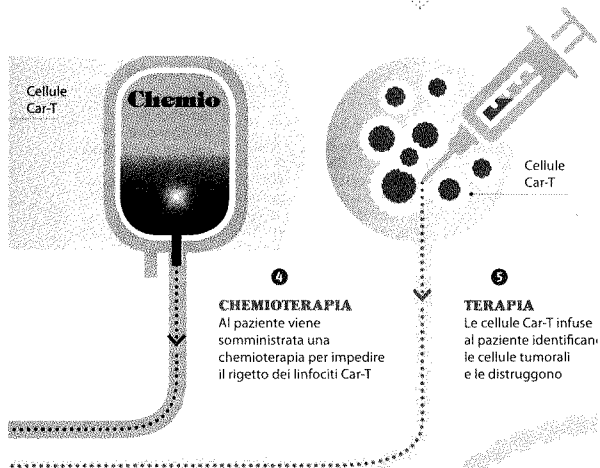
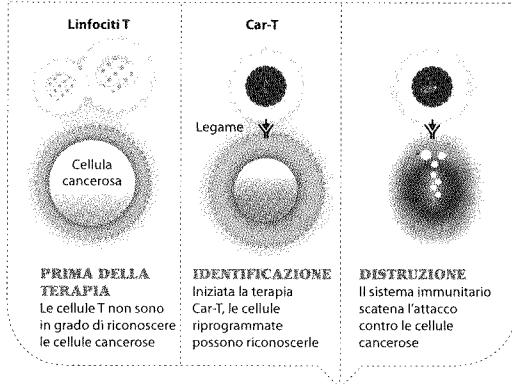
B
BITE



COS'È
Il farmaco
si chiama
Blinatumomab,
è una nanomolecola
così composta:



COME AGISCE CAR-T



COME FUNZIONA
Bite fa da "ponte", permette che i linfociti possano riconoscere le cellule tumorali come nemiche, attivarsi e liberare su di esse sostanze in grado di uccidere

FONTE: CONSULENZA DOTT. MASSIMILIANO BONIFACIO, EMATOLOGIA UNIVERSITÀ DI VERONA INFOGRAFICA: PAULA SIMONETT