

# LE CELLULE CAR-T

*la nuova frontiera  
dell'immunoterapia*



**F.A.V.O.**  
Federazione Italiana delle  
Associazioni di Volontariato  
in Oncologia

In collaborazione con



**aimac**

*Elaborazione del testo:*

**R. Miniero** (Professore ordinario di pediatria già in servizio presso Università Magna Graecia – Catanzaro)

*Editing:*

**C. Di Loreto** (Aimac)

Questa pubblicazione è stata realizzata nell'ambito del Progetto "Per mano: percorsi socio-assistenziali per le famiglie colpite da tumori pediatrici" (avviso n. 1/2020, art. 1, c. 338 della Legge 27.12.2017, n. 205) finanziato dal Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali.

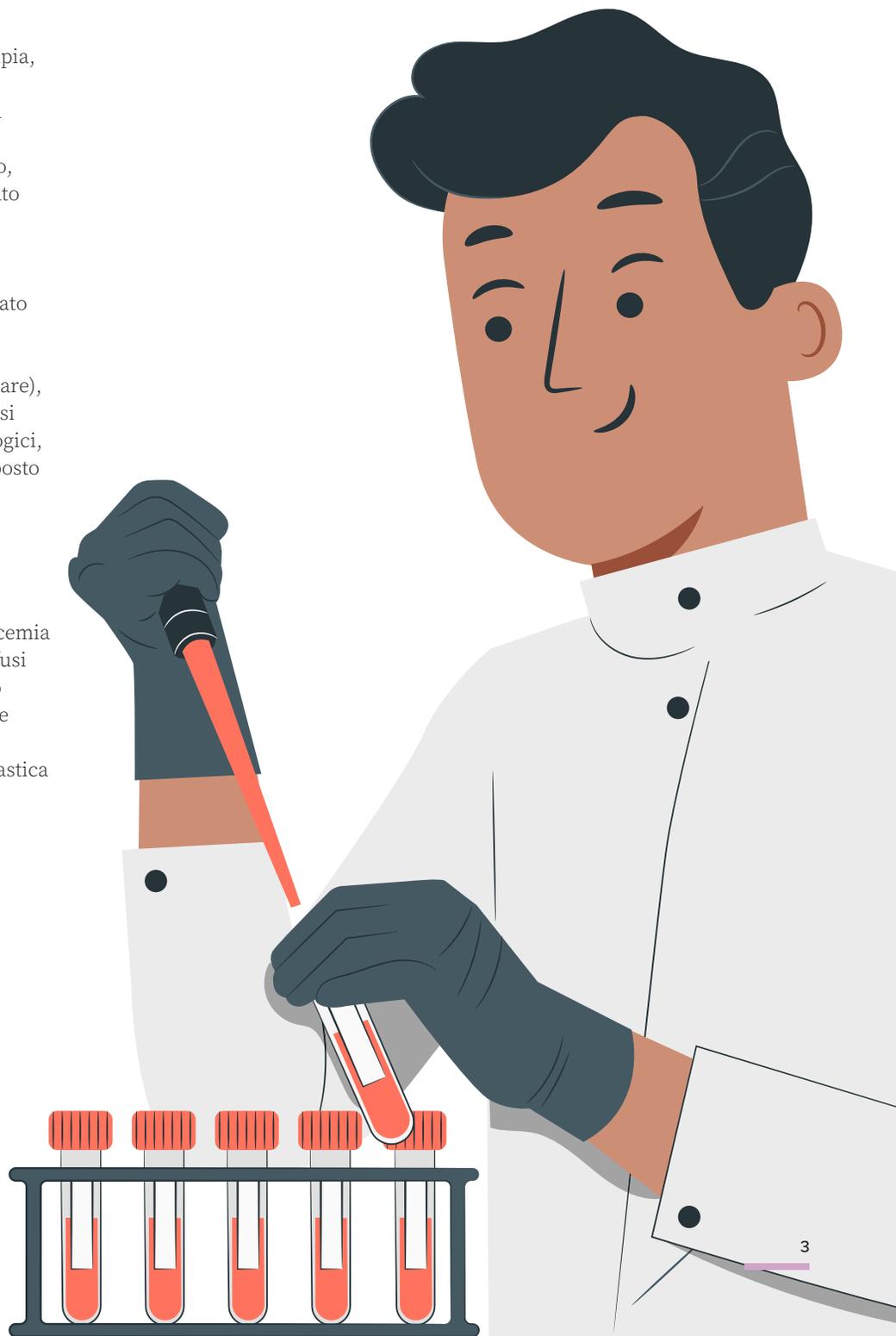
**Il trattamento dei tumori solidi, delle leucemie e dei linfomi, grazie a un approccio multidisciplinare basato su chemioterapia, radioterapia e chirurgia, ha notevolmente migliorato la prognosi di queste malattie ottenendo, soprattutto nei bambini, elevate percentuali di guarigione.**

Purtroppo, vi è una percentuale di pazienti che non risponde ai trattamenti convenzionali e per i quali la prognosi è quindi molto sfavorevole. È proprio per loro che la scienza è alla continua ricerca di nuovi farmaci o approcci terapeutici.

Tra questi, negli ultimi decenni l'immunoterapia, vale a dire la possibilità di controllare la malattia attraverso il sistema immunitario del paziente o attraverso la somministrazione di sostanze ad azione immunologica (ad esempio, i cosiddetti anticorpi monoclonali), ha suscitato particolarmente l'interesse dei ricercatori.

I primi studi sull'impiego delle cellule CAR-T risalgono a circa vent'anni fa e hanno riguardato soprattutto il trattamento di tumori solidi (carcinoma dell'ovaio, carcinoma renale metastatico, neuroblastoma e linfoma follicolare), ma col tempo si è visto che i risultati migliori si ottengono nel trattamento dei tumori ematologici, in particolare nei pazienti che non hanno risposto a diverse linee di trattamento.

In particolare, le cellule CAR dirette contro l'antigene CD19 sono diventate lo standard di riferimento, in quanto hanno dimostrato particolare efficacia nel trattamento della leucemia linfoblastica acuta a cellule B, dei linfomi diffusi a grandi cellule B e del mieloma multiplo. Ciò ha spianato la strada alla ricerca per estendere l'impiego delle cellule CAR-T anche per altri tumori ematologici, come la leucemia linfoblastica cronica e la leucemia mieloide acuta, e per i tumori solidi.



## Che cosa sono le cellule CAR-T?

Il termine CAR-T è una sigla che deriva dall'inglese e che letteralmente significa 'cellule T con recettore chimerico per l'antigene'.

Le CAR-T sono cellule del sistema immunitario (linfociti T) prelevate da una persona malata di tumore e modificate geneticamente in laboratori altamente specializzati in modo che, una volta reinfuse allo stesso paziente da cui sono state prelevate, siano in grado di attaccare il tumore.

Le CAR-T rappresentano un approccio innovativo, ma estremamente complesso, nella lotta contro il cancro. I linfociti T appartengono al gruppo di cellule del sangue riferito come globuli bianchi e rivestono un ruolo centrale nel sistema immunitario, in quanto sono incaricati di riconoscere e attaccare gli organismi patogeni (batteri, virus e funghi) arrivati all'interno del corpo umano fino a provocarne la morte.

È ben noto, per altro, come il nostro sistema immunitario abbia la capacità di riconoscere ed eliminare anche le cellule tumorali, che hanno caratteristiche differenti da quelle sane, in un processo detto di immunosorveglianza.

I linfociti T, nonostante siano in grado di riconoscere e distruggere le cellule tumorali, non riescono tuttavia ad eliminarle se non in minima parte.

## In che cosa consiste il trattamento con le cellule CAR-T?

La terapia con le cellule CAR-T si basa sul concetto rivoluzionario di combattere i tumori come se fossero un'infezione, vale a dire 'armando' il sistema immunitario del paziente in modo tale che sia in grado di riconoscere le cellule tumorali e provocarne la morte.

Sulla superficie delle cellule tumorali sono presenti degli antigeni, ossia frammenti di proteine del tumore, che non sono presenti sulle cellule sane e per questo le rendono riconoscibili.

Il riconoscimento dell'antigene modificato da parte dei linfociti del sistema immunitario avviene attraverso un recettore specifico presente sulla superficie del linfocita stesso, che si adatta perfettamente all'antigene, proprio come una chiave si adatta alla sua serratura.

Quando le cellule CAR-T vengono prodotte in laboratorio, il recettore del linfocita viene modificato in modo tale da riconoscere gli antigeni presenti sulle cellule tumorali e trasmettere al linfocita un segnale di attivazione per eliminarli. Per questa sua duplice funzione il nuovo recettore è detto chimerico.



## Quali pazienti possono essere trattati con le cellule CAR-T?

Al momento i protocolli approvati dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), l'autorità nazionale competente per l'attività regolatoria nel settore farmaceutico, consentono di trattare con le cellule CAR-T soltanto le seguenti categorie di pazienti:

- 1** pazienti di età inferiore a 25 anni affetti da leucemia linfoblastica acuta a cellule B, che esprime l'antigene CD19 sulla superficie delle cellule leucemiche;
- 2** pazienti, anche adulti, affetti da linfoma non-Hodgkin a cellule B che esprimono lo stesso antigene.

I pazienti non devono aver tratto beneficio da almeno 2 linee di chemioterapia o dal trapianto di midollo. In un prossimo futuro potranno avere accesso alle terapie con le cellule CAR-T anche bambini affetti da neuroblastoma e adulti affetti da mieloma multiplo. È verosimile che in un futuro meno prossimo potranno avervi accesso anche pazienti con altri tipi di leucemia e linfoma, come anche con tumori solidi.

## Come vengono generate le cellule CAR-T?

Il processo che consente di generare le cellule CAR-T è molto complesso. Si parte da un prelievo di sangue del paziente che deve essere sottoposto alla terapia attraverso la leucaferesi, una procedura molto simile a quella utilizzata, ad esempio, per la donazione di piastrine.

Con l'ausilio di un'apposita macchina, le cellule T vengono separate dalle altre cellule del sangue (globuli rossi, plasma, piastrine, ecc. che vengono poi risomministrati al paziente), quindi modificate geneticamente in modo che sulla loro superficie sia presente il recettore CAR chimerico in grado di riconoscere l'antigene del tumore che si desidera curare.

Le cellule T così ottenute vengono moltiplicate in laboratorio in modo da generare un gran numero di cellule da infondere, sottoposte ad adeguati controlli di sicurezza e qualità, congelate e successivamente inviate al centro che dovrà effettuare il trattamento per reinfonderle al paziente. L'intero processo richiede circa alcune settimane.

## Dove vengono generate le cellule CAR-T?

Le cellule CAR-T sono prodotte in strutture altamente specializzate e controllate chiamate officine farmaceutiche per terapie cellulari, appositamente autorizzate a eseguire la procedura. Tali strutture non sono attualmente non disponibili in Europa.

## Come si effettua la terapia con le cellule CAR-T?

Le cellule CAR-T vengono reinfuse al paziente attraverso una vena periferica con una procedura simile a una trasfusione di sangue. Prima dell'infusione, il paziente è sottoposto a una chemioterapia di preparazione per ridurre il numero dei linfociti ancora presenti nell'organismo, in modo da evitare che le cellule CAR-T modificate vengano a loro volta riconosciute differenti e quindi attaccate dal sistema immunitario. In questo modo si permette alle cellule infuse di espandersi e attivarsi nell'organismo.

## Quali risultati sono stati finora ottenuti con la terapia con le cellule CAR-T?

Sulla base dei risultati finora ottenuti da vari studi condotti su centinaia di pazienti resistenti alle terapie convenzionali, quindi con una prognosi molto sfavorevole, la terapia con le cellule CAR-T ha fornito risultati buoni nella terapia della leucemia linfoblastica acuta del bambino, con percentuali di remissione di malattia pari a circa l'80% e con proiezioni di guarigione di circa il 50%, mentre leggermente inferiori sono le percentuali per il trattamento dei linfomi.

I risultati in termine di remissione della malattia e di possibilità di guarigione dipendono dallo stato della malattia al momento del trattamento.



## La terapia con le cellule CAR-T è sicura?

Come tutte le terapie oncologiche, la terapia con le cellule CAR-T può causare effetti collaterali anche gravi. L'idoneità al trattamento deve essere attentamente valutata caso per caso da medici ematologi esperti nel trattamento delle leucemie e dei linfomi, anche in considerazione delle condizioni generali del paziente (ad esempio, presenza di gravi malattie concomitanti a carico di reni, fegato, cuore, o di natura infettivi, che possono mettere a rischio la vita).

Tra gli effetti collaterali più gravi vi è la sindrome da rilascio di citochine, scatenata dall'intensa risposta infiammatoria che si sviluppa in seguito all'attivazione delle cellule CAR-T nell'organismo, e caratterizzata da febbre, abbassamento della pressione arteriosa, aumento della frequenza cardiaca, brividi e riduzione dell'ossigeno nel sangue per insufficienza respiratoria. Nei casi più gravi può essere fatale.

La terapia con le cellule CAR-T può alterare il funzionamento del sistema nervoso centrale, che può evidenziarsi con leggero stato confusionale o un mal di testa, allucinazioni, difficoltà a parlare e/o ad articolare frasi, difficoltà di scrittura, convulsioni e disturbi a livello dell'encefalo.



Sono stati riportati casi di gravi di edema, come anche di riduzione delle immunoglobuline nel sangue che può richiedere la somministrazione di immunoglobuline per via venosa anche per mesi. Sono rari i casi di calo dei globuli rossi e di un particolare tipo di globuli bianchi, i granulociti neutrofilici. Altrettanto rari sono i casi ad esito fatale.

## La terapia con le cellule CAR-T è costosa?

La terapia con le cellule CAR-T ha costi molto elevati che sono totalmente a carico del Servizio

## In quali centri viene effettuata la terapia con le cellule CAR-T?

Tenuto conto dei rischi che la terapia con le cellule CAR-T comporta, il Ministero della Salute ne autorizza l'effettuazione solamente presso alcuni centri selezionati e accreditati di ematologia del bambino e dell'adulto.

### Alessandria

Azienda Ospedaliera Alessandria

### Ancona

Azienda Ospedaliera Alessandria

### Bergamo

Ospedale Papa Giovanni XXIII

Bergamo

### Bologna

Policlinico S. Orsola-Malpighi

### Brescia

Ospedali Civili

### Firenze

AOU Careggi, AOU Meyer

### Genova

Istituto Clinico Humanitas, IRCCS

Istituto

### Milano

Istituto Clinico Humanitas, IRCCS

Istituto Nazionale Tumori, IRCCS

Ospedale San Raffaele, Ospedale

Niguarda

### Monza e Brianza

Fondazione Monza e Brianza per il bambino e la sua mamma

### Napoli

AOU Federico II, Ospedale

Santobono-Pausilipon

### Palermo

Ospedale Cervello La Maddalena

### Perugia

Ospedale Santa Maria della

Misericordia

### Pescara

Ospedale Santa Maria della

Misericordia

### Pisa

Azienda Ospedaliero Universitaria

Pisana

### Reggio Calabria

Azienda Ospedaliera Bianchi-

Melacrino-Morelli

### Roma

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù,

Policlinico Universitario 'Agostino

Gemelli', Policlinico Umberto I

### Torino

AOU Città della Salute e della

Scienza - Le Molinette, Ospedale

Regina Margherita

### Udine

Presidio Ospedaliero 'Santa Maria

della Misericordia' dell'Azienda

Sanitaria Universitaria Integrata di

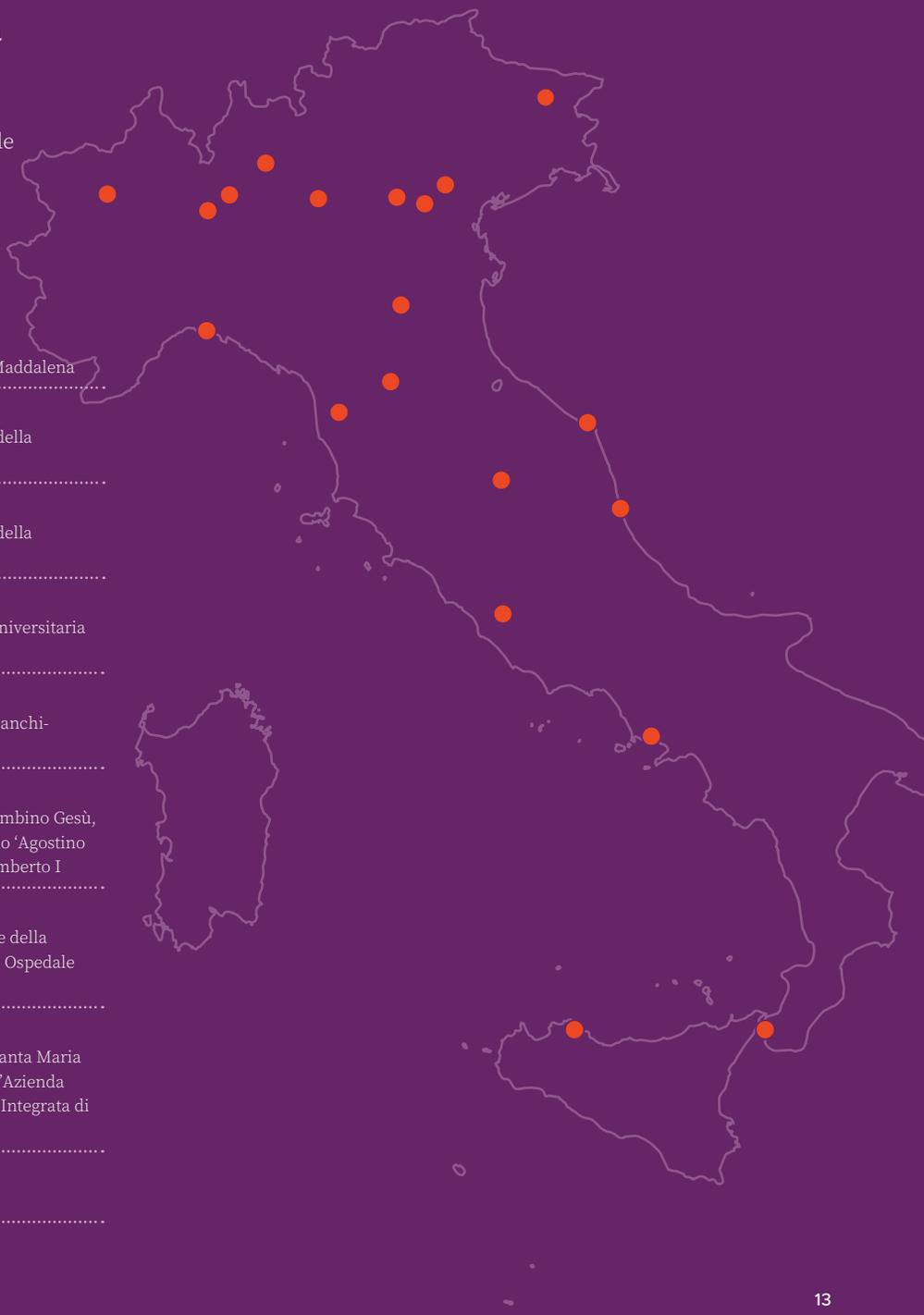
Udine

### Verona

AOUI Verona

### Vicenza

Ospedale San Bortolo



In collaborazione con



aimac

Associazione Italiana Malati di Cancro, parenti e amici  
via Barberini, 11 | 00187 Roma  
Tel +39 064825107 | Fax +39 0642011216  
[www.aimac.it](http://www.aimac.it) | [info@aimac.it](mailto:info@aimac.it)



F.A.V.O.

Federazione Italiana delle  
Associazioni di Volontariato  
in Oncologia

F.A.V.O.  
Via Barberini 11 | 00187 Roma  
Tel e Fax: 06/42012079 | [www.favo.it](http://www.favo.it)