



## LOTTA AL CANCRO

Il team di duecento persone guidate dal professor Carl June della UPenn è vicino al successo. Nel 2016 la "Car therapy" entrerà in commercio negli Stati Uniti

**\$600  
MILA**

**COSTO OGGI  
PROIBITIVO**  
Novartis mette 9,9 miliardi di dollari per sviluppare la cura

Medicina e futuro

Il dottor Carl June

# “Così ho inventato il serial killer che uccide la leucemia”

di Beatrice Borromeo

In America lo chiamano “il demolitore”, perché la sua terapia – nel 90 per cento dei casi – elimina ogni traccia di leucemia da pazienti in fase terminale. Al meeting che Google ha organizzato quest'estate in Sicilia, il dottor Carl June è stato presentato come “l'uomo che ha trovato la cura per il cancro” e accolto con una standing ovation (riservata a pochissimi altri ospiti) da premi Nobel per la pace, scienziati e big della Silicon Valley. Il professore della prestigiosa University of Pennsylvania, che durante questa intervista al *Fatto Quotidiano* ha avuto un momento di forte commozione, ci dà due notizie: la prima è che la sua terapia entrerà in commercio negli Stati Uniti già a partire dal 2016. La seconda è che proprio in questi giorni, June e il suo team (oltre 200 persone tra medici e ricercatori) hanno cominciato a testare la cura su altri tipi di tumore, a partire dalle tipologie più aggressive: il cancro al cervello, al pancreas e alle ovaie.

**Professor June, partiamo dal principio.**

Lavoro a questa cura ormai da 25 anni. All'inizio della mia carriera mi ero specializzato proprio nello studio della leucemia, poi però, durante la guerra del Vietnam, mi sono arruolato nella Marina che non mi ha permesso di portare avanti la ricerca. Gli Stati Uniti pretendevano che noi militari ci concentrasimo su altri fronti, come la cura dell'Hiv. Ho imparato tantissimo sul virus e ammetto che, alla fine, è stato molto utile: ho tentato di applicare quel bagaglio di conoscenze alla leucemia. Ma ci sono voluti oltre dieci anni per arrivare ai risultati straordinari che vediamo oggi.

**Cosa ricorda del primo paziente su cui ha sperimentato la terapia?**

Era il 21 aprile 2010. E lui era un *marine* in pensione, affetto da leucemia cronica. Aveva perso 40 *pounds*, pensava di essere sul punto di morte. Aveva addirittura ricevuto l'estrema unzione. Ma la cura ha funzionato molto meglio di quanto ci aspettassimo. Dopo un mese la leucemia era completamente sparita. E oggi, quattro anni dopo, quell'uomo è ancora in remissione: la sua foto era sulla prima pagina del *NYTimes*.

**Poi siete passati ai bambini.**

Negli Usa le terapie sperimentali non si possono testare sui bambini prima che sugli adulti, anche se noi avevamo concentrato la ricerca sulla leucemia infantile. Dopo aver trattato con successo tre pazienti maggiorenni, abbiamo avuto il via libera per sperimentare sui bambini. Il 16 aprile 2012 l'abbiamo fatto per la prima volta con una piccola paziente di cinque anni, Emily Whitehead, che non aveva più tempo per aspettare un trapianto di midollo osseo.

**Come ha reagito alla cura?**

Ha avuto la febbre a 41 per tre giorni. I suoi organi, per esempio i reni, hanno cominciato a cedere. È quasi morta. Io ero convinto che sarebbe morta.

**Poi cos'è successo?**

Ho scritto una lettera al rettore della scuola di medicina della UPenn per avvertirlo che Emily sarebbe morta. Le terapie sperimentali, sui bambini, attraggono molta attenzione. E se la

piccola non ce l'avesse fatta, l'intero studio medico si sarebbe arenato. L'università aveva il diritto di sapere che stavamo fallendo. Dopo tre giorni in stato comatoso, ero certo che sarebbe morta.

**Ne parla ancora con la voce commossa.**

Vede, Emily era figlia unica. Io ho una bambina che ha più o meno la stessa età. Puoi immaginare di perdere il tuo unico figlio? È stato incredibile quello che è successo dopo. Senza troppe aspettative, le abbiamo dato una medicina che solitamente si usa per l'artrite. Ha funzionato: la febbre è scesa da 41 a 37, e lei si è svegliata. Abbiamo poi capito che la febbre è un passaggio fondamentale: significa che il sistema immunitario si attiva. I pazienti cui non viene la febbre non rispondono alle cure. Infatti ormai quando la febbre comincia a salire, i pazienti sorridono. Oggi Emily è viva, ha 9 anni, ed è sana.

**E la sua vita ha avuto un forte impatto sulla storia della medicina.**

Sì. Se fosse morta lo studio si sarebbe fermato. La medicina funziona così.

**Anche se i pazienti adulti erano sopravvissuti?**

Sì. E poi anche il primo paziente su cui abbiamo sperimentato la cura, che all'epoca aveva 60 anni, è quasi deceduto. Poi, invece, si è ripreso. Ma i bambini si ammalano di più degli adulti, sono meno forti fisicamente. Anche se c'è da dire che su di loro i *linfociti T* modificati funzionano meglio che sugli adulti. Sono più attivi, più rapidi, cosa che non sapevamo. Con Emily, la leucemia è sparita in 10 giorni.

**Qual è la percentuale di loro che guarisce?**  
Ora che abbiamo capito come trattare la febbre, abbiamo in cura oltre 40 bambini. Circa il 90 per cento è completamente guarito. Sono dati che pubblicheremo il prossimo mese, ora che abbiamo numeri sufficienti per fare statistica.

**Si aspettava di ottenere risultati così entusiasmanti?**

Non è mai successo prima che una terapia funzionasse meglio sugli umani che sui topi, nonostante migliaia di esperimenti tentati negli anni. Nemmeno io, per la verità, ci credevo davvero. Questi risultati sono assolutamente al di sopra di ogni speranza. Qualche volta li sognavo, ma pensavo fossero solo sogni.

**Quali sono i prossimi passi?**

La svolta sta arrivando adesso. Ora che abbiamo testato la terapia sulla leucemia e abbiamo la conferma che funziona su diverse categorie di persone, siamo pronti per il prossimo obiettivo: curare altri tipi di tumore.

**Si aspetta un successo analogo?**

Anche se i dettagli saranno diversi, la terapia di base, in teoria, dovrebbe funzionare allo stesso modo per ogni tipo di cancro. **È però molto costosa, circa 600mila dollari per ogni paziente. Si potrà rendere la cura accessibile a tutti?**  
Pensi che l'alternativa, oggi, è il trapianto di midollo osseo, che costa quasi il doppio: circa un milione di euro negli Usa, e cifre simili in Italia. La nuova cura potrebbe sostituire *in toto* il trapianto, e con costi molto più bassi. Il prezzo dipenderà da molti fattori, legati alle case farmaceutiche. Un po' come i computer, che inizialmente erano inaccessibili e oggi sono in

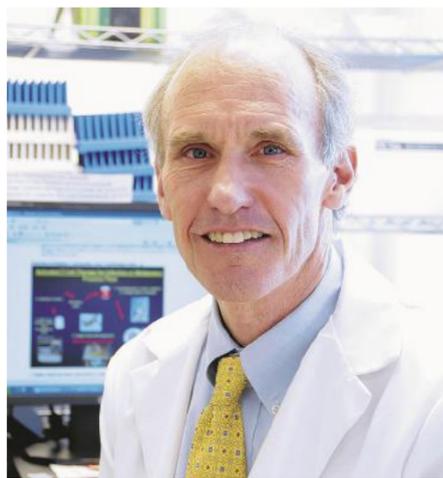
ogni casa.

**Quanto manca perché entri in commercio?**

Joseph Jimenez, il capo di Novartis (la casa farmaceutica che sta sviluppando questa terapia, ndr) ha annunciato che la cura sarà disponibile negli Stati Uniti, per la leucemia, già nel 2016. È una tempistica straordinaria che dipende da risultati così eccezionali. Novartis si sta impegnando per aprire altri laboratori dedicati a questo in Europa. Ci vorrà un po', perché ogni Paese ha regolamenti diversi, ma non molto. Siamo in tanti, finalmente, a concentrarci su un obiettivo comune. E quando le terapie non si sviluppano più solo in centri specializzati, i costi si abbassano.

**E quand'è che comincerete a sperimentare la cura su altri tipi di tumore?**

Proprio in questi giorni! Abbiamo appena cominciato a sperimentare la terapia per curare il tumore al cervello, alle ovaie e al pancreas. Avremo i primi risultati già nei prossimi mesi. All'inizio si procede lentamente perché bisogna aspettare che un paziente guarisca prima di trattare quello successivo. Ma ormai ci siamo, è solo questione di tempo.



**LUMINARE**

Il dottor Carl June della University of Pennsylvania. Il suo team è di 200 persone tra medici e ricercatori



### LE PROSPETTIVE

“È cominciata la sperimentazione su altri tipi di tumore: al cervello, al pancreas e alle ovaie”

### IL PROGRESSO

“L'alternativa, oggi, è il trapianto di midollo osseo, che costa quasi il doppio: circa un milione di euro negli Usa”

### La storia

## Emily, la paziente n.° 1: “Dicevano che sarei morta”

A vederla oggi mentre corre col suo cane, suona il pianoforte o gioca a scuola con le sue compagne, Emily “Emma” Whitehead sembra una qualunque ragazzina di nove anni. Sempre sorridente, con la frangetta castana, gli occhi allegri e una passione per il colore viola. Solo che il giorno del suo compleanno, invece che chiedere un regalo normale, ha voluto che amici e parenti raccogliessero novemila dollari da donare alla ricerca sul cancro (“Uno per ogni mio anno di vita”). Quando di anni ne aveva appena compiuti cinque, le è stata diagnosticata una leucemia acuta linfoblastica, la più comune forma di cancro nei bambini. I medici le dissero che 26 mesi di chemioterapia le avrebbero garantito ottime possibilità (85-90 per cento) di guarire. Il 6 ottobre

del 2011 le *chance* di farcela erano scese al 30 per cento. E per via di un'infezione dovuta proprio al primo ciclo di chemio aveva rischiato di perdere le gambe. I medici avevano previsto il trapianto di midollo osseo per il febbraio del 2012, ma appena due settimane prima dell'operazione il cancro era tornato. Per quanto aggressivo, un nuovo ciclo di chemioterapia si rivelò inefficace. “Non c'è più niente da fare”, dissero i pediatri ai genitori.

**NIENTE** più da tentare, tranne una cura sperimentale (immunoterapia) mai provata prima sui bambini, e che aveva quasi ucciso il primo paziente adulto su cui era stata testata. Ai genitori venne spiegato l'iter: “Le verrà prelevato il sangue per iso-

**90%**  
**PAZIENTI**  
**GUARITI**

**STATISTICA**  
**PRONTA**

I numeri ufficiali saranno pubblicati il prossimo mese

**40**  
**BIMBI ORA**  
**IN CURA**

**GRAZIE**  
**A EMILY**

Lo studio è potuto proseguire perché lei si è salvata

**25**  
**ANNI**  
**DI LAVORO**

**UNA VITA**  
**PER LA CAUSA**

Il professor June ci ha messo tanto prima del successo



**LA RIVOLUZIONE**

# L'Hiv per braccare le cellule tumorali

RISULTATI AL DI SOPRA DI OGNI ASPETTATIVA: AD ANNI DI DISTANZA DAL TRATTAMENTO NESSUNA TRACCIA DEL MALE

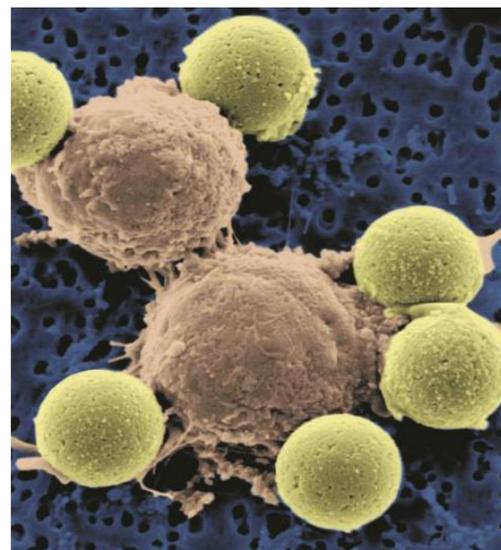
La rivista *Science* l'ha definita una "terapia rivoluzionaria". A raccontarla, la cura elaborata dal dottor Carl June pare fantascientifica: si tratta di *serial killer* che vengono iniettati nel paziente malato per dare la caccia alle cellule tumorali, eliminandone fino a mille ciascuno. Senza intaccare quelle sane. E quando non bastano per combattere il nemico, si moltiplicano da sole, come fossero comuni anticorpi, creando un esercito anti-cancro all'interno dell'organismo. I risultati? Al di sopra di ogni aspettativa. Nei pazienti con leucemia acuta linfoblastica si ha circa il 90 per cento di remissioni complete: ad anni di distanza dal trattamento, non si registra più alcun segno di tumore.

**LA TERAPIA** si chiama *Car* (da *Chimeric antigenic receptor*, cioè *cellule T* con recettore chimerico) e consiste nel prelevare i *linfociti T* (sottogruppo dei globuli bianchi) dal paziente malato di leucemia per poi coltivarli in un laboratorio e riprogrammarli per eliminare il tumore. Per trasformarli in *serial killer* occorre la fusione tra una proteina e un anticorpo: i globuli bianchi vengono dunque "infettati" da lentivirus, vettori derivati dal virus Hiv - anche se ovviamente modificati cosicché non siano tossici - e noti per la loro capacità di penetrare le cellule. Questo lentivirus è in grado di trasferire pezzi di Dna nel linfocita e di armarlo con la nuova proteina (*Car* appunto) prodotta artificialmente in laboratorio, che riesce a individuare e distruggere la leucemia, creando anche una sorta di memoria nel sistema immunitario. Come spiega il dottor June, "i *linfociti T* modificati non interagiscono con le cellule che non sono tumorali, e dunque limitano gli effetti collaterali causati dalle terapie standard. Le cellule tumorali esprimono una proteina (*CD19*) che i linfociti modificati sono in grado di riconoscere e attaccare con precisione. E dato che hanno un'enorme capacità di riprodursi, vanno immaginati come un

esercito di *serial killer* dall'incredibile potenza omicida". Se il professor June è riuscito a concretizzare questa terapia - le cui radici risalgono agli anni Ottanta - è merito anche del caso. Agli inizi della sua carriera aveva infatti deciso di concentrarsi sulla leucemia, specializzazione che dovette abbandonare durante la guerra del Vietnam, quando si arruolò nella Marina americana. "Gli Stati Uniti pretendevano che noi militari ci concentrasimo su altri fronti, come i vaccini per la malaria o le cure per l'Hiv". È così che June dedica alcuni anni allo studio di questo virus. "All'inizio il professore tentò di stimolare i linfociti per riconoscere l'Hiv", spiega il dottor Marco Ruella, ematologo torinese che dal 2012 fa parte del team di Carl June alla University of Pennsylvania. Poi l'intuizione: applicare lo stesso processo per stanare le cellule tumorali. Ma come si fa a inserire in una

**COME FUNZIONA**

La rivista "Science" l'ha definita "terapia rivoluzionaria": il virus dell'Aids è usato come Cavallo di Troia per modificare i linfociti



cellula una proteina che non esiste in natura? Carl June realizza che i lentivirus derivati dall'Hiv sono perfetti cavalli di Troia. La svolta, che porta la firma di June, è stata infatti quella di riuscire a trasportare la nuova proteina dal laboratorio alla clinica. Il professore comincia le sperimentazioni alla fine degli anni Novanta, alla UPenn, e nel 2010 tratta il primo paziente, un ex soldato di 60 anni affetto da leucemia in fase terminale. Sono passati anni da quando Bill, il paziente numero uno, ed Emily, la prima bambina a sperimentare la terapia, sono stati curati. Grazie alla loro guarigione, gli esperimenti sono andati avanti: "Abbiamo già trattato una trentina di leucemie acute e altrettante leucemie croniche. Una sessantina di casi - spiega il dottor Ruella - con risultati inaspettati, soprattutto considerando che queste persone avevano già ricevuto terapie, o trapianti, e la loro prognosi era pessima. Non c'erano alternative, se non cure sperimentali. Nei pazienti con leucemia acuta linfoblastica si ha tra circa il 90 per cento di remissioni complete. Alcuni pazienti hanno recidivato dopo mesi o anni.

Ma la maggioranza, ad anni di distanza, non mostra più alcun cenno di tumore, e parliamo di persone che avevano un'aspettativa di vita di pochi mesi. Per questo l'immunoterapia è stata dichiarata "breakthrough" (una conquista nel campo della ricerca). La leucemia cronica si è mostrata invece più difficile da estirpare. Spiegano dalla facoltà di medicina della UPenn che "siamo riusciti a guarire circa il 50 per cento dei pazienti. I fattori in ballo sono parecchi, ma i risultati sono decisamente migliori rispetto a quelli delle terapie standard".

**UNA VOLTA** in cura nel team di Carl June, al paziente viene filtrato il sangue per prelevare i globuli bianchi. Questi vengono poi trasportati in appositi laboratori, isolati e fatti proliferare. Il passaggio chiave è il trasferimento all'interno dei *linfociti T* di questa nuova proteina artificiale (*Car*) grazie al vettore derivato dal virus Hiv. Dopo circa dieci giorni di espansione, i linfociti sono pronti per combattere il tumore. Si effettuano test di controllo per verificare che la proteina venga effettivamente espressa e i *serial killer* vengono poi (solitamente) congelati. Nel frattempo, il paziente è sottoposto ad una chemioterapia per abbassare il numero di *linfociti T* presenti nel sangue, così da far spazio a quelli modificati in laboratorio. Poi il processo è rapido e semplice come una trasfusione. "Si fa in 10, 15 minuti - spiegano dal laboratorio - I linfociti modificati girano per il corpo, entrano in contatto con leucemia presente nel sangue e nel midollo osseo e poi cominciano da un lato ad ammazzare le cellule tumorali e dall'altro a riprodursi in maniera esponenziale". Se i costi sono così elevati (circa 600mila dollari per terapia) è perché - anche se il virus che si usa per trasferire la proteina nei linfociti t è universale - questi vanno coltivati individualmente in laboratorio: la terapia, basata sui globuli bianchi del singolo paziente, si fa su misura. Ma la casa farmaceutica Novartis - ha messo la terapia all'apice delle priorità nel suo budget per la ricerca che ammonta a quasi 10 miliardi di dollari - parla già di proporre la cura a costo zero nei Paesi in via di sviluppo, e spiega che, una volta entrata in commercio come prodotto clinico (nel 2016 in America), il prezzo scenderà comunque automaticamente. Uno degli aspetti più sorprendenti è poi che gli effetti collaterali, a lungo termine, sono molto blandi. Quando la terapia funziona i pazienti - che avevano un'aspettativa di vita di pochi mesi - oltre a non avere più la leucemia notano anche l'assenza dei *linfociti B*, che producono anticorpi. Quindi, ogni due o tre mesi, ricevono un'iniezione di anticorpi, considerata però dai medici niente affatto proibitiva. Per il resto, hanno davanti una vita normale.

Twitter @BorromeoBea



lare i globuli bianchi e trasformarli, grazie a un virus derivante dal Hiv, in cechini pronti per essere re-iniettati nell'organismo alla ricerca del tumore da distruggere". L'idea di infettare le cellule di Emily con un virus che tende ad annientare il sistema immunitario era forse l'aspetto

più difficile da accettare, e tutte le rassicurazioni sul fatto che ne avrebbero neutralizzato ogni aspetto nocivo lenivano solo di poco l'ansia della famiglia Whitehead. "Molti genitori sarebbero terrorizzati all'idea di trasformare la propria figlia in un esperimento scientifico - ri-

corda il padre nel documentario dedicato a Emily - ma è così che si progredisce". Kari e Tom Whitehead decisero di provarci comunque. Solo che, poco dopo aver iniziato le cure, invece di star meglio Emily cominciò a peggiorare. In ospedale, aveva le allucinazioni: "Perché c'è un laghetto in camera mia?", chiedeva al padre. La trasferirono nel reparto di terapia intensiva. "È rimasta attaccata a un ventilatore per due settimane", ricorda la madre. Un pediatra che assisteva la famiglia spiegò ai genitori che c'era una speranza su mille che sopravvivesse un'altra notte.

**POI UN TENTATIVO**, fatto senza grandi aspettative, ribaltò la situazione: un comune farmaco contro artrite e reumatismi placò la tempesta del suo sistema immunitario, senza però proteggere il cancro. Emily si risvegliò il giorno del suo settimo compleanno. La settimana successiva il suo medico, Stephan Grupp, chiamò i genitori con i risultati dei test effettuati sul midollo osseo: "Ha funzionato. Non c'è più traccia del tumore".

Beb