

TERAPIA GENICA

Guerra tra anticorpi e leucemia

di **Lucio Luzzatto**

L'evoluzione biologica ha plasmato il nostro sistema immunitario in modo da farne un apparato di difesa formidabile contro ogni genere di infezioni: ci sono voluti molti milioni di anni. Nell'evoluzione della medicina i primi tentativi di usare deliberatamente il sistema immunitario per combattere i tumori si sono fatti nei primi decenni del secolo scorso: per arrivare al risultato di successo pubblicato nell'ultimo numero della prestigiosa rivista «Science Translational Medicine» c'è voluto solo un secolo.

Ma che cosa hanno fatto esattamente i ricercatori dello Sloan-Kettering guidati da Michel Sadelain? Per capirlo, occorre ricordare che nel sistema immunitario ci sono due grandi popolazioni di linfociti: i «B» e i «T». I linfociti B producono anticorpi altamente specifici e avidi di legarsi agli antigeni che riconoscono (di solito su microbi); ma altro non fanno. I linfociti T sono meno bravi a legare gli antigeni (che tra l'altro i tumori non "presentano" bene); in compenso, appena l'antigene viene riconosciuto la cellula si attiva, si moltiplica e, se vi sono altre condizioni favorevoli, può addirittura far morire una cellula vestita dell'antigene che ha riconosciuto. Da alcuni anni è nata l'idea che sarebbe bello combinare in qualche modo le prestazioni di questi due tipi di cellule. Ciò è divenuto possibile grazie all'ingegneria genetica: e si sono così prodotti linfociti che, avendo un recettore «chimerico», o ibrido, sono capaci (come i linfociti B) di legare l'antigene anche se non presentato in modo particolare; e al tempo stesso capaci (come i linfociti T) di moltiplicarsi e di uccidere cellule che hanno quell'antigene.

Dei 5 pazienti trattati allo Sloan-Kettering quello chiamato per nome in un lungo articolo sul «New York Times» è David Aponte, 58 anni, un tecnico del suono della televisione Abc, che deve aver scelto di rinunciare alla propria privacy, ed è divenuto istantaneamente un valido testimone di questa straordinaria sperimentazione clinica. Tutti i pazienti avevano una delle forme più difficilmente guaribili di leucemia, la leucemia linfatica acuta (Lla) dell'adulto. David Aponte aveva già ricevuto l'intenso trattamento chemioterapico che i protocolli standard prevedono in prima battuta; e la risposta non aveva raggiunto la soglia che permette di procedere alla seconda fase, cioè a un trapianto di midollo: come a dire che una prospet-

tiva di guarigione diventava quasi da escludere. Per sua fortuna David, prima di qualsiasi trattamento, aveva acconsentito alla richiesta di Renier Brentjens – ematologo collega di Michel Sadelain – a prelevare e conservare i suoi linfociti T: questi venivano ora ingegnerizzati con anti-CD19 (un antigene presente sulle cellule della Lla) e con altri geni, e a lui re-infusi. A tutta prima, la conseguenza clinica è stata poco meno che terrificante, con febbre a 42 e stato di prostrazione estremo. David deve avere quasi percepito che era in atto una lotta titanica tra i suoi linfociti manipolati e le cellule leucemiche: il termine usato per descrivere il polverone che emana dalla lotta è «tempesta di citochine». Ma passata la tempesta, per la prima volta la leucemia non fu più rivelabile neppure con le tecniche più sensibili: ora si poteva procedere a un regolare trapianto.

Per decidere se questa terapia sperimentale possa diventare pratica clinica è doveroso lasciar passare più tempo, per verificare che i 4 pazienti (uno non è sopravvissuto) siano veramente guariti. Possiamo già dire però che questi pazienti, insieme con altri 3 che avevano una leucemia linfatica cronica (trattati nel 2011 a Philadelphia), sono i primi che hanno avuto da una terapia genica un beneficio clinico di una patologia tumorale maligna. Era logico che la terapia genica si indirizzasse inizialmente su malattie ereditarie, dove il gene normale viene inserito in cellule che hanno un gene difettoso: anche questo non è stato facile, e ha avuto successo per ora solo in poche malattie. Per i tumori da tempo si sperava nell'immunoterapia: ed è significativo che abbia avuto successo ora che questa è stata combinata con la terapia genica.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

