



Nasce la Rete italiana finanziata da Fondazione Umberto Veronesi. Al Bambino Gesù la sperimentazione di una nuova terapia con cellule geneticamente modificate per le forme recidivate e resistenti alle cure convenzionali



Roma, 24 gennaio 2023 - La prima sperimentazione clinica in Europa della terapia genica con cellule CAR-Natural Killer e lo sviluppo di nuove metodiche diagnostiche per la leucemia mieloide acuta (LMA), un tumore del sangue molto aggressivo che in Italia colpisce circa 70 bambini all’anno.

È l’impegno dei ricercatori di “PALM” (Pediatric Acute Leukemia of Myeloid origin), la nuova Rete nazionale di istituti specializzati in campo oncoematologico coordinata dall’Ospedale Pediatrico Bambino Gesù e sostenuta con oltre 3 milioni di euro da Fondazione Umberto Veronesi. L’attività della Rete contribuirà, già nell’immediato, a ottimizzare il trattamento dei bambini italiani con diagnosi di LMA e dei pazienti pediatrici dei Paesi Europei che adottano il protocollo internazionale per la cura di questa malattia ematologica rara.

La leucemia mieloide acuta

La leucemia mieloide acuta è un tumore raro del sangue che origina nelle cellule staminali presenti nel midollo osseo e si sviluppa rapidamente diffondendosi in tutto l’organismo. Rappresenta il 20% di tutti i casi di leucemia acuta osservati in età pediatrica, dato che si traduce - in Italia - in circa 70 nuove diagnosi all’anno nella fascia 0-18.

La LMA è una malattia ancora non del tutto caratterizzata dal punto di vista genetico e molecolare, così come rimangono da chiarire compiutamente i meccanismi che portano allo sviluppo di forme recidivanti e refrattarie ai trattamenti convenzionali.

Un network italiano per la LMA

Il progetto di ricerca e sviluppo di terapie innovative per la LMA finanziato da Fondazione Umberto Veronesi avrà una durata di 5 anni e coinvolgerà l’Ospedale Pediatrico Bambino Gesù come Centro di riferimento, il Laboratorio di diagnostica centralizzata della Clinica Oncoematologica di Padova, il Dipartimento di oncologia sperimentale dell’Istituto Europeo di Oncologia di Milano e il Department of Leukaemia dell’MD Anderson Cancer Center (Houston, USA) come Centri collaboranti e contributivi allo svolgersi del progetto.

I ricercatori del network si dedicheranno: all’identificazione di nuove alterazioni molecolari predittive di outcome; alla scoperta dei meccanismi responsabili della resistenza alle cure o delle ricadute di malattia e alla messa in atto di sperimentazioni cliniche basate sull’uso delle cellule CAR-Natural Killer per i pazienti con LMA recidiva e/o refrattaria.

Alla ricerca di nuove alterazioni molecolari

Le leucemie mieloidi acute sono caratterizzate da alterazioni molecolari ricorrenti che, in un terzo dei casi, non vengono identificate. Tale limite oggi può essere superato con tecnologie di sequenziamento di nuova generazione (Next Generation Sequencing, NGS), disponibili negli istituti della Rete, ottenendo così nuove informazioni sulla malattia: le alterazioni molecolari, infatti, possono essere predittive di buona o cattiva prognosi; possono diventare indicatori di sensibilità alle cure e facilitare la scoperta di bersagli tumorali da colpire con terapie mirate.

Questo tipo di indagine (caratterizzazione molecolare) verrà eseguita per tutti i casi di LMA pediatrica diagnosticati in Italia nei Centri AIEOP - Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica, con la quale Fondazione Umberto Veronesi già collabora da anni per il sostegno delle spese di apertura e gestione dei protocolli di cura nei reparti di oncologia pediatrica di tutta Italia.

Come si comporta il tumore: indagini cellula per cellula

L’impiego di tecniche di sequenziamento di nuova generazione e di analisi su singole cellule (single cell analysis) aiuterà i ricercatori della Rete a comprendere meglio i meccanismi alla base della resistenza ai trattamenti o delle ricadute di malattia. Le cellule malate di un singolo tumore non sono tutte uguali: ce ne sono alcune (definite sottocloni) con caratteristiche diverse rispetto al tipo predominante.

Anche se poche - e per questo più difficili da intercettare - possono influire sulla direzione che prenderà la malattia nel tempo. Indagare sull’eterogeneità delle popolazioni cellulari leucemiche è, dunque, una delle chiavi per chiarire il comportamento del tumore e per orientare le scelte terapeutiche.

Cellule CAR-Natural Killer: la nuova frontiera della cura “pronta all’uso”

L’attività

terapeutica cardine della Rete “PALM” è l’avvio della sperimentazione clinica - la prima in ambito europeo - della terapia genica con cellule CAR-Natural Killer per il trattamento della leucemia mieloide acuta recidivata o resistente alle cure convenzionali. Concluso con risultati significativamente promettenti lo studio pre-clinico condotto all’Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, il trial partirà alla fine del 2023 su una coorte di pazienti sia pediatrici che adulti. La sfida è quella di replicare i risultati ottenuti con le cellule CAR nell’ambito delle leucemie linfoblastiche acute anche nella LMA.

Nella

nuova terapia genica progettata al Bambino Gesù per questo tumore, è stata utilizzata una popolazione di cellule difensive dell’organismo diversa dai linfociti T: si tratta delle cellule Natural Killer (NK) allogeniche (cioè prelevate da un donatore sano), poi riprogrammate geneticamente per esprimere sulla propria superficie il CAR (Chimeric Antigen Receptor), molecola che intercetta il bersaglio tumorale e consente la distruzione delle cellule malate.

Il

ricorso alle cellule NK ingegnerizzate, anziché ai linfociti T, nella costruzione dell’immunoterapia contro la LMA, è stato dettato da una serie di vantaggi dimostrati scientificamente: a differenza dei linfociti T, le NK non danno luogo a reazioni immunitarie incontrollate (la cosiddetta “tempesta di citochine”) né alla malattia del trapianto contro l’ospite, vale a dire che - per loro natura - non aggrediscono i tessuti del ricevente.

Per

queste caratteristiche le NK di un donatore possono essere impiegate per il trattamento di persone diverse. Inoltre, da un singolo prelievo di cellule tramite aferesi è possibile generare un numero di cellule CAR sufficiente per curare molti pazienti (almeno un centinaio): una vera e propria ‘banca’ di cellule CAR-NK immediatamente disponibili per l’infusione.

Nella sperimentazione della terapia genica con CAR-NK condotta dai ricercatori del Bambino Gesù su modelli animali sono state osservate un’elevata efficacia antitumorale e una tossicità significativamente minore rispetto alle cellule CAR-T, confermando la sicurezza dell’approccio.

Un protocollo di cura internazionale per i bambini europei

Le ricerche condotte della Rete italiana “PALM” e la prossima disponibilità dell’immunoterapia CAR-NK, contribuiranno in maniera determinante al successo del protocollo clinico per la cura delle LMA che vedrà coinvolti altri Paesi europei (Italia e Germania capofila; Austria, Repubblica Ceca, Slovenia, Slovacchia, Svizzera e Polonia) che impiegheranno lo stesso protocollo di cura. Si tratta della prima esperienza transnazionale di questo tipo per la LMA.

Nell’ambito della collaborazione tra questi Paesi verranno attivati studi randomizzati e controllati a cui potranno accedere più di 200 bambini all’anno: una casistica molto ampia che consentirà anche di ridurre i tempi dei trial (circa 3 anni contro i 6 degli studi condotti al solo livello nazionale). Un’opportunità di rilievo per tanti pazienti con diagnosi di LMA che potranno così beneficiare delle stesse tecniche di indagine sul tumore e delle terapie più avanzate via via disponibili.

“L’obiettivo di Fondazione è da sempre quello di massimizzare le probabilità di guarigione e migliorare la qualità di vita dei bambini che si ammalano di tumore”, sottolinea Paolo Veronesi, Presidente di Fondazione Umberto Veronesi, Professore Ordinario in Chirurgia Generale presso l’Università degli Studi di Milano, Direttore del Programma di Senologia e Direttore della Divisione di Senologia Chirurgica dell’Istituto Europeo di Oncologia.

“Per

questo da anni finanziamo la ricerca scientifica e le migliori cure mediche per i giovani pazienti oncologici attraverso l’attivazione dei protocolli di cura conformi ai più elevati standard internazionali, sosteniamo numerosi ricercatori e ricercatrici che hanno deciso di dedicare la propria vita allo studio e alla cura di queste patologie e mettiamo in atto iniziative per sensibilizzare l’opinione pubblica e le istituzioni competenti sui bisogni degli adolescenti malati di cancro - prosegue Veronesi - A tutto questo abbiamo deciso di avviare con l’Ospedale Pediatrico Bambino Gesù questa nuova piattaforma di ricerca all’avanguardia per i bambini malati di leucemia mieloide acuta”.

“Negli

ultimi anni sono stati fatti grandi passi avanti nel campo dell’oncologia pediatrica, ma rimangono ancora molti problemi da risolvere per migliorare la sopravvivenza e la qualità di vita dei giovani pazienti - afferma Chiara Tonelli, Presidente del Comitato Scientifico di Fondazione Umberto Veronesi, Professore Emerito di Genetica presso l’Università degli Studi di Milano e Presidente Federazione Italiana Scienze della Vita (FISV) - Riteniamo che l’attività di ricerca portata avanti dalla Rete permetterà non solo di aumentare le percentuali di guarigione dei piccoli pazienti malati di leucemia mieloide acuta, ma che potrà essere applicata anche ai pazienti adulti malati di leucemia”.

“Sono

particolarmente felice per l’inizio di questo progetto che possiede tutte le caratteristiche per contribuire significativamente a migliorare ulteriormente gli approcci diagnostici e terapeutici nell’ambito delle LMA del bambino e dell’adolescente”, commenta Franco Locatelli, Professore Ordinario di Pediatria all’Università Cattolica del sacro Cuore e Responsabile dell’Area di Oncoematologia Pediatrica e Terapia Cellulare e Genica dell’Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma.

“La

collaborazione tra AIEOP e Fondazione Veronesi rappresenta un modello prototipale di come virtuose sinergie d’interazione tra mondo scientifico ed Enti che hanno l’obiettivo di supportare la ricerca biomedica possano tradursi in iniziative di straordinaria rilevanza per la cura di malattie oncologiche e, in questa prospettiva, tutti noi ricercatori coinvolti profonderemo le nostre migliori energie per onorare l’investimento fiduciario messo in atto dalla Fondazione Veronesi”, spiega Locatelli.

“La ricerca scientifica è la base, il cuore della medicina. Una sfida continua che va sostenuta e potenziata - dichiara Mariella Enoc, Presidente del Bambino Gesù - Grazie all’impegno della Fondazione Umberto Veronesi e al lavoro dei tanti ricercatori che mettono il loro sapere al servizio della scienza, oggi siamo più vicini alla definizione di trattamenti efficaci per i bambini malati di tumore, a cure innovative che aprono nuove possibilità per il loro futuro”.



Da sin.: Monica Ramaioli, Franco Locatelli, Chiara Tonelli, Mariella Enoc, Andrea Onetti Muda, Arcangelo Prete