

Cosa sono le Terapie Cellulari e Geniche

Prof A. Rambaldi *, Dott.ssa J. Golay**, Dott. M. Introna***

*Professore Ordinario di Ematologia presso l'Università di Milano, Direttore dell'Unità Operativa di Ematologia dell'Ospedale Giovanni XXIII di Bergamo

**Responsabile delle attività di ricerca del Centro di Terapia Cellulare "G. Lanzani" di Bergamo

***Responsabile del Centro di Terapia Cellulare "G. Lanzani" di Bergamo



Cosa si intende per Terapia Cellulare? Ovviamente una Terapia, ovvero una possibilità di cura, che si basa, non su farmaci o strategie tradizionali, ma sulla somministrazione di cellule. In prima approssimazione, possiamo fare coincidere l'inizio di questa prospettiva medica con il secondo dopoguerra, quando alcuni gruppi di ricerca americani e francesi proposero di somministrare a soldati esposti ad alte dosi di radiazioni (eravamo ancora nell'incubo della bomba atomica) un prelievo di midollo osseo ottenuto da donatori sani volontari. I soggetti esposti ad alte dosi di radiazioni vanno incontro a danni gravissimi sulle cellule del midollo osseo. Questo è un organo un po' particolare, una sorta di spugna impregnata di sangue e, naturalmente, di cellule che circolano nel sangue. Nel caso delle radiazioni, vengono danneggiate in particolare le cellule staminali ematopoietiche, cellule che, appunto, risiedono nel midollo osseo e circolano nel sangue, e che sono capaci di generare, attraverso un enorme numero di divisioni cellulari successive, tutte le cellule circolanti del sangue: globuli rossi, globuli bianchi, piastrine. Quando questa esposizione alle radiazioni avviene, distruggendo il midollo e le sue cellule staminali, il soggetto, a distanza di ore o giorni, perde tutti i suoi globuli bianchi, globuli rossi e piastrine. La vita, in queste condizioni, non può esistere.

Da qui l'idea di somministrare in vena, a soggetti esposti a radiazioni, un prelievo di midollo osseo proveniente da un donatore sano volontario. Questa idea, che dunque consiste nella somministrazione di cellule a chi non ha più cellule nel proprio sangue, dopo molti anni di studi e di fallimenti, funzionò, fino a diventare quello che oggi

chiamiamo “trapianto” di midollo, oppure trapianto di cellule staminali ematopoietiche e, dunque, identifica la prima terapia cellulare.

Per la precisione storica, in effetti, le semplici trasfusioni di sangue da un soggetto a un altro (con prelievo e somministrazione da vena a vena) furono già terapie cellulari. Era il 1818 quando James Blundell, un ostetrico inglese, ricorse con successo ad una trasfusione in un caso di emorragia post partum utilizzando il sangue del marito della paziente. Negli anni successivi praticò una decina di altre trasfusioni, sempre con sangue umano, ottenendo nella metà dei casi esito favorevole.

Molti anni sono passati da queste esperienze pionieristiche, moltissimi fallimenti, qualche successo, molta scienza. Tutto questo ha portato a definire, oggi, delle regole molto precise, ma molto rigide e condivise da tutti i Paesi industrializzati, per effettuare con un margine di sicurezza accettabile oggi nel nostro mondo (etica del rischio zero ???) le terapie cellulari di cui sopra. Dovete comunque sapere che, nella nostra divisione di Ematologia dell’Ospedale Papa Giovanni XXIII di Bergamo, per rispettare le norme di “qualità” necessarie lungo tutto il percorso che va dalla identificazione del donatore geneticamente compatibile in qualsiasi parte del mondo viva, al prelievo del suo midollo o delle sole cellule staminali ematopoietiche da sangue periferico in un centro trasfusionale autorizzato, dalla spedizione mediante corriere volontario con una complessa gestione che garantisca la perfetta identificazione del campione e la sua perfetta conservazione, al ricevimento presso un Istituto dei Tessuti autorizzato che lo riceva, lo “manipoli”, lo conservi e lo distribuisca ai malati in reparto (il Centro di Terapia Cellulare “G. Lanzani” della Ematologia dell’Ospedale Papa Giovanni XXIII di Bergamo è, appunto, un Istituto dei Tessuti “ufficiale”), dall’invio delle cellule dal Laboratorio Lanzani al Reparto di Ematologia alla somministrazione finale nelle vene del malato ricevente e, poi, al monitoraggio di tutto quanto possa accadere a questo paziente trapiantato, un numero enorme di persone, specificatamente e adeguatamente istruite sono coinvolte in questi percorsi scientifici di “qualità” e necessitano di spazi, attrezzature, strumenti, protocolli e pratiche che garantiscano la corretta esecuzione di tutto.

Intanto il “trapianto” di cellule staminali ematopoietiche era passato dall’ambito militare (i soldati esposti alle radiazioni della bomba) al molto più pacifico e utile scenario dei malati di tumori del sangue (leucemie, mielomi, linfomi) i quali soffrono di una condizione potenzialmente letale che, a partire dalla trasformazione tumorale di una cellula staminale ematopoietica, porta successivamente alla “sostituzione” di un midollo normale, prima, e del sangue normale, poi, da parte di queste cellule tumorali che invadono tutto e infiltrano tutti gli organi. Ovviamente, oltre ai problemi della crescita tumorale, vi sono i problemi causati dalla mancanza della circolazione

degli elementi cellulari normali, causando anemie (mancanza di globuli rossi), infezioni (mancanza di globuli bianchi) e disturbi della coagulazione (mancanza di piastrine). Il passaggio dall'esperienza militare all'esperienza normale fu abbastanza logico: sottoporre il paziente ad alte dosi di radiazioni così da distruggere tutti gli elementi cellulari tumorali midollari e , quindi, fare un vero e proprio "svuotamento" delle ossa dal loro contenuto di midollo osseo e quindi procedere al trapianto, ovvero alla somministrazione in vena di cellule staminali ematopoietiche da un donatore normale per "ripopolare" tutto il midollo , prima e tutto il sangue dopo con cellule normali: dopo anni di tentativi in gran parte falliti, funzionò e continua a funzionare molto meglio ancora oggi.

Ancor più recentemente, e qui siamo a circa la fine degli anni 80, due diversi ricercatori (il tedesco HJ Kolb e l'israeliano S. Slavin) pensarono che la normale procedura del trapianto potesse essere migliorata dalla somministrazione di una popolazione di cellule immunologiche, sempre circolante nel sangue del donatore, i linfociti T, per aumentare la forza immunologica del riconoscimento immune tra il donatore e le eventuali cellule tumorali residue nel ricevente. In questo caso la popolazione cellulare da trasferire era quella dei soli linfociti T, da isolare dal sangue periferico, tra i tanti altri elementi circolanti e, in una ulteriore "complicazione" si pensò subito a "educare" per qualche giorno queste cellule in laboratorio per renderle ancora più forti ed efficaci nella capacità di eliminare le cellule tumorali. Questa esperienza costituì la vera e propria nascita della terapia cellulare per come oggi la definiamo, perché quel processo di manipolazione/lavorazione/attivazione in laboratorio richiede tecniche estremamente complicate e controllate, sempre per garantire la qualità del prodotto finale da infondere che, come potete immaginare, a questo punto, ha subito una ulteriore esposizione ad un ambiente esterno, rispetto al sangue circolante. Questo è il motivo per cui anni e anni di lavoro sono stati necessari per definire e dettagliare le condizioni di sicurezza da aggiungere alle normali pratiche di laboratorio e trasformare delle camere normali in camere bianche" autorizzate a fare terapie cellulari "somatiche", alla stregua dei requisiti di un prodotto farmaceutico. Il nostro Laboratorio di Terapia Cellulare "G. Lanzani" della Ematologia, ha da alcuni anni raggiunto questo standard, riferito a due camere bianche in particolare e siamo stati autorizzati e riconosciuti ufficialmente da AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) proprio come Centro di Terapia Cellulare, con una certificazione che ha valenza europea e che passa attraverso visite ispettive di un team di ispettori ogni due anni.

E non è finita qui....

Ancora più recentemente, alcuni laboratori, prevalentemente negli Stati Uniti, hanno mostrato che era possibile introdurre una modifica genetica a questi stessi linfociti T del donatore e renderli per sempre (avendo cambiato il loro DNA) molto efficaci nel meccanismo di riconoscimento e uccisione di una cellula tumorale: si è trovato il modo di introdurre nel linfocita T un gene “in più” che per la parte esterna che esce dalla membrana cellulare, ha un “uncino” che si aggancia in modo selettivo e specifico a una molecola presente sulla superficie della cellule tumorale e, all’interno del linfocita, una molecola che, invece, ne esalta la capacità di uccidere un bersaglio. Dunque, il linfocita T del donatore, già di per sé capace di riconoscere la cellula tumorale perché immunologicamente diversa da sé (il riconoscimento immunologico avviene sempre tra un sé e un diverso da sé, tranne che nei gemelli monocoriali, identici) diventa in grado di agganciare fortemente la cellula tumorale e, quando questo avviene, la uccide con tutta la sua potenzialità litica.

Avendo ottenuto questo risultato, il linfocita T continuerà a passare questo gene in più a tutta la sua progenie anche se si dovesse dividere per migliaia di volte e mantenere così nel sangue dell’ammalato questa potenzialità per moltissimo tempo.

Questo ulteriore passaggio ha richiesto ancora delle modifiche al già sofisticato impianto strutturale del Laboratorio Lanzani, proprio per ottenere la certificazione di Laboratorio di Terapia Cellulare e Genica, come ben sanno i nostri amici e sostenitori dei Lions di Bergamo cui abbiamo chiesto tanti finanziamenti per consentirci l’acquisto e l’allestimento autorizzativo della strumentazione supplementare necessaria alla qualificazione di Laboratorio di Terapia Genica.

Anche questo passo è oggi compiuto. Questo ulteriore passaggio ha richiesto ancora delle modifiche al già sofisticato impianto strutturale del Laboratorio Lanzani, proprio per ottenere la certificazione di Laboratorio di Terapia Cellulare e Genica, come ben sanno i nostri amici e sostenitori del Distretto Lions 108 Ib2, cui abbiamo chiesto tanti finanziamenti per consentirci l’acquisto e l’allestimento autorizzativo della strumentazione supplementare necessaria alla qualificazione di Laboratorio di Terapia Genica.

Grazie alle immense risorse che sono state necessarie dalla creazione del Laboratorio Lanzani (2013) a oggi, abbiamo tagliato il traguardo di questa corsa ad ostacoli: non possiamo e non potremo mai dimenticare tutti quelli che ci hanno aiutato nella corsa, le Amministrazioni dell’Ospedale che si sono succedute nel tempo, tutte le fondazioni, associazioni, istituzioni italiane ed europee che hanno finanziato negli anni i nostri grant di ricerca, il coinvolgimento importante della Fondazione della Comunità Bergamasca e poi, sopra tutti, gli amici fraterni della Associazione Paolo Belli /AIL di Bergamo che hanno creduto in questa impresa quando era solo nella nostra testa e

hanno nel tempo creato in tutta la Bergamasca una rete di solidarietà, di comprensione, di affetto, sempre nel nome di persone che non ci sono più, ma a cui vogliamo tutti un bene che non si spegnerà mai.

Infine, negli ultimi anni, grazie al coinvolgimento decisivo, straordinario ed entusiastico di tanti loro Soci, siamo stati aiutati dalla generosità del Lions Club International, nelle Sue varie articolazioni, che, insieme, hanno reso possibile il raggiungimento del risultato atteso.

Risponderemo a tutti con il solo modo che conosciamo per rispondere, da persone serie ad altre persone serie: faremo partire prestissimo il primo studio di terapia genica a Bergamo per i malati della Ematologia per cui non fossero state sufficienti le terapie già esistenti, per fare sperare e per continuare a sperare, insieme, che la corsa duri ancora a lungo.

