

21.Dicembre

## Alyssa e il linfocita T 67 ingegnerizzato

*Le ricadute servono a ricordarti che puoi essere forte ma non immune.*

La scorsa settimana i ricercatori del **Great Ormond Street Hospital** nel corso di una conferenza stampa ha annunciato che una ragazza di 13 anni, *Alyssa*, la prima paziente a essere trattata con un nuovo tipo di terapia antitumorale per tentare di indurre la remissione sta bene **dopo più di sei mesi** dal trattamento.

L'adolescente, che ha una **leucemia linfoblastica acuta**, ha aderito a una sperimentazione clinica di una terapia immunitaria sperimentale utilizzando **cellule T geneticamente modificate**, fornite da donatori.

I ricercatori hanno modificato singole basi nucleotidiche del DNA per aiutarle a colpire meglio il cancro della ragazza, quindi le hanno infuse.

Il suo cancro è andato rapidamente *in remissione* e, di conseguenza, è stata in grado di sottoporsi a un **trapianto di cellule staminali** nella speranza che possano migliorare la sua prognosi.



Tutti gli altri trattamenti per la leucemia che aveva praticato *Alyssa*, è questo il nome della ragazza avevano fallito.

Quindi gli oncologi del **Great Ormond Street Hospital** hanno usato la "tecnologia del editing " per costruirle un nuovo "farmaco vivente" a partire la **linfociti T**.

Sei mesi dopo il cancro non è più rilevabile, tuttavia *Alyssa* è ancora monitorata nel caso si ripresenti.

Nella **leucemia linfoblastica acuta a cellule T**, paradossalmente **i linfociti T** che dovrebbero essere i "guardiani" del corpo, capaci di distruggere le minacce, per *Alyssa* erano diventati il pericolo e stavano crescendo senza controllo. Il suo cancro era aggressivo. La chemioterapia, e poi un trapianto di midollo osseo, non sono stati in grado di eradicarlo dal suo corpo. Senza la medicina sperimentale, l'unica opzione rimasta sarebbe stata semplicemente quella di programmare una terapia palliativa senza speranza

Il team di **Great Ormond Street** coordinato da **Waseem Qasim**



ha utilizzato una terapia immunitaria sperimentale utilizzando **cellule T geneticamente modificate**, fornite da donatori.

Sono state modificate le singole basi di DNA di queste cellule per aiutarle a colpire meglio il cancro della ragazza, quindi le hanno infuse. Il suo cancro è andato così in remissione e, di conseguenza, è stata in grado di sottoporsi a un trapianto di cellule staminali che i medici sperano possano migliorare la sua prognosi.

In maniera semplicistica e riduttiva tutto si è realizzato in "4 mosse"

**La prima** modifica a livello delle basi del DNA ha disabilitato il *meccanismo di targeting* delle cellule T in modo che non assalissero il corpo di Alyssa

**Il secondo** ha rimosso una marcatura chimica, il **CD7**, che si trova su tutte *le cellule T*

**La terza** modifica era

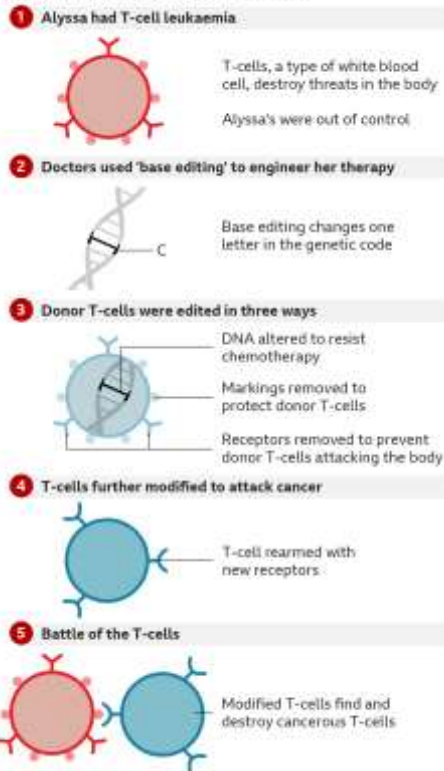
La rimozione del mantello molecolare dell' invisibilità che impediva alle cellule di essere uccise da **un chemioterapico**

La fase finale della modificazione genetica ha incaricato le cellule T di andare a caccia di qualsiasi cosa con il marchio **CD7** su di essa in modo da distruggere ogni cellula T nel suo corpo, comprese quelle cancerose.

Ecco perché questo marchio deve essere rimosso dalla terapia, altrimenti si autodistruggerebbe.

Se la terapia funzionerà il sistema immunitario di Alyssa, comprese le cellule T, verrà ricostruito con il secondo trapianto di midollo osseo.

## How does the treatment work?



Source: BBC research



Tuttavia *Alyssa* è rimasta vulnerabile alle infezioni, poiché le cellule di progettazione hanno attaccato sia le cellule T cancerose nel suo corpo sia quelle che la proteggono dalle malattie. Dopo un mese, *Alyssa* era in remissione e ha ricevuto un secondo trapianto di midollo osseo per far ricrescere il suo sistema immunitario.

*Alyssa* ha trascorso 16 settimane in ospedale e non ha potuto vedere suo fratello, che andava ancora a scuola, nel caso avesse veicolato infezioni

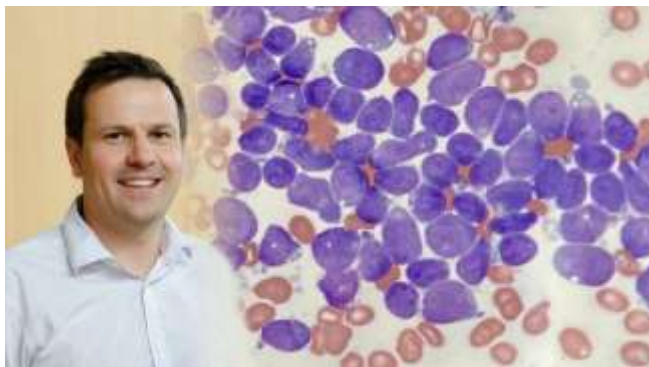
C'erano preoccupazioni dopo che il controllo di tre mesi ha trovato di nuovo segni del cancro.

Ma le sue due indagini più recenti sono state chiare.



**Robert Chiesa**, del *reparto trapianti di midollo osseo* del **Great Ormond Street Hospital** che segue Alyssa durante la conferenza stampa ha dichiarato: "

*È estremamente eccitante. Ovviamente, questo è un nuovo campo della medicina ed è affascinante che possiamo reindirizzare il sistema immunitario per combattere il cancro".*



Attualmente Alyssa si sta preparando al prossimo Natale facendo la damigella d'onore al matrimonio di sua zia, tornando in bicicletta, andando a scuola in bicicletta e "facendo solo cose normali".

*La famiglia spera che il cancro non ritorni mai, ma è già grata per il tempo che ha fatto guadagnare loro. Papà James ha detto: "Trovo abbastanza difficile parlare di quanto siamo orgogliosi. Quando vedi cosa ha passato e la sua vitalità di vita che ha portato in ogni situazione, è eccezionale". "Avere questo anno in più, questi ultimi tre mesi in cui è stata a casa, è stato un dono in sé", ha detto la sua mamma*

La maggior parte dei bambini affetti da leucemia risponde alle cure principali, ma si pensa che fino a una dozzina all'anno possano beneficiare di questa terapia.

Alyssa è solo la prima di 10 persone a cui è stato somministrato il farmaco e fa parte di una sperimentazione clinica più ampia.

come parte di una sperimentazione clinica.

**David Liu**, uno degli inventori dell'editing di base utilizzato al **Broad Institute**, ha detto che era "*un po' surreale*" che le persone venissero curate solo sei anni dopo l'invenzione della tecnologia.





Nella terapia di *Alyssa*, ciascuna delle modifiche di base prevedeva la "rottura" di una sezione del codice genetico in modo che non funzionasse più. Ma ci sono applicazioni più sfumate in cui invece di disattivare un'istruzione puoi ripararne una difettosa.

**L'anemia falciforme**, ad esempio, è causata da un solo cambiamento di basi che potrebbe essere corretto.

Ci sono già prove di editing di base in corso *nell'anemia falciforme*, così come nella *ipercolesterolemia familiare* e nella *beta-talassemia*.

**Liu** è convinto che le applicazioni terapeutiche dell'editing di base sono appena all'inizio e la ricerca sta ora compiendo passi fondamentali per assumere il controllo dei nostri genomi.

Intanto *Alyssa* ha deciso di donare i suoi capelli quando ha scoperto che li avrebbe persi comunque in seguito alla prossima chemio



### **Un anno fa... Baedeker/Replay del 21 dicembre**

*Memory: la memoria immunitaria permane anche quando gli anticorpi diminuiscono?*

L'architetto cinese Wang Shu che realizza opere d'arte utilizzando vecchie tecniche costruttive ritiene che Perdere il passato significa perdere il futuro. La memoria è tesoro e custode di tutto il nostro passato. Abbiamo una memoria immensa, presente in noi a nostra insaputa. Si nasconde nei meccanismi che regolano il funzionamento delle cellule, fa funzionare le nostre reti neuronali e regola la nostra difesa nei confronti del "non self" che ci circonda e ci assale attraverso la risposta immunitaria. La vaccinazione contro il coronavirus 2 (SARS-CoV-2) della sindrome respiratoria acuta grave si è dimostrata altamente efficace nel prevenire il COVID-19 grave. Tuttavia, l'evoluzione delle varianti virali e la diminuzione dei livelli di anticorpi nel tempo sollevano inquietanti interrogativi sulla tenuta nel tempo della nostra memoria immunitaria indotta dal vaccino.

**Il team di Rishi Goel dell' Università di Pensilvania** ha esaminato le risposte dei linfociti B e T in individui che hanno ricevuto vaccini con RNA messaggero SARS-CoV-2. in uno studio longitudinale di 6 mesi condotto su individui che non hanno mai avuto l'infezione da SARS-CoV-2 rispetto a persone che si erano riprese da SARS-CoV-2. (Goel R et al 2021) La memoria immunitaria umorale e cellulare è stata inoltre analizzata in individui vaccinati, così come le risposte immunitarie funzionali contro le varianti virali Alfa (B.1.1.7), Beta (B.1.351) e Delta (B.1.617.2). L'analisi dell'attività delle cellule T ha suggerito che una solida memoria

immunitaria cellulare può prevenire il ricovero in ospedale limitando lo sviluppo di malattie gravi. In particolare la vaccinazione con mRNA induce robusti anticorpi anti-spike, anti-receptor binding domain (RBD) e una miriade di anticorpi neutralizzanti che sono rimasti al di sopra dei livelli basali prevaccinici nella maggior parte degli individui 6 mesi dopo la vaccinazione, sebbene gli anticorpi siano diminuiti nel tempo. **La vaccinazione con mRNA ha anche generato cellule B memory specifiche per spike e RBD, comprese cellule B di memoria che si legano in modo incrociato con RBD Alpha, Beta e Delta, e che erano in grado di produrre rapidamente anticorpi funzionali dopo la stimolazione.** In particolare, la frequenza delle cellule B memory specifiche per SARS-CoV-2 ha continuato ad aumentare da 3 a 6 mesi dopo la vaccinazione. I vaccini a mRNA hanno anche generato una frequenza più elevata di cellule B memory a legame incrociato varianti rispetto alla sola infezione da SARS-CoV-2 lieve, con >50% di cellule B memory specifiche per RBD che legano in modo incrociato tutti e tre i VOC (Alpha, Beta e Delta) a 6 mesi. Queste cellule B memory che legano le varianti erano più ipermutate rispetto alle cellule che legano solo il tipo selvaggio. La memoria specifica per SARS-CoV-2 CD4+ e le risposte delle cellule T CD8+ si sono contratte dai livelli di picco dopo la seconda dose di vaccino, con relativa stabilizzazione delle cellule CD4+ T memory specifiche per SARS-CoV-2 da 3 a 6 mesi. **Le risposte delle cellule T helper follicolari, dopo la prima dose di vaccino, sono state correlate con gli anticorpi a 6 mesi, evidenziando così un "ruolo chiave" per il CD4+ precoce nelle risposte delle cellule T.** Infine, le risposte di richiamo alla vaccinazione con mRNA in individui con immunità preesistente hanno portato ad un aumento dei titoli anticorpali circolanti che erano correlati alla frequenza delle cellule B memory preesistenti. Complessivamente questi risultati dimostrano l'esistenza e l'attività di una memoria immunitaria multicomponente che si instaura dopo la vaccinazione con l'mRNA SARS-CoV-2, attraverso le risposte delle cellule B e T memory che rimangono durevoli anche quando gli anticorpi diminuiscono. La memoria immunitaria si è mostrata resiliente ai VOC e capace di generare un'efficace risposta di richiamo secondaria alla riesposizione dell'antigene. Queste cellule memory durevoli possono essere responsabili della protezione continua contro malattie gravi negli individui vaccinati, nonostante vi sia una graduale riduzione degli anticorpi. Tuttavia, non vi è stato alcun aumento sostanziale della frequenza a lungo termine delle cellule B e T di memoria, ed nessuna differenza significativa nei tassi di decadimento degli anticorpi nei soggetti naïve alla SARS-CoV-2 rispetto a quelli guariti dopo la vaccinazione. Questo dato suggerisce che il principale vantaggio dei boosters di richiamo alla vaccinazione con mRNA potrebbe consistere in un aumento robusto ma transitorio degli anticorpi circolanti. T Linfociti vs Coronavirus Comunque questi dati forniscono le prove di una memoria immunitaria durevole a 6 mesi dopo la vaccinazione con mRNA e sono utili per l'interpretazione dei dati epidemiologici sui tassi di infezione nelle popolazioni vaccinate e per l'implementazione di strategie di richiamo del vaccino. Nell'immediato futuro sarà importante esaminare se...

**(per continuare vai all'originale)**