Serie superconvergenza e rivoluzione delle biotecnologie 2024: insegnare al sistema immunitario a combattere il cancro

Pubblicato il 29 agosto 2024

Christopher Gannatti, CFA
Global Head of Research

Principali insegnamenti

- Il sistema immunitario è potente e ha un'interessante capacità: "ricordare" le infezioni passate.
- Il sistema immunitario è straordinariamente abile nell'identificare e neutralizzare l'impatto di molti agenti patogeni.
- La terapia CAR-T si è rivelata davvero efficace nel trattamento di alcuni tumori ematologici.
- I ricercatori stanno studiando diversi aspetti della CAR-T per verificare se possa essere utilizzata per alcuni tumori solidi incurabili e persino per le malattie autoimmuni.
- Prodotti correlati WisdomTree BioRevolution UCITS ETF – USD Acc, WisdomTree Artificial Intelligence UCITS ETF – USD Acc Scopri di più

Nel costruire la nostra strategia dedicata alla rivoluzione delle biotecnologie, abbiamo collaborato con il futurista dott. Jamie Metzl, membro del comitato di esperti sull'editing del genoma umano dell'Organizzazione mondiale della sanità. Riteniamo di essere alla vigilia di un periodo straordinario, che potrebbe durare qualche decennio, in cui metteremo in discussione e infine trasformeremo il nostro modo di fare le cose, ad esempio:

- come gestiamo l'assistenza sanitaria per gli esseri umani;
- come coltiviamo il cibo per una popolazione globale in espansione;
- come generiamo materiali, prodotti chimici ed energia innovativi da fonti biologiche;
- come pensiamo di memorizzare enormi quantità di dati con una densità e una fedeltà superiori a quelle del passato.

Il dott. Metzl ha recentemente pubblicato il libro *Superconvergence: How the Genetics, Biotech, and AI Revolutions will Transform our Lives, Work and World*. (Superconvergenza: in che modo la rivoluzione della genetica, delle biotecnologie e dell'IA trasformerà le nostre vite, il nostro lavoro e il nostro mondo). Nel corso dell'estate, pubblicheremo una serie di post che illustreranno alcune delle idee presentate nella sua opera.

I risultati

In un certo senso, l'investimento tematico consiste nel raccontare una storia e Superconvergence è riuscito a trasmettere in modo eccellente quella alla base del WisdomTree BioRevolution ESG Screened Index.

Il tuo sistema immunitario è potente

La potenza del sistema immunitario umano è incredibile. Ricordo di aver preso la varicella quando avevo cinque anni. Anche se all'epoca era fastidiosa, i miei genitori continuavano a ripetere "l'hai presa ora, non la prenderai mai più". Non me ne rendevo conto, ma era un buon esempio del funzionamento dei vaccini.

Il sistema immunitario ha una "memoria" integrata. Quando incontra un particolare agente patogeno, di solito un batterio o un virus, cellule specifiche riescono a "ricordare" i cosiddetti invasori e a rispondere in modo più efficace negli incontri successivi.

Purtroppo, anche se solitamente ci ammaliamo di varicella una sola volta, analizzando il motivo per cui possiamo prendere il raffreddore più volte ci rendiamo conto che gli agenti patogeni possono mutare. Tecnicamente, nel caso del raffreddore, ci troviamo di fronte a diverse varianti di un'infezione sostanzialmente simile. Questo è anche il motivo per cui si è prestata così tanta attenzione alle diverse mutazioni del virus durante la pandemia di COVID-19.

Cos'è la terapia CAR-T?

È incredibile come la nostra comprensione collettiva delle malattie e del sistema immunitario si sia evoluta. Alla fine del 1800, due importanti scoperte hanno inaugurato il percorso che ha portato alla nostra comprensione attuale[1]:

- Elias Metchnikff ha identificato le cellule fagocitiche, che possono attaccare gli agenti patogeni;
- Emil Behring e Paul Ehrlich hanno identificato gli anticorpi in grado di neutralizzare le tossine microbiche.

Ad ogni modo, un conto è avere una tale comprensione iniziale del sistema immunitario e un altro è pensare di dargli istruzioni affinché esegua azioni specifiche e utili.

A questo punto possiamo introdurre il concetto di "recettori chimerici dell'antigene", ovvero il "CAR" nella terapia CAR-T.

Da *Superconvergence*:

I linfociti T, che costituiscono la base del nostro sistema immunitario naturale, distinguono le nostre cellule da quelle di pericolosi invasori esterni. Essi si comportano come i custodi di una scuola elementare severa,

sempre in guardia contro chi non dovrebbe esserci. Ma invece di rimandare in classe i presunti intrusi, rilasciano enzimi che li mettono fuori combattimento e prendono nota di quanto avvenuto, tenendo gli occhi aperti in caso ritornino. Per sfruttare questo processo naturale attraverso una terapia genica, si preleva il sangue di una persona e si estraggono i linfociti T per poi potenziarli geneticamente e far sì che esprimano in modo più marcato i recettori chimerici dell'antigene (CAR), dando loro superpoteri in grado di combattere la malattia. Dopo la riduzione dei linfociti T del paziente per effetto della chemioterapia, queste cellule potenziate, a cui sono state aggiunte istruzioni genetiche, vengono reintrodotte con una maggiore capacità di ripopolamento. Questo tema presenta molteplici varianti.

In uno studio di alto profilo del 2022, Alyssa, un'adolescente britannica di Leicester affetta da un cancro aggressivo, la leucemia linfoblastica acuta a cellule T, le cui cellule immunitarie si attaccavano a vicenda e che non rispondeva ad altri interventi, è stata trattata con cellule immunitarie modificate prelevate da un donatore.

La reingegnerizzazione dei linfociti T del donatore, da sostituire a quelli disfunzionali di Alyssa, ha richiesto la modifica dei linfociti T del donatore per disattivare il loro naturale meccanismo di attacco in modo che non aggredissero il corpo della paziente; è stato inoltre rimosso un identificatore chimico sui linfociti T del donatore, in modo che queste nuove cellule riuscissero a passare inosservate, ed è stata aggiunta la capacità di resistere a uno specifico farmaco chemioterapico. Le cellule T modificate del donatore sono state poi sottoposte a editing affinché attaccassero lo specifico marcatore genetico delle cellule T malfunzionanti della paziente. Dopo l'introduzione delle cellule modificate del donatore, Alyssa ha subito un altro trapianto di midollo osseo in modo che le cellule modificate potessero ripopolare il suo corpo. È stato un processo minuzioso e costoso ma, incredibilmente, ha funzionato. Ad oggi, il corpo di Alyssa non presenta più cellule tumorali.

Come per molti degli sviluppi discussi in Superconvergence, anche se ogni successo nella lotta contro il cancro è un evento entusiasmante, sembra che le terapie CAR-T siano sull'orlo di un'esplosione potenzialmente massiccia di casi d'uso diversi. Tuttavia, il successo è tutt'altro che garantito e dobbiamo rispettare la complessità dei processi biologici sottostanti.

Una nuova linea di attacco contro il cancro cerebrale infantile?

Ora, oltre ad aver letto *Superconvergence*, a spingermi a scrivere questo post è stato il titolo di un articolo sulla rivista *Nature*[2].

This Childhood Brain Cancer is Incurable—But Immune Therapy Holds Promise (Questo cancro cerebrale infantile è incurabile, ma la terapia immunitaria promette bene): la terapia CAR-T, che sfrutta le cellule immunitarie della persona stessa, ha ottenuto successi sorprendenti contro tumori cerebrali fatali nei bambini.

Nell'articolo si legge che un bambino di cinque anni di Seattle, Washington, ha ricevuto oltre 70 trattamenti CAR-T grazie ai quali la crescita di un glioma diffuso della linea mediana (tumore del cervello e della colonna vertebrale) è rimasta sotto controllo. I medici stanno cercando di capire il perché e, al momento, questo rappresenta più che altro un caso a sé stante. Almeno finora, i risultati osservati in una sperimentazione

più ampia non hanno prodotto esiti altrettanto positivi. Tuttavia, stiamo parlando di un tipo di cancro per il quale non ci sono altre opzioni.

I trattamenti CAR-T hanno dato esiti migliori nei tumori ematologici rispetto a quelli solidi, come le neoplasie polmonari o cerebrali. In questi tipi di cancro, la terapia deve essere in grado di affrontare le diverse mutazioni delle cellule tumorali e di fornire una sorta di "effetto penetrazione" per andare oltre lo strato superiore del tumore stesso.

Possibili applicazioni nelle malattie autoimmuni

Un altro articolo pubblicato su Nature Biotechnology indica due studi piuttosto interessanti che riguardano altri possibili casi d'uso per le terapie CAR-T[3]:

- i primi risultati clinici, pubblicati a marzo del 2024, hanno dimostrato che le cellule CAR-T possono eliminare i linfociti B problematici del sistema immunitario nella sclerosi multipla progressiva;
- a giugno 2024, al congresso della European Alliance of Associations for Rheumatology di Vienna, iCell Gene Therapeutics ha presentato uno studio di fase 1 su pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico. Questo dimostrava che una terapia CAR-T era riuscita a eliminare tutti gli autoanticorpi in 11 dei 12 pazienti trattati.

Per quanto riguarda l'mRNA, tutti riconosciamo l'efficacia del vaccino contro il COVID-19, ma in realtà rappresenta una piattaforma su cui si possono realizzare molteplici terapie. Forse anche la CAR-T, che è più avanti nel trattamento di alcuni tumori ematologici, sarà in grado di presentare una serie più ampia di casi d'uso.

Siamo ansiosi di vedere come proseguirà l’evoluzione in questo spazio.

[1] onte: Kaufmann SHE. Immunology's Coming of Age. Front Immunol. 3 aprile 2019;10:684. doi: 10.3389/fimmu.2019.00684. Erratum in: Front Immunol. 6 luglio 2019;101214. doi: 10.3389/fimmu.2019.01214. PMID: 31001278; PMCID: PMC6456699.
[2] Fonte: Ledford, Heidi. “This Childhood Brain Cancer is Incurable—But Immune Therapy Holds Promise.” Nature. Volume 631. 25 luglio 2024.
[3] Fonte: Harrison, Charlotte. “CAR-Ts Sweep Into Autoimmunity.” Nature Biotechnology. Volume 42, luglio 2024.

Important Risks Related to this Article

Informazioni importanti

Comunicazioni di marketing emesse all'interno dello Spazio economico europeo ("SEE"): Il presente documento è stato emesso e approvato da WisdomTree Ireland Limited, società autorizzata e regolamentata dalla Central Bank of Ireland.

Comunicazioni di marketing emesse in giurisdizioni non appartenenti al SEE: Il presente documento è stato emesso e approvato da WisdomTree UK Limited, società autorizzata e regolamentata dalla Financial Conduct Authority del Regno Unito.

Per fare riferimento a WisdomTree Ireland Limited e a WisdomTree UK Limited si utilizza per entrambe la denominazione "WisdomTree" (come applicabile). La nostra politica sui conflitti d'interesse e il nostro inventario sono disponibili su richiesta.

Solo per clienti professionali. Le informazioni contenute nel presente documento sono fornite a titolo meramente informativo e non costituiscono né un'offerta di vendita né una sollecitazione di un'offerta di acquisto di titoli o azioni. Il presente documento non deve essere utilizzato come base per una qualsiasi decisione d'investimento. Gli investimenti possono aumentare o diminuire di valore e si può perdere una parte o la totalità dell'importo investito. Le performance passate non sono necessariamente indicative di performance future. Qualsiasi decisione d'investimento deve essere basata sulle informazioni contenute nel Prospetto informativo di riferimento e deve essere presa dopo aver richiesto il parere di un consulente d'investimento, fiscale e legale indipendente.

L'applicazione di regolamenti e leggi fiscali può spesso portare a una serie di interpretazioni diverse. Eventuali punti di vista o opinioni espresse in questa comunicazione rappresentano le opinioni di WisdomTree e non devono essere interpretate come consulenza normativa, fiscale o legale. WisdomTree non fornisce alcuna garanzia o dichiarazione circa l'accuratezza di qualsiasi punto di vista o opinione espressa in questa comunicazione. Qualsiasi decisione di investimento dovrebbe essere basata sulle informazioni contenute nel prospetto appropriato e dopo aver richiesto una consulenza finanziaria, fiscale e legale indipendente.

Il presente documento non è, e in nessun caso deve essere interpretato come, una pubblicità o qualsiasi altro strumento di promozione di un'offerta pubblica di azioni o titoli negli Stati Uniti o in qualsiasi provincia o territorio degli Stati Uniti. Né il presente documento né alcuna copia dello stesso devono essere acquisiti, trasmessi o distribuiti (direttamente o indirettamente) negli Stati Uniti.

Benché WisdomTree si adoperi per garantire l'esattezza del contenuto del presente documento, WisdomTree non garantisce né assicura la sua esattezza o correttezza. Qualsiasi terzo fornitore di dati di cui ci si avvalga per reperire le informazioni contenute nel presente documento non rilascia alcuna garanzia o dichiarazione di sorta in relazione ai suddetti dati. Laddove WisdomTree abbia espresso dei pareri relativamente al prodotto o all'attività di mercato, si ricorda che tali pareri possono cambiare. Né WisdomTree, né alcuna consociata, né alcuno dei rispettivi funzionari, amministratori, partner o dipendenti,

accetta alcuna responsabilità per qualsiasi perdita, diretta o indiretta, derivante dall'utilizzo del presente documento o del suo contenuto.