

Trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche e sclerosi multipla aggressiva

Matilde Inglese^{1,2}, Giacomo Boffa¹

¹ Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili Università degli Studi di Genova;

² IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

Introduzione

Nonostante l'approvazione di numerose terapie per la Sclerosi Multipla (SM), esistono ancora diverse problematiche che precludono un efficace controllo della malattia in tutti i pazienti. Innanzitutto, circa la metà dei pazienti presenta segni residui di attività di malattia nonostante il trattamento con "disease modifying treatments" (DMTs) ad alta efficacia. Inoltre, anche se i DMTs ad alta efficacia hanno dimostrato una buona capacità di ridurre il numero di ricadute e la formazione di nuove lesioni a carico del sistema nervoso centrale (SNC), il loro effetto sulla disabilità neurologica a lungo termine è più incerto. Infine, la maggioranza delle terapie ad oggi disponibili richiede una somministrazione prolungata nel tempo, spesso per tutta la vita, esponendo i pazienti a effetti collaterali cronici e riducendo la loro qualità di vita.

Poiché nella pratica clinica non è possibile predire con certezza quale paziente risponderà ad un determinato trattamento, spesso si procede per plurimi tentativi terapeutici, con il rischio di nuove ricadute di malattia e deficit neurologici irreversibili. Questo problema è particolarmente rilevante per i pazienti affetti da forme aggressive di SM che rappresentano circa il 5-10% di tutti i casi di malattia. Nonostante non esista una definizione univoca, l'SM aggressiva si caratterizza per la presenza di frequenti ricadute di malattia, spesso invalidanti e con reliquati neurologici, tumultuosa attività infiammatoria alla risonanza magnetica (RM) cerebrale e scarsa risposta alle terapie convenzionali⁽¹⁾ (Tabella 1). I pazienti con SM aggressiva tendono ad entrare in una fase progressiva di malattia più rapidamente di quanto osservato nelle forme più moderate di malattia, raggiungendo così livelli di disabilità elevati in pochi anni.

Tab. 1 - Definizioni proposte per identificare le forme aggressive di Sclerosi Multipla. Adattata da Iacobaeus E. et al. Aggressive multiple sclerosis (1): Towards a definition of the phenotype. *Mult. Scler. J.* 1-14 (2020)

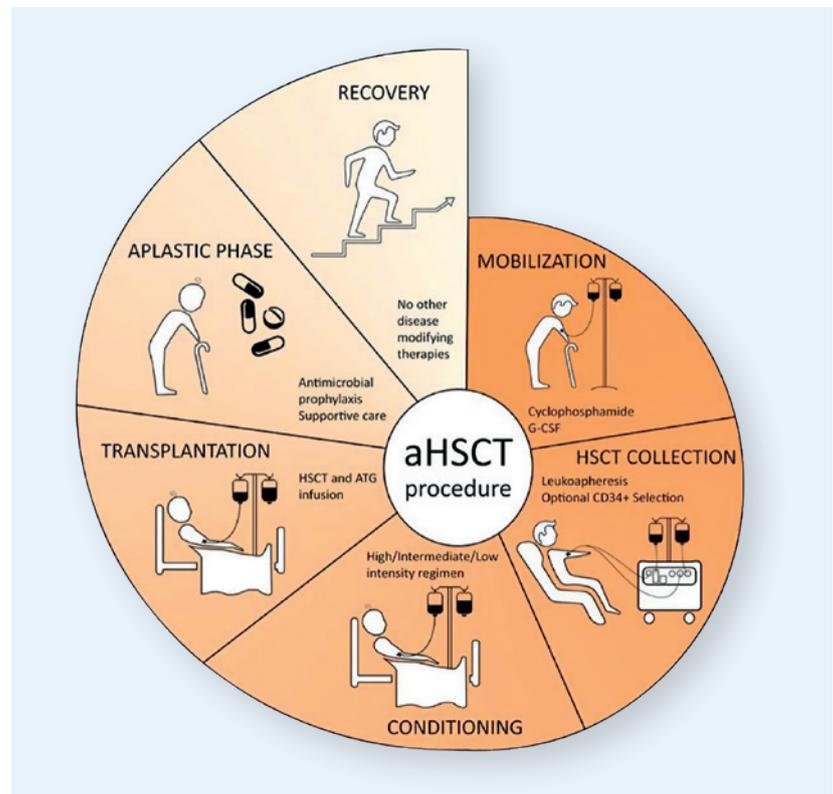
Termine	Definizione
SM maligna	Sclerosi Multipla con decorso rapidamente progressivo che porta a disabilità significativo in multipli sistemi funzionali neurologici o morte, in un arco temporale relativamente ristretto.
SM aggressiva	Paziente che: (a) raggiunge un EDSS = 6.0 entro 5 anni dall'esordio di malattia o (b) raggiunge un EDSS ≥ 6.0 all'età di 40 anni o (c) entra nella fase secondariamente progressiva entro 3 anni dall'esordio di malattia.
SM con esordio aggressivo	Paziente che presenta: (a) ≥ 2 ricadute nel primo anno dall'esordio di malattia e ≥ 2 lesioni captanti gadolinio alla risonanza magnetica encefalica o (b) una ricaduta entro un anno dall'esordio di malattia che determina un EDSS confermato ≥ 3.0 e ≥ 2 lesioni captanti gadolinio alla risonanza magnetica encefalica.
SM aggressiva	Sclerosi multipla remittente caratterizzata da: a) EDSS = 4.0 entro 5 anni dall'esordio di malattia, (b) ricadute multiple (≥ 2) con incompleto recupero nell'anno precedente, (c) ≥ 2 risonanze magnetiche encefaliche con attività radiologica di malattia, nessuna risposta alle terapie modificanti il decorso di malattia per un anno.
SM altamente attiva	Mancata risposta alla terapia convenzionale e ≥ 1 ricaduta severa con incompleto recupero e ≥ 1 lesione captante gadolinio ≥ 3 mm di diametro alla risonanza magnetica encefalica o accumulo di ≥ 0.3 lesioni per mese nell'arco di 12-24 mesi.
SM aggressiva	Paziente che raggiunge un EDSS = 6.0 entro 10 anni dall'esordio di malattia.

Purtroppo, di solito questi pazienti non vengono arruolati nei *trial* clinici, sia perché non rappresentano forme convenzionali di SM, sia perché necessitano di scelte terapeutiche molto rapide ed efficaci per cui la randomizzazione richiesta dai *trial* clinici non è eticamente accettabile. Di conseguenza, esistono pochissimi dati controllati sull'efficacia delle terapie approvate nelle forme aggressive di SM, i quali necessitano di un rapidissimo effetto terapeutico e una sostenuta azione immunosoppressiva. In questi pazienti infatti, l'espressione "Time Is Brain" è più che mai appropriata, poiché in poche settimane si può sviluppare una disabilità neurologica severa e permanente.

Il trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche (AHSCT dall'inglese *autologous haematopoietic stem cell transplantation*) è stato utilizzato per colmare il "gap" terapeutico per il trattamento delle forme aggressive di SM. L'intensa immunosoppressione ottenuta con AHSCT e la possibilità di indurre un profondo rinnovamento del sistema immunitario rappresentano i due aspetti cardine che hanno portato all'applicazione sperimentale di questa procedura nelle gravi malattie autoimmuni. Ad oggi più di 2000 pazienti con SM sono stati sottoposti ad AHSCT in tutto il mondo e diversi *trial* clinici randomizzati di fase II e III sono in corso per valutarne l'efficacia rispetto ai DMTs disponibili.

Metodologia e eventi avversi

AHSCT è una procedura complessa, composta da diverse fasi che richiedono una stretta collaborazione tra diverse specialità medico-sanitarie⁽²⁾ (Figura 1). Il primo passaggio consiste nella mobilizzazione delle cellule staminali ematopoietiche dal midollo osseo al sangue periferico attraverso l'uso di fattori di crescita granulocitari e ciclofosfamide ad alto dosaggio (2-4 g/m²). La ciclofosfamide viene utilizzata per ottenere un primo controllo anti-infiammatorio di malattia (l'utilizzo di fattori di crescita granulocitari aumenta infatti il rischio di esacerbazioni di SM) e per ridurre il rischio di raccogliere involontariamente cloni autoimmuni ad elevata replicazione cellulare. Le cellule staminali CD34+ vengono raccolte tramite leucoferesi e criopreservate. Il condizionamento viene effettuato a distanza di circa 30-60 giorni, in regime ospedaliero. Possono essere applicati differenti protocolli chemioterapici, che vengono classificati a seconda del loro potenziale linfo- e mielo-ablativo e dei loro effetti collaterali (condizionamenti a bassa, intermedia ed alta intensità). I principali regimi di condizionamento prevedono l'utilizzo ulteriore di ciclofosfamide (protocolli a bassa intensità), di carmustina/citosina-arabinoside/etoposide/melphalan (BEAM) o loro derivati (protocolli ad intensità intermedia) o di ciclofosfamide associata a



busulfano ed irradiazione *total body* (protocolli ad alta intensità). Tutti i farmaci utilizzati in questi protocolli sono caratterizzati da una buona capacità di attraversare la barriera emato-encefalica, agendo quindi localmente a livello del SNC. Comune nei protocolli AHSCT per la SM è l'utilizzo anche di siero anti-timocitico, che riduce il rischio che timociti autoreattivi vengano reinfusi e sopravvivano al trapianto. Le cellule staminali vengono poi re-infuse per supportare la funzionalità midollare gravemente compromessa dalla chemioterapia. La fase di aplasia midollare, di durata variabile a seconda del regime di condizionamento adottato e delle caratteristiche del paziente, rappresenta la fase più critica di AHSCT, durante la quale il paziente spesso richiede supporto trasfusionale ed è ad alto rischio di avere complicanze infettive e tossico-metaboliche. Il profilo di sicurezza di AHSCT e il rischio di mortalità correlata a trapianto rappresentano l'ostacolo principale alla diffusione della procedura nell'ambito della SM. A differenza delle patologie onco-ematologiche, il rischio di mortalità legato a SM è relativamente basso e il profilo di sicurezza di AHSCT per la SM deve essere dunque attentamente valutato. Nell'ultimo decennio, la miglior selezione dei pazienti e il raffinamento delle cure ematologiche hanno portato ad una drastica riduzione della mortalità correlata alla procedura⁽³⁾ che attualmente, secondo le

Fig.1 - AHSCT: la procedura
Adattata da Mancardi G.
et al. *Intense Immunosuppression Followed by Autologous Haematopoietic Stem Cell Transplantation as a Therapeutic Strategy in Aggressive Multiple Sclerosis*. *Mult. Scler. J.* 245–255 (2018).

stime dei registri internazionali e degli studi pubblicati in letteratura, è compresa tra lo 0,1-0,3%. La scelta del regime di condizionamento sembra giocare un ruolo importante nel determinare il profilo di sicurezza di AHSCT. Regimi a bassa intensità, esclusivamente linfoablativi, sembrano essere associati a complicanze più lievi, mentre regimi ad alta intensità, quali quelli contenenti busulfano, sono gravati da un numero maggiore di complicanze infettive e tossico-metaboliche e di conseguenza una più alta mortalità. Tuttavia, i dati differiscono a seconda dei diversi centri suggerendo che altri fattori (per esempio i dosaggi di cortisone utilizzati durante la procedura per la prevenzione della malattia da siero, la gestione del bilancio idrico, la frequenza dei monitoraggi per le riattivazioni virali ecc.) contribuiscono a determinare il profilo di sicurezza della procedura. È quindi evidente l'importanza di effettuare le procedure di AHSCT esclusivamente in centri ematologici accreditati con esperienza nella gestione del trapianto di midollo autologo ed allogenico.

Efficacia clinica

Le prime sperimentazioni di AHSCT nella SM risalgono alla fine del 1990, e da allora numerosi studi clinici sono stati condotti in tutto il mondo⁽⁴⁾. Attualmente diversi *trial* randomizzati controllati di fase II e III sono in corso per valutare l'efficacia di AHSCT rispetto ai recenti farmaci approvati. In tutte le casistiche osservazionali pubblicate ad oggi, che includono diversi regimi chemioterapici e popolazioni eterogenee di pazienti SM, l'AHSCT permette di ottenere un controllo completo di malattia in una percentuale di pazienti compresa tra il 70 e il 90% (assenza di ricadute cliniche, di attività radiologica di malattia e di progressione della disabilità neurologica). Si tratta di percentuali elevatissime, soprattutto se si considera che sono pazienti con forma aggressiva di malattia. Sono stati pubblicati due studi controllati randomizzati sull'uso di AHSCT nella SM^(5,6) ed entrambi hanno concluso che AHSCT è superiore alle terapie di controllo (mitoxantrone, natalizumab, dimetil-fumarato, fingolimod, interferone beta e glatiramer acetato) sia in termini di disabilità clinica, sia in termini di attività radiologica di malattia. Non sono ad oggi disponibili dati randomizzati di confronto tra le recenti terapie biologiche ad alta efficacia e AHSCT, ma recenti studi retrospettivi hanno evidenziato come AHSCT sembri più efficace di alemtuzumab nel prevenire nuove ricadute e la comparsa di attività radiologica di malattia⁽⁷⁾. Le evidenze accumulate negli ultimi 20 anni hanno indotto la società ematologica europea ed americana ad esprimersi in favore a AHSCT come trattamento "standard of care" per le forme aggressive di SM^(8,9). Anche la società neurologica america-

na ha pubblicato recentemente le proprie raccomandazioni⁽¹⁰⁾, e quelle della società europea per lo studio e la cura della sclerosi multipla sono in fase di revisione.

La tipologia di pazienti con SM avviati a trattamento con AHSCT è progressivamente cambiato nel corso degli anni. Nelle prime sperimentazioni degli anni 1990-2000 venivano trattati pazienti con forme aggressive di SM che avevano fallito plurime linee terapeutiche e che spesso erano in fase progressiva da diversi anni. AHSCT era visto come ultimo tentativo terapeutico all'interno di una strategia di "escalation" e veniva quindi spesso utilizzato in fase molto avanzate. Nel decennio successivo, in seguito ad una migliore caratterizzazione clinica-radiologica dei fenotipi di SM e ad una migliore comprensione della fisiopatologia della malattia, sono stati sottoposti ad AHSCT pazienti più giovani, con minore durata di malattia e ridotta disabilità. Diversi studi, ricavati da registri internazionali o da singole casistiche nazionali, hanno mostrato che il fenotipo a ricadute-remissioni, una più giovane età, un minor numero di fallimenti terapeutici e la presenza di attività infiammatoria (in termini di ricadute o lesioni alla risonanza), rappresentano dei predittori favorevoli di risposta ad AHSCT^(11,12). La finestra terapeutica ottimale per AHSCT nella SM si colloca quindi nelle prime fasi della storia di malattia, quando il potenziale immunosoppressivo di AHSCT è massimo. Inoltre, sottoporre ad AHSCT pazienti più giovani e con minore disabilità e comorbidità aumenta moltissimo il profilo di sicurezza della procedura. A conferma della profonda efficacia di AHSCT, è stato recentemente dimostrato che se pazienti con esordio estremamente aggressivo di malattia ricevono l'AHSCT come prima terapia si ottengono tassi di risposta eccellenti, senza alcun segno di malattia residua nei decenni successivi⁽¹³⁾. È quindi necessario indirizzare precocemente ad AHSCT i pazienti con SM aggressiva, al fine di massimizzare le potenzialità terapeutiche dalla procedura. Numerose ricerche hanno riportato le caratteristiche cliniche, demografiche e radiologiche associate ad un'evoluzione aggressiva di SM, per cui è oggi possibile, fin dall'esordio della malattia e nei primi anni di evoluzione, identificare i pazienti a rischio di forme aggressive di SM e monitorarli attentamente al fine di indirizzarli ad AHSCT qualora necessario.

Dati immunologici

Il razionale immunologico di AHSCT si basa su due meccanismi d'azione:

- 1) la rapida eliminazione dei cloni cellulari auto-reattivi responsabili della tumultuosa attività infiammatoria e
- 2) i processi di immunoricostituzione tardiva.

Questi due meccanismi d'azione, sinergici nel loro effetto terapeutico, spiegano la rapidità d'azione di AHSCT e la lunga durata della risposta terapeutica. I chemioterapici che vengono utilizzati durante AHSCT hanno un'azione ad ampio spettro sul sistema immunitario e presentano il vantaggio teorico, rispetto all'azione mirata dei nuovi anticorpi monoclonali, di colpire tutte le popolazioni linfocitarie (e in caso di condizionamenti più intensi anche le cellule monocitarie di derivazione mieloide), compresi le cellule memoria parzialmente quiescenti residenti all'interno del SNC. Le cellule memoria, che per le loro caratteristiche biologiche sono resistenti alla maggior parte delle terapie approvate, sembrano giocare un ruolo di primo piano nella cronicizzazione delle malattie autoimmuni e nella loro farmaco-resistenza. Se l'intensa immunosoppressione iniziale garantisce un rapido controllo di malattia, l'effetto a lungo termine di AHSCT, che in alcune casistiche supera i 10 anni si basa su un profondo e duraturo rinnovamento del sistema immunitario. Numerosi studi⁴ hanno evidenziato che in seguito ad AHSCT il repertorio linfocitario va incontro a significative modificazioni, tra cui la generazione di un nuovo repertorio recettoriale delle cellule T, la riduzione dell'attività B cellulare a livello liquorale, la diminuzione delle sottopopolazioni a fenotipo altamente pro-infiammatorio ed il consensuale aumento delle popolazioni a fenotipo regolatorio.

Bibliografia

1. Iacobaeus, E. et al. Aggressive multiple sclerosis (1): Towards a definition of the phenotype. *Mult. Scler. J.* 1-14 (2020). doi:10.1177/1352458520925369
2. Mancardi, G et al. Intense Immunosuppression Followed by Autologous Haematopoietic Stem Cell Transplantation as a Therapeutic Strategy in Aggressive Multiple Sclerosis. *Mult. Scler. J.* 245-255 (2018)
3. Sormani, M. P. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: A meta-analysis. *Neurology* 88, 2115-2122 (2017).
4. Muraro, P. A. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis. *Nat. Rev. Neurol.* 13, 391-405 (2017).
5. Burt, R. K. et al. Effect of Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Continued Disease-Modifying Therapy on Disease Progression in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Jama* 321, 165 (2019).
6. Mancardi, G. L. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: A phase II trial. *Neurology* 84, 981-988 (2015).
7. Boffa, G. et al. Aggressive multiple sclerosis: a single-centre, real-world treatment experience with autologous haematopoietic stem cell transplantation and alemtuzumab. *Eur. J. Neurol.* 27, 2047-2055 (2020).
8. Sharrack, B. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation and other cellular therapy in multiple sclerosis and immune-mediated neurological diseases: updated guidelines and recommendations from the EBMT Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Acc. Bone Marrow Transplant. 55, 283-306 (2020).
9. Cohen, J. A. et al. Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Treatment-Refractory Relapsing Multiple Sclerosis: Position Statement from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 25, 845-854 (2019).
10. Miller, A. E. et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* (2020). doi:10.1001/jamaneurol.2020.4025
11. Boffa, G. et al. Long-term Clinical Outcomes of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Multiple Sclerosis. *Neurology* 96, e1215-e1226 (2021).
12. Muraro, P. A. et al. Long-term Outcomes After Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 74, 459 (2017).
13. Das, J. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation as a first-line disease-modifying therapy in patients with 'aggressive' multiple sclerosis. *Mult. Scler. J.* 27, 1198-1204 (2021).

Conclusioni

Le forme aggressive di SM rappresentano circa il 5-10% dei casi di SM e si associano al rapido sviluppo di disabilità neurologica severa e permanente spesso non responsiva o incompletamente controllata dai DMTs attualmente approvati. Inoltre, la comunità neurologica non ha ancora a disposizione dati controllati sufficienti per aiutare nella scelta della migliore strategia terapeutica per questi pazienti.

Il trattamento con AHSCT ha ormai una consolidata storia scientifica e clinica nella SM aggressiva e i risultati dei trial clinici in corso in diversi Paesi tra cui l'Italia permetteranno di stabilire il corretto posizionamento dell'AHSCT nell'algoritmo terapeutico dei pazienti con SM.

Ci sono diverse domande ancora senza risposta come per esempio se il trattamento con AHSCT sia efficace nei pazienti con forme progressive o con forme pediatriche di SM; o identificare quali chemioterapici siano associati al miglior profilo rischio/beneficio. Le ricerche in corso per rispondere a queste domande permetteranno non solo di utilizzare in maniera sempre più efficace AHSCT, ma aiuteranno anche a comprendere meglio la fisiopatologia della SM aggressiva e facilitare l'eventuale sviluppo di nuove terapie.