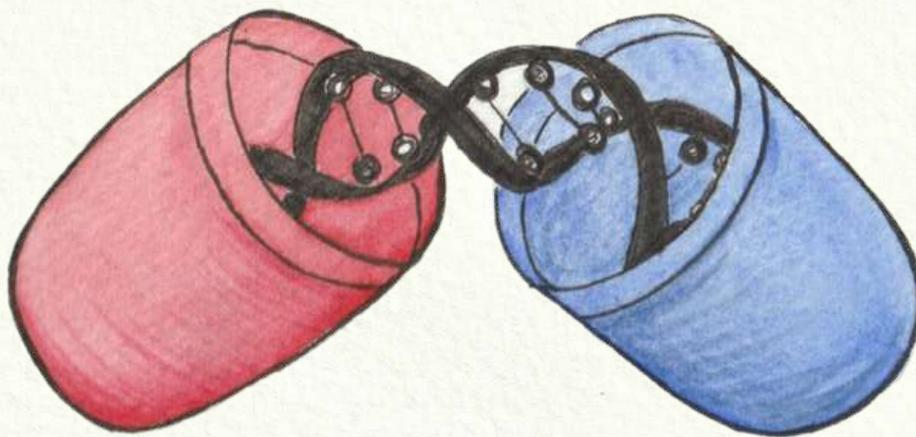


PUNTATA 2

TERAPIA GENICA: UN VIAGGIO LUNGO 50 ANNI



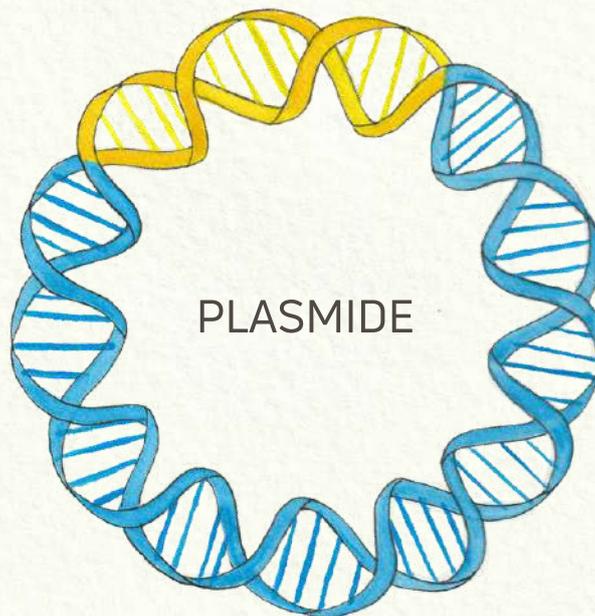
Tra le diverse terapie avanzate e di precisione, la terapia genica è una delle prime ad essere state ideate.

L'obiettivo è trattare una patologia mirando direttamente alle sue basi genetiche: un approccio rivoluzionario in grado di ribaltare totalmente il concetto stesso di terapia.



L'INGEGNERIA GENETICA

Il DNA ricombinante è una tecnologia nata negli anni '70 grazie alla quale è possibile isolare, tagliare e combinare brevi sequenze di DNA per poi trasferirle in cellule fatte crescere in laboratorio. Questo DNA creato *ad hoc* – che è spesso una piccola molecola circolare chiamata plasmide – dà le istruzioni alle cellule per produrre determinate proteine.



Nel 1972, il premio Nobel Paul Berg riuscì a combinare il DNA del batterio *Escherichia coli* con quello di un virus di scimmia, creando la prima molecola di DNA composta da sequenze di organismi diversi, chiamata anche "DNA ibrido". La tecnologia del DNA ricombinante ha sancito la nascita di un settore di ricerca nuovo, basato sulla manipolazione del codice genetico, che nel giro di alcuni decenni ha consegnato al mondo la terapia genica.

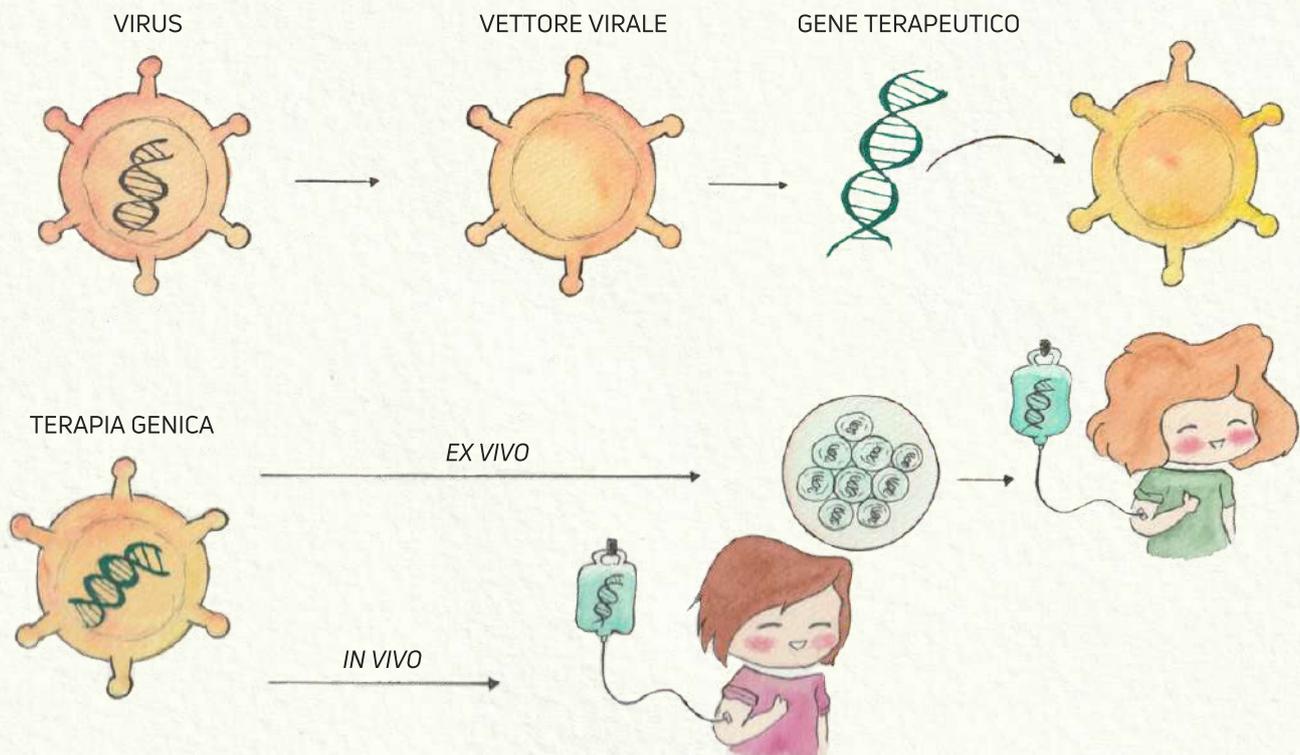
DAVID VETTER: LA STORIA DEL BAMBINO BOLLA



Le prime sperimentazioni della terapia genica furono rivolte a rare e gravi malattie del sistema immunitario come le immunodeficienze combinate. David Vetter, affetto da una di queste immunodeficienze, è passato alla storia come il primo "bambino bolla": trascorse tutta la sua vita all'interno di una bolla di plastica, isolato dal mondo e, soprattutto, dai più comuni virus e batteri. Per lui, una banale infezione avrebbe potuto rappresentare una minaccia mortale. David è morto a 12 anni, a seguito di un tentativo di trapianto di midollo osseo, e la sua storia è divenuta il simbolo di tutti quei malati ai quali la medicina per lungo tempo non ha potuto dare una soluzione. Storia che è arrivata anche al grande pubblico grazie al film "The boy in the plastic bubble", interpretato da un giovane John Travolta.



COME FUNZIONA LA TERAPIA GENICA?



La terapia genica si basa sul concetto di "cavallo di Troia": gli scienziati usano dei vettori per introdurre nelle cellule del paziente le informazioni utili per correggere il difetto genetico. Questi vettori sono generalmente dei virus svuotati del loro contenuto genomico e resi innocui. La procedura può essere realizzata in due modi: nel caso della terapia genica *ex vivo* le cellule vengono prelevate dal paziente, modificate geneticamente in laboratorio e poi reinfuse nel corpo del paziente; nel caso della terapia genica *in vivo*, invece, il gene terapeutico viene somministrato direttamente nell'organismo del paziente, ad esempio tramite una infusione endovena. In entrambi i casi, si tratta di una terapia "one shot", ovvero somministrata una volta sola.

JESSE GELSINGER



Negli anni '90 la ricerca clinica nell'ambito della terapia genica comincia a decollare e per la prima volta si intravede uno spiraglio di speranza per gravi malattie considerate incurabili. Purtroppo, nel 1999 arriva una battuta di arresto: Jesse Gelsinger - un ragazzo affetto da una rara malattia che colpisce il fegato (deficit di ornitina transcarbamilasi) - muore durante uno studio clinico. Diversi trial clinici vengono interrotti e l'intero settore della ricerca sulla terapia genica rallenta. Riesce a ripartire a pieno regime solo una decina di anni dopo con un quadro di regole più rigide, soprattutto nel campo delle sperimentazioni cliniche.

L'ECCELLENZA ITALIANA

L'Italia è considerata la culla della terapia genica: la prima terapia *ex vivo* autorizzata al mondo è stata ideata all'Istituto San Raffaele-Telethon per la Terapia Genica di Milano, grazie al contributo di Luigi Naldini e Alessandro Aiuti, e dal 2016 è una terapia salvavita per i bambini affetti da ADA-SCID (una rara e grave immunodeficienza combinata simile a quella che aveva colpito David Vetter). Un'altra ricerca pionieristica "made in Italy" è quella guidata da Michele De Luca dell'Università di Modena e Reggio Emilia per la messa a punto di una terapia genica per una forma di epidermolisi bollosa, rara e devastante malattia che colpisce la pelle. Sul fronte delle CAR-T, l'ultima frontiera della terapia genica per combattere i tumori, Franco Locatelli dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma è un nome di fama mondiale.



FRANCO LOCATELLI



MICHELE DE LUCA

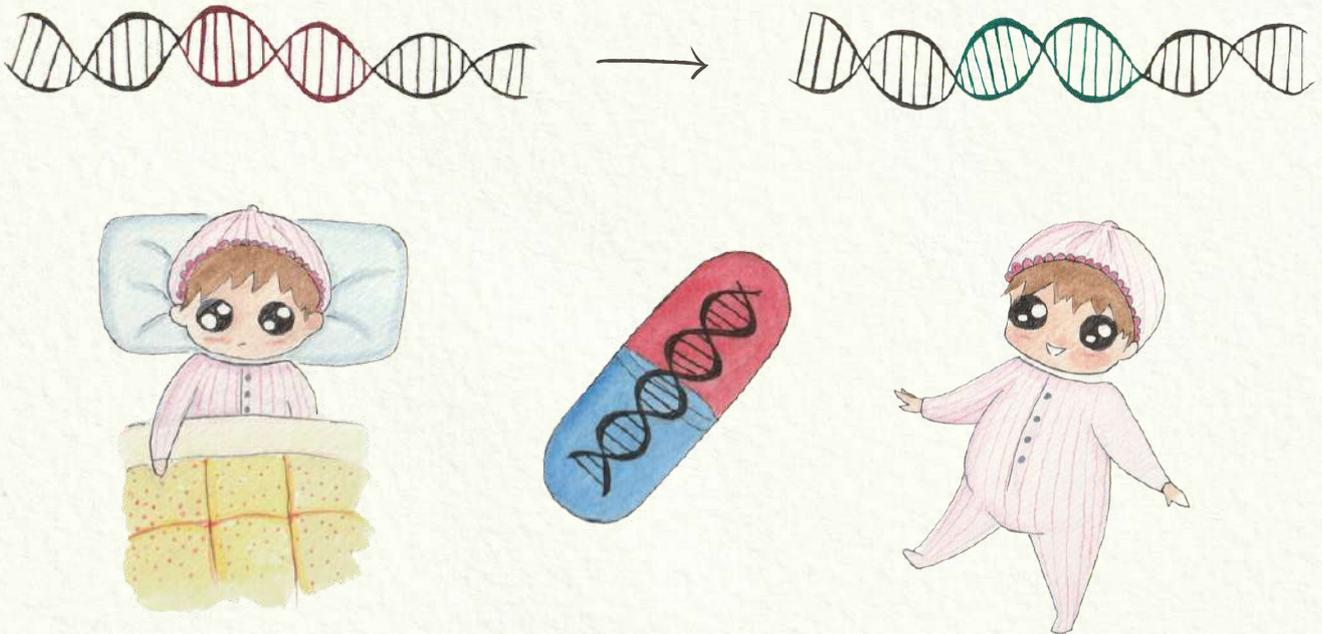


LUIGI NALDINI



ALESSANDRO AIUTI

L'ATROFIA MUSCOLARE SPINALE

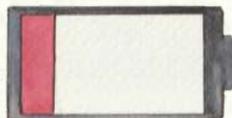


Un recente e straordinario successo della terapia genica è quello ottenuto contro l'atrofia muscolare spinale (SMA), una malattia genetica neuromuscolare che si può manifestare sin dalla nascita. Il difetto genetico causa una perdita rapida e irreversibile dei motoneuroni, compromettendo diverse funzionalità muscolari (movimento, nutrizione, respirazione). La prima terapia genica per la SMA è stata autorizzata nel 2020 in Europa e nel 2021 in Italia. Una terapia che sta radicalmente rivoluzionando la storia naturale di questa grave patologia.

LA BETA-TALASSEMIA



20%

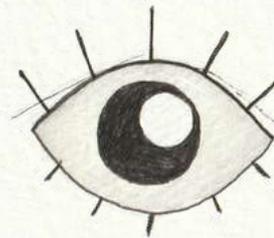
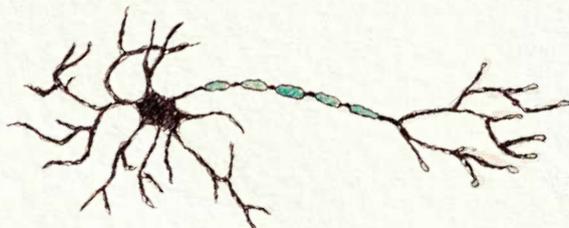


100%



Un'altra importante patologia per cui è stata messa a punto una strategia di terapia genica è la beta-talassemia. Questa patologia è causata da una mutazione che colpisce un gene responsabile della corretta sintesi dell'emoglobina: ne consegue una grave carenza di emoglobina e un difetto nel trasporto dell'ossigeno nel sangue. La terapia genica permette alle persone colpite da questa mutazione di non essere più dipendenti dalle trasfusioni di sangue di routine, migliorando la situazione dal punto di vista della salute ma anche della qualità della vita.

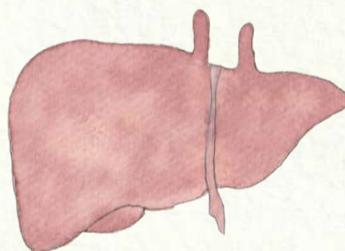
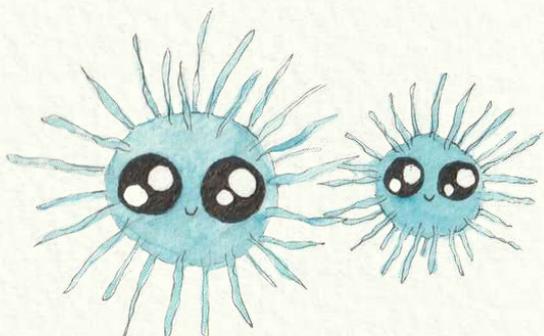
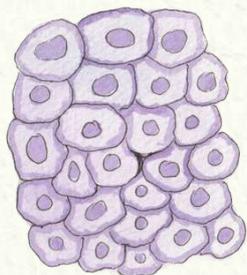
LA RICERCA VA AVANTI



Con i progressi della ricerca, sono sempre più numerose le malattie che stanno entrando nel mirino della terapia genica. Per alcune di queste una terapia genica è già disponibile per i pazienti: ne sono un esempio una forma di distrofia retinica ereditaria o la leucodistrofia metacromatica.



Per tante altre, che includono la distrofia muscolare di Duchenne, la fibrosi cistica, la sindrome di Wiskott-Aldrich (caratterizzata da deficit del sistema immunitario), varie malattie genetiche che colpiscono il metabolismo ecc... la ricerca va avanti a ritmo sostenuto.



QUANTE SONO LE TERAPIE GENICHE AUTORIZZATE?

5 TERAPIE GENICHE APPROVATE



11 TERAPIE GENICHE APPROVATE



A settembre 2021 le terapie avanzate autorizzate per l'Immissione in Commercio in Europa sono arrivate a quota 14. Di queste, ben 11 sono terapie geniche di cui 9 quelle approvate solo negli ultimi 3 anni. Numeri che mostrano come questo settore stia velocemente cambiando il panorama della medicina. In Italia le terapie geniche approvate dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) sono 5 e, come negli altri Paesi, siamo di fronte ad un trend in costante aumento.

testi a cura di
Francesca Ceradini
Rachele Mazzaracca
Enrico Orzes

illustrazioni a cura di
Matilda Mazzaracca

tratto da RESHAPE, il podcast di  OSSERVATORIO
TERAPIE
AVANZATE



realizzato con il contributo non condizionante di

Celgene |  Bristol Myers Squibb™
Company

 NOVARTIS

 Orchard
therapeutics

 Pfizer

 PTC
THERAPEUTICS

 Roche

 SANOFI GENZYME