Le terapie avanzate nella cura delle malattie rare

Alessandro Aiuti

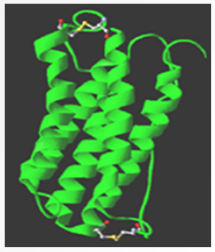
Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero,OPBG, Università di Roma Tor Vergata

Istituto San Raffaele Telethon per la Terapia Genica

Le terapie avanzate per le malattie rare

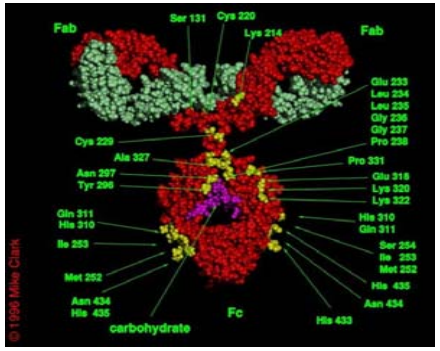


Aspirine



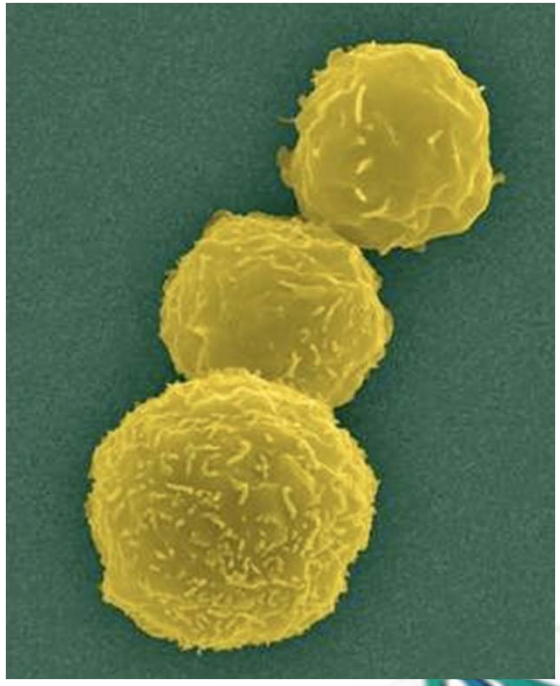
Interferon-α

Biodrugs

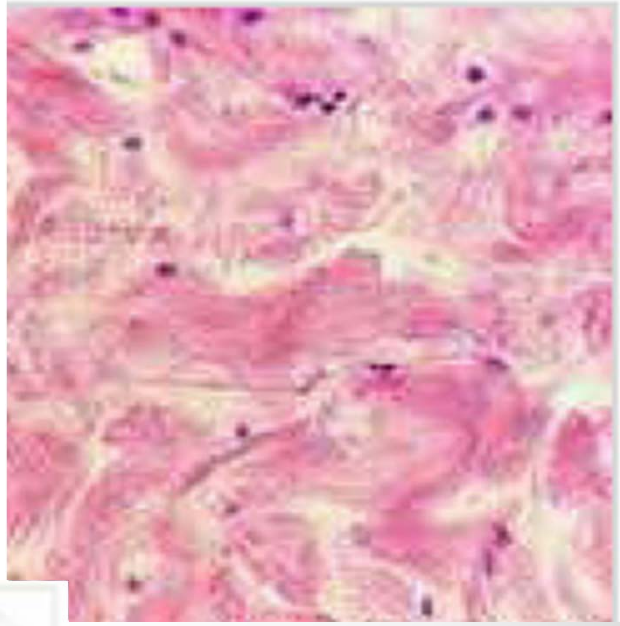


Antibody (IgG)

Advanced Therapies



Stem cell



Connective tissue



Gene Therapy

Farmaci “orfani” per terapia genica in corso di sviluppo in Europa

Ex vivo

Sistema ematopoietico

- SCID-X1
- ADA-SCID
- Sindrome di Wiskott-Aldrich
- Beta-talassemia
- Malattia granulomatosa

SNC e SNP

- Leucodistrofia Metacromatica
- Adrenoleucodistrofia

In vivo

Muscolo

- Distrofia di Duchenne
- Alfa-Sarcoglicanopatia
- Gamma-Sarcoglicanopatia

Vari organi

- Deficit di lipoproteina lipasi
- M. Di Pompe
- Mucopolisaccaridosi I, III, VI

Sangue

- Emofilia

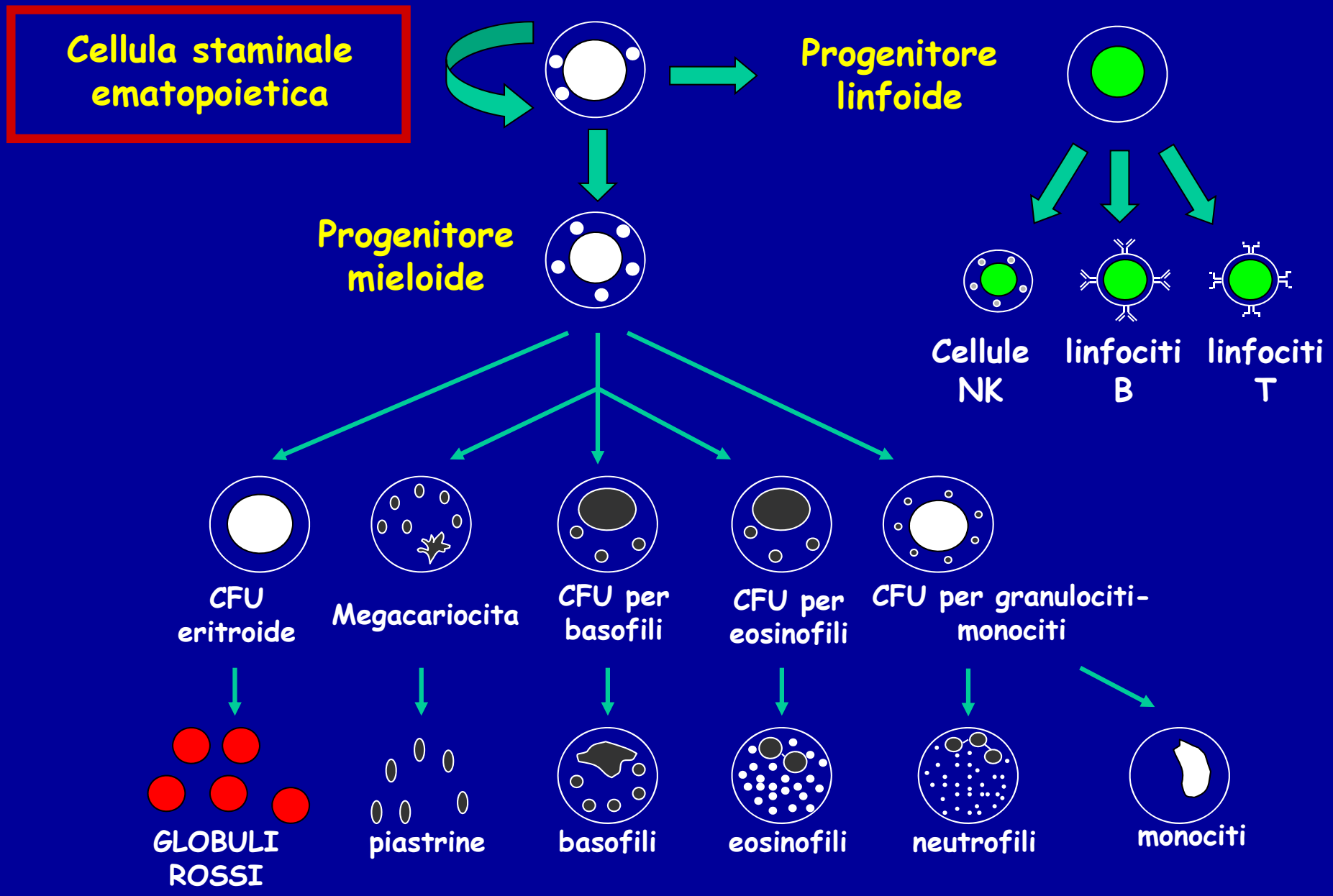
Occhio

- Retinite pigmentosa
- Amaurosi di Leber
- M. Di Stargadt

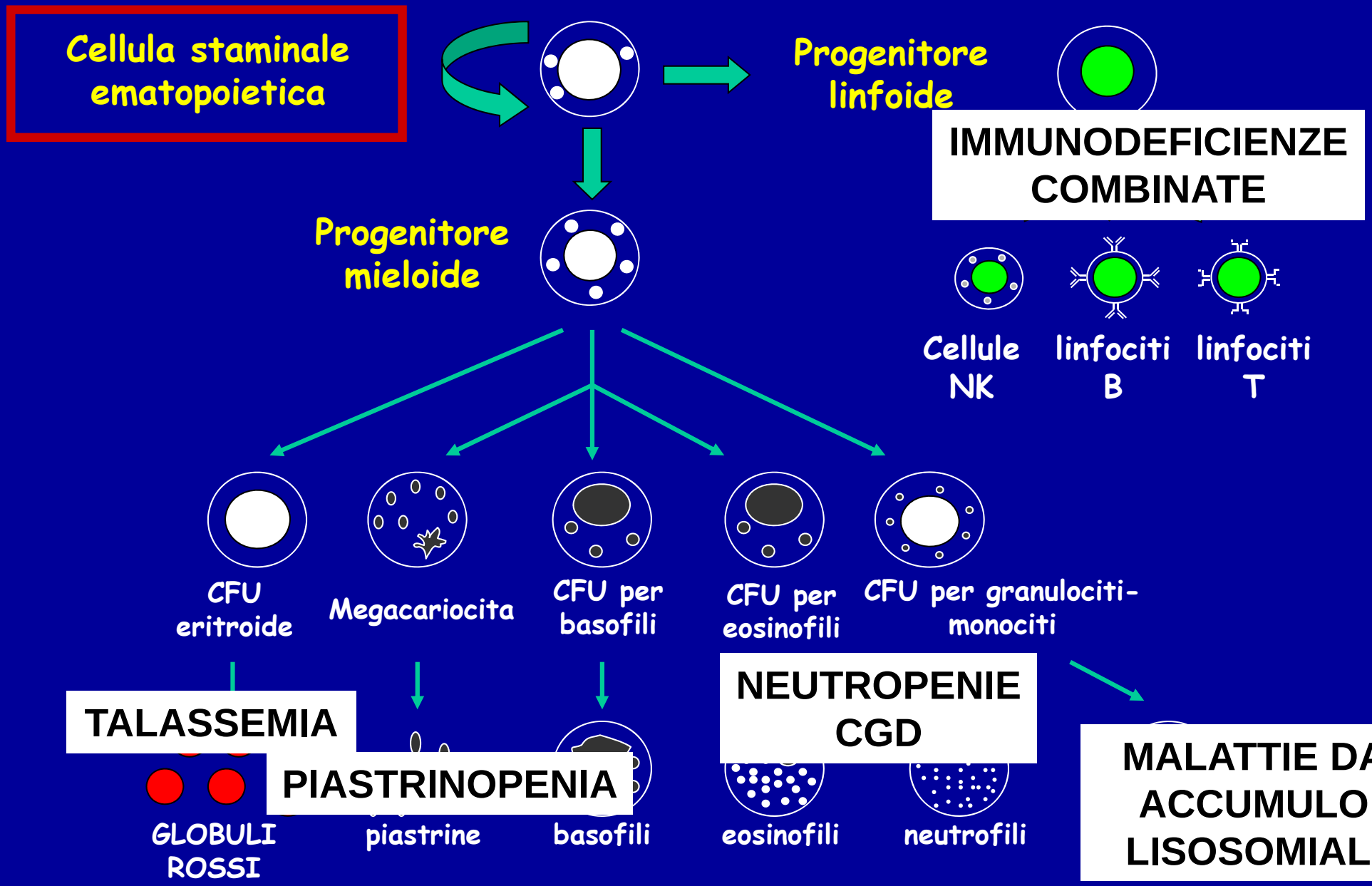
Pelle

- Epidermolisi bullosa

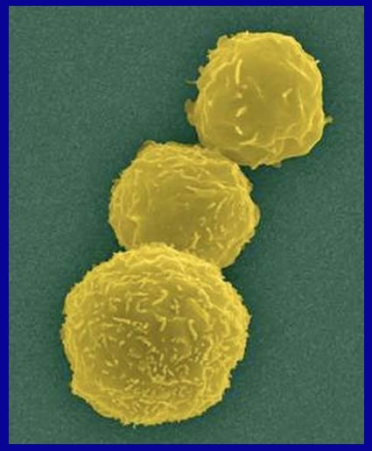
LE MALATTIE EMATOPOIETICHE GENETICHE



LE MALATTIE EMATOPOIETICHE GENETICHE



Terapia genica:
l'approccio con cellule staminali ematopoietiche



Vantaggi potenziali rispetto al trapianto allogenico:
procedura autologa, no GVHD, ridotta tossicità

Le immunodeficienze primitive

- Malattie ereditarie rare
- Difetti di geni importanti per il funzionamento del sistema immunitario
- Assenza o malfunzionamento dei globuli bianchi che ci difendono dalle infezioni
- Infezioni gravi e ripetute, da virus, funghi e batteri, specie opportunisti
- Gravi conseguenze sulla crescita



Trasferimento genico in cellule staminali ematopoietiche per la terapia delle malattie genetiche del sangue



Raccolta midollo

Chemioterapia



Day -4: Isolamento cellule staminali

Day 0: Infusione

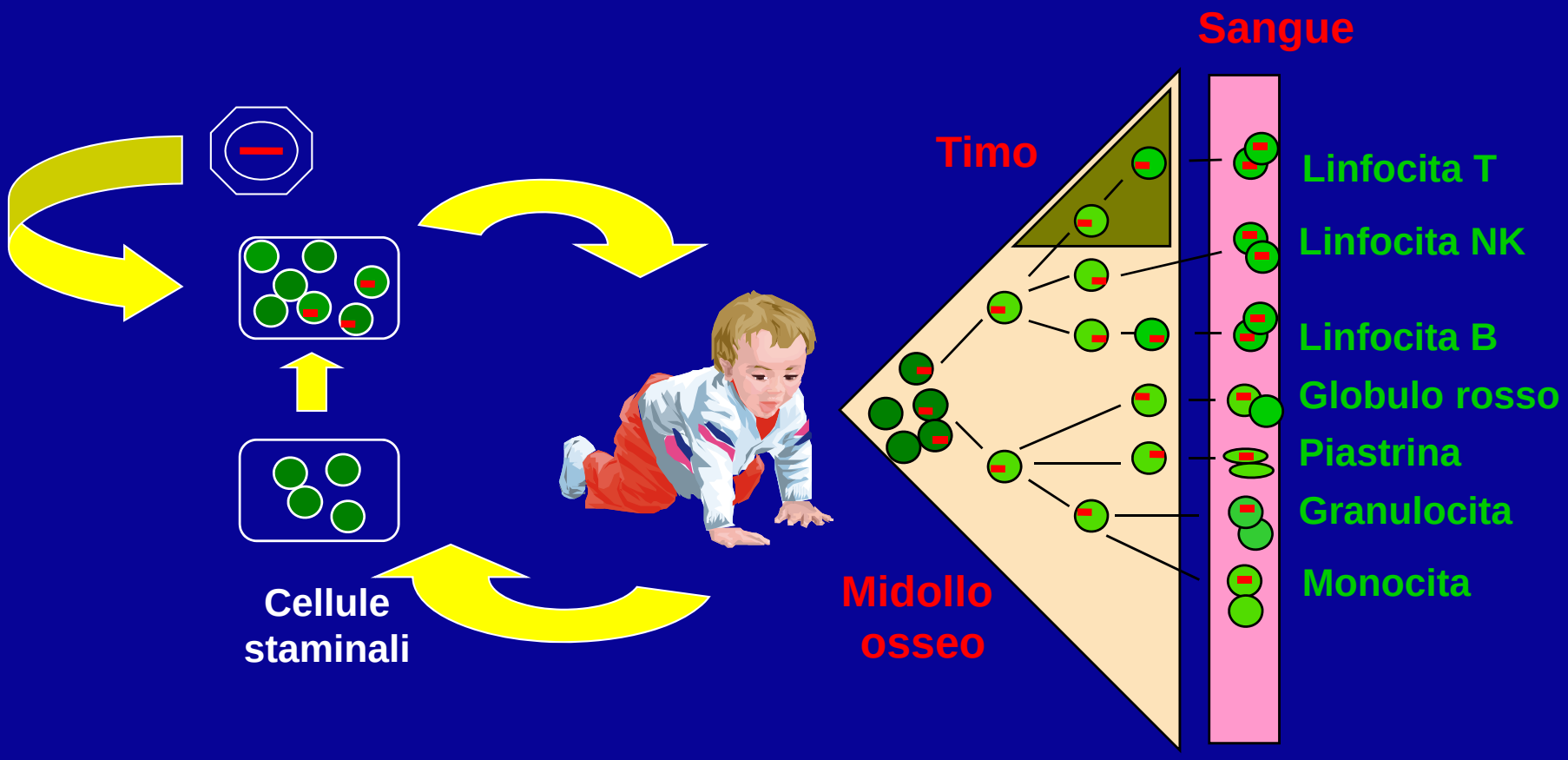


Days -3 to -1:
Trasferimento del Gene sano



Day-4: Crescita in laboratorio

Presenza del gene corretto in tutte le cellule del sangue originate dalle cellule staminali ematopoietiche



I successi della terapia genica con cellule staminali ematopoietiche

- ADA-SCID: 18 bambini trattati, tutti vivi con follow up da 2 a 13 anni
- Correzione del difetto immunologico e metabolico
- 15 non hanno necessitato di terapia enzimatica o trapianto
- I bambini vanno a scuola, fanno una vita normale



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 JANUARY 29, 2009 VOL. 360 NO. 5

Gene Therapy for Immunodeficiency Due to Adenosine Deaminase Deficiency

Alessandro Aiuti, M.D., Ph.D., Federica Cattaneo, M.D., Stefania Galimberti, Ph.D., Ulrike Benninghoff, M.D., Barbara Cassani, Ph.D., Luciano Callegaro, R.N., Samantha Scaramuzza, Ph.D., Grazia Andolfi, Massimiliano Mirolo, B.Sc., Immacolata Brigida, B.Sc., Antonella Tabucchi, Ph.D., Filippo Carlucci, Ph.D., Martha Eibl, M.D., Memet Aker, M.D., Shimon Slavin, M.D., Hamoud Al-Mousa, M.D., Abdulaziz Al Ghonaium, M.D., Alina Ferster, M.D., Andrea Duppenthaler, M.D., Luigi Notarangelo, M.D., Uwe Wintergerst, M.D., Rebecca H. Buckley, M.D., Marco Bregni, M.D., Sarah Marktel, M.D., Maria Grazia Valsecchi, Ph.D., Paolo Rossi, M.D., Fabio Ciceri, M.D., Roberto Miniero, M.D., Claudio Bordignon, M.D., and Maria-Grazia Roncarolo, M.D.

I successi della terapia genica con cellule staminali ematopoietiche

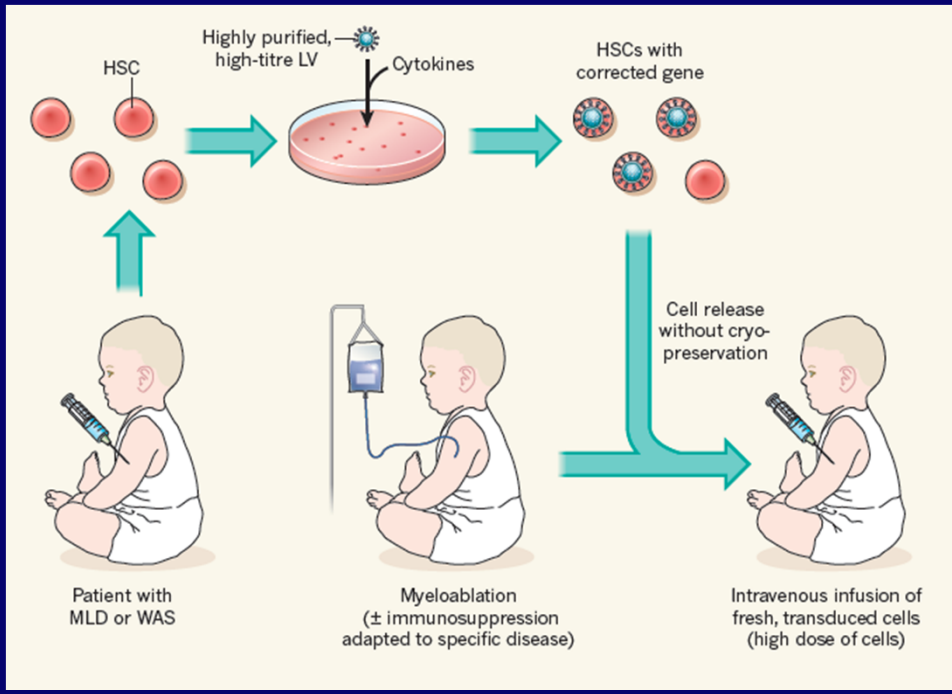
- Per due altre malattie (Sindrome di Wiskott-Aldrich e Leucodistrofia Metacromatica) risultati iniziali su 6 bambini mostrano correzione del difetto di base e miglioramento clinico. (Aiuti et al, Science 2013; Biffi et al. Science 2013)

Lentiviral Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy in Patients with Wiskott-Aldrich Syndrome

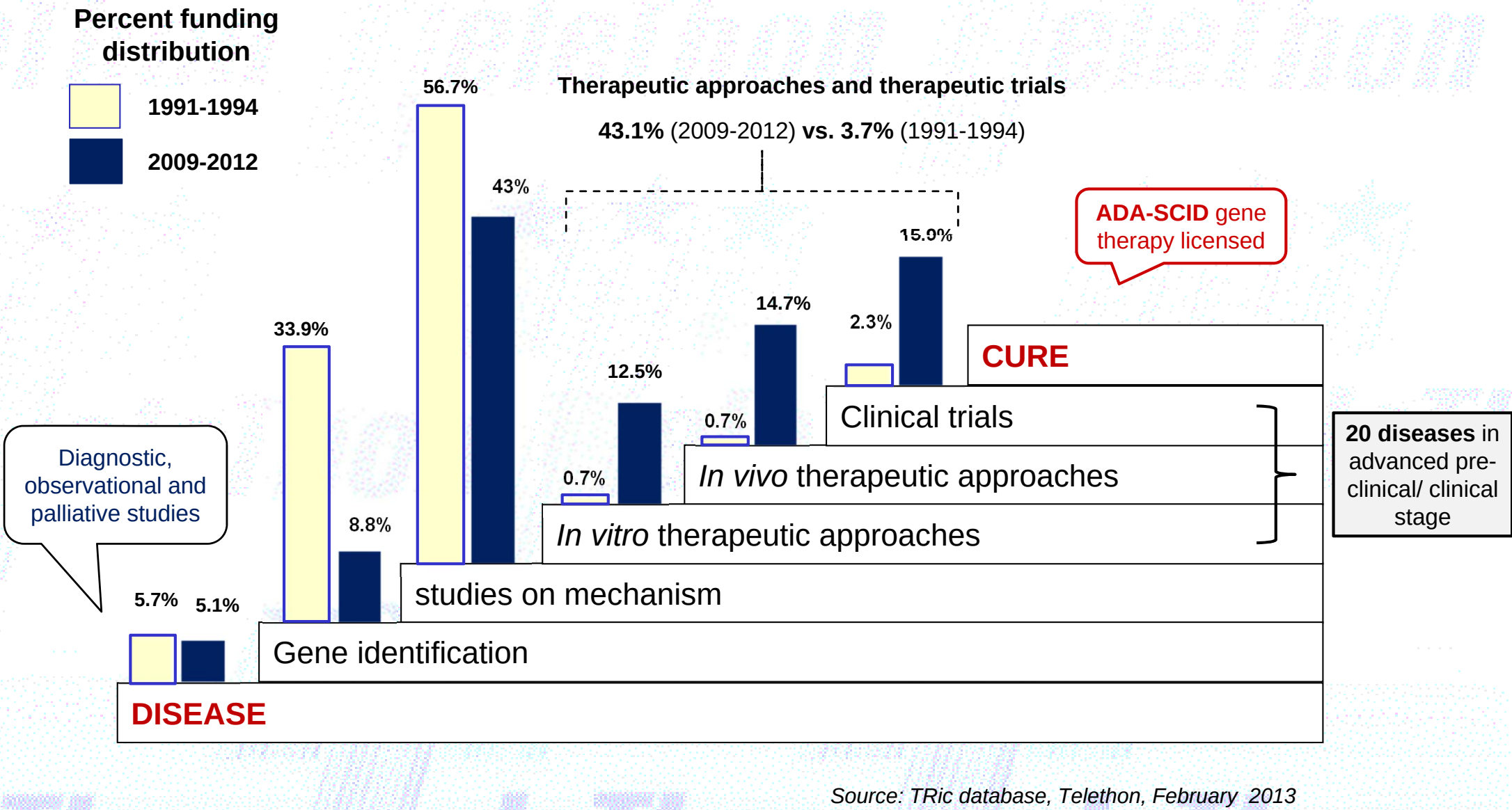
Alessandro Aiuti,* Luca Biasco, Samantha Scaramuzza, Francesca Ferrua, Maria Pia Cicalese, Cristina Baricordi, Francesca Dionisio, Andrea Calabria, Stefania Giannelli, Maria Carmina Castiello, Marita Bosticardo, Costanza Evangelio, Andrea Assanelli, Miriam Casiraghi, Sara Di Nunzio, Luciano Callegaro, Claudia Benati, Paolo Rizzardi, Danilo Pellin, Clelia Di Serio, Manfred Schmidt, Christof Von Kalle, Jason Gardner, Nalini Mehta, Victor Neduva, David J. Dow, Anne Galy, Roberto Miniero, Andrea Finocchi, Ayse Metin, Pinaki P. Banerjee, Jordan S. Orange, Stefania Galimberti, Maria Grazia Valsecchi, Alessandra Biffi, Eugenio Montini, Anna Villa, Fabio Ciceri, Maria Grazia Roncarolo, Luigi Naldini

Lentiviral Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy Benefits Metachromatic Leukodystrophy

Alessandra Biffi,[1,2,3]*§ Eugenio Montini,[1]* Laura Lorioli,[1,2,3,4] Martina Cesani,[1] Francesca Fumagalli,[2,5] Tiziana Plati,[1] Cristina Baldoli,[6] Sabata Martino,[7] Andrea Calabria,[1] Sabrina Canale,[2] Fabrizio Benedicenti,[1] Giuliana Vallanti,[8] Luca Biasco,[1] Simone Leo,[9] Nabil Kabbara,[10] Gianluigi Zanetti,[9] William B. Rizzo,[11] Nalini A. L. Mehta,[12] Maria Pia Cicalese,[2,3] Miriam Casiraghi,[2] Jaap J. Boelens,[13] Ubaldo Del Carro,[5] David J. Dow,[12] Manfred Schmidt,[14] Andrea Assanelli,[3,15] Victor Neduva,[12] Clelia Di Serio,[4] Elia Stupka,[16] Jason Gardner,[17] Christof von Kalle,[14] Claudio Bordignon,[4,8] Fabio Ciceri,[3,15] Attilio Rovelli,[18] Maria Grazia Roncarolo,[1,2,3,4] Alessandro Aiuti,[1,2,3,19] Maria Sessa,[2,5] Luigi Naldini[1,4]§

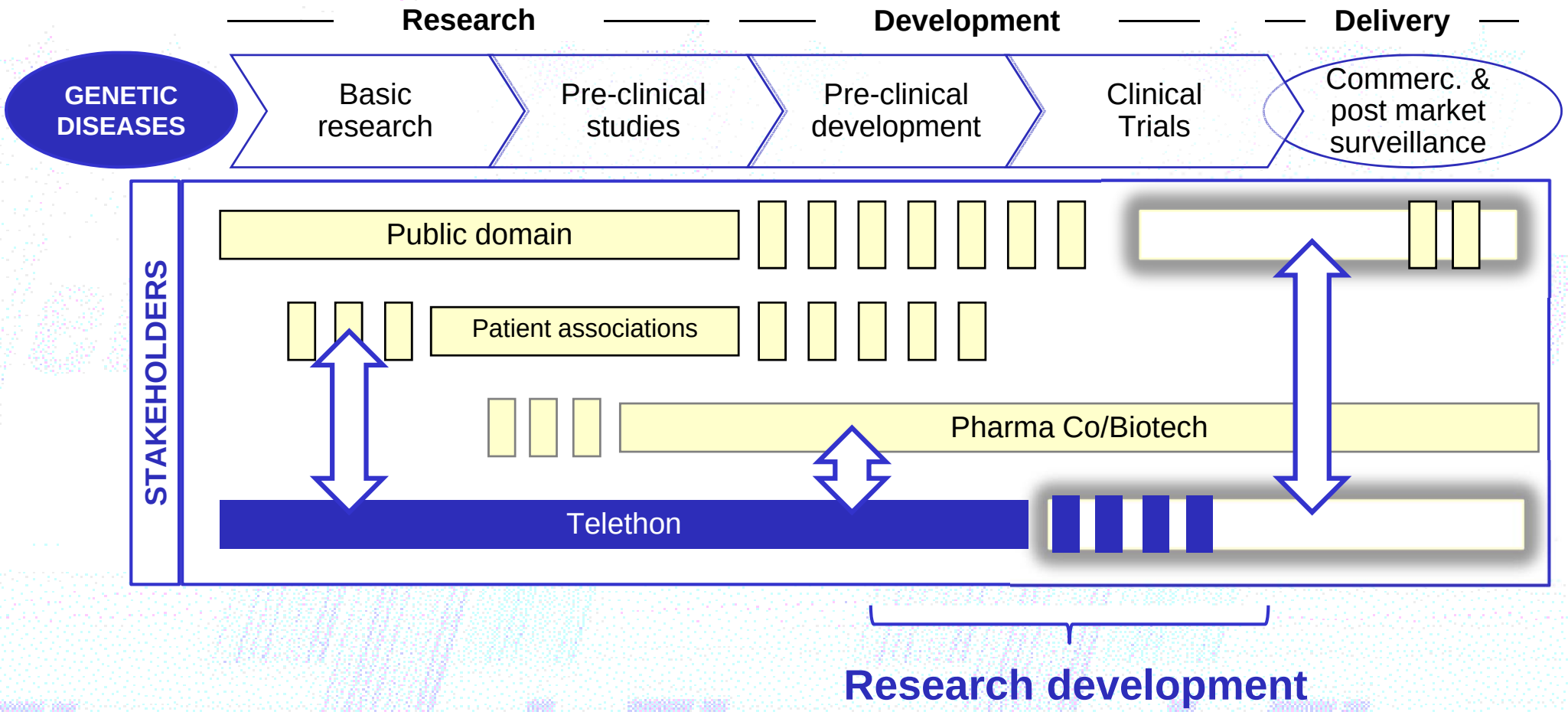


PROGRESSION TOWARDS A CURE: THE RESEARCH LADDER



Source: TRic database, Telethon, February 2013

THE COLLABORATIVE MODEL OF TELETHON RESEARCH



“Old” therapy approaches





Gene/cell therapy for rare diseases



Very rare population!



“Personalised” therapy



Single curative injection

iget
SAN RAFFAELE
TELETHON INSTITUTE
FOR GENE THERAPY





