officinamalattierare@dossetti.it



PROF. ALESSANDRO AIUTI
Istituto San Raffaele Telethon per la Terapia Genica (HSR-TIGET), Milano
Università di Roma Tor Vergata

LE TERAPIE AVANZATE PER LA CURA DELLE MALATTIE RARE

Molte malattie rare non dispongono oggi di un trattamento efficace. L'avanzamento scientifico e tecnologico dell'ultimo decennio ha portato allo sviluppo di nuove terapie per malattie rare genetiche. La terapia genica mira a correggere la malattia difetto utilizzando il gene sano trasportato da un virus innocuo, mentre la terapia cellulare ha come obiettivo la riparazione di cellule o tessuti non funzionanti mediante il trapianto di cellule dello stesso paziente o di un donatore sano. In alcuni casi terapia genica e cellulare possono lavorare in sinergia per la cura della malattia. Queste terapie sono oggi definite come "terapie avanzate" e sono a tutti gli effetti dei prodotti farmaceutici ad uso umano che richiedono strutture dedicate con competenze altamente specialistiche capaci di offrire una terapia sofisticata e "paziente-specifica".

Le prime malattie genetiche ad essere state trattate con successo con le terapia genica sono state alcune forme di immunodeficienze primitive, caratterizzate da un grave difetto del sistema immunitario e aumentata suscettibilità alle infezioni. Le immunodeficienze primitive sono curabili con il trapianto di cellule staminali ematopoietiche ottenute dal midollo osseo di un donatore sano. Per i pazienti che non hanno a disposizione un donatore compatibile la terapia genica offre molti vantaggi potenziali perché si tratta di una reinfusione delle stesse cellule del paziente, corrette geneticamente, e comporta quindi meno complicanze e tossicità.

Le ricerche condotte presso l'HSR-TIGET in questi anni hanno dimostrato come sia possibile curare con la terapia genica una forma di immunodeficienza primitiva, l'ADA-SCID, dovuta alla carenza dell'enzima adenosina deaminasi (ADA). Questi bambini nascono privi di linfociti le cellule del sistema immunitario che ci difendono dai microrganismi, e anche le infezioni più banali possono risultare fatali. La malattia si manifesta anche con un arresto della crescita per il grave difetto provocato dalla carenza dell'enzima ADA in altre cellule dell'organismo.

La terapia messa a punto presso l'HSR-TIGET si svolge nell'arco di cinque giorni, in quattro fasi. La prima tappa è la raccolta del midollo osseo del paziente che è la sorgente di cellule staminali ematopoietiche. Alle cellule malate viene fornito il gene ADA corretto grazie ad un virus (vettore retrovirale) capace di fare da mezzo di trasporto. Nel frattempo i pazienti vengono preparati con una chemioterapia ad un basso dosaggio così da distruggere in parte le cellule malate e creare spazio nel midollo osseo per le cellule sane. Infine le cellule staminali corrette sono trasportate dal laboratorio al letto del paziente e reinfuse nel paziente per via endovenosa.

Associazione culturale ONLUS "Giuseppe Dossetti: i Valori - Sviluppo e Tutela dei Diritti"
Via Giulio Salvadori 14/16, 00135 Roma
Tel. +39 06 3389120 - +39 348 8118752 - Fax +39 06 30603259 - www.dossetti.it - segreteria@dossetti.it

TERAPIE AVANZATE PER LA CURA DELLE MALATTIE RARE

Alessandro Aiuti

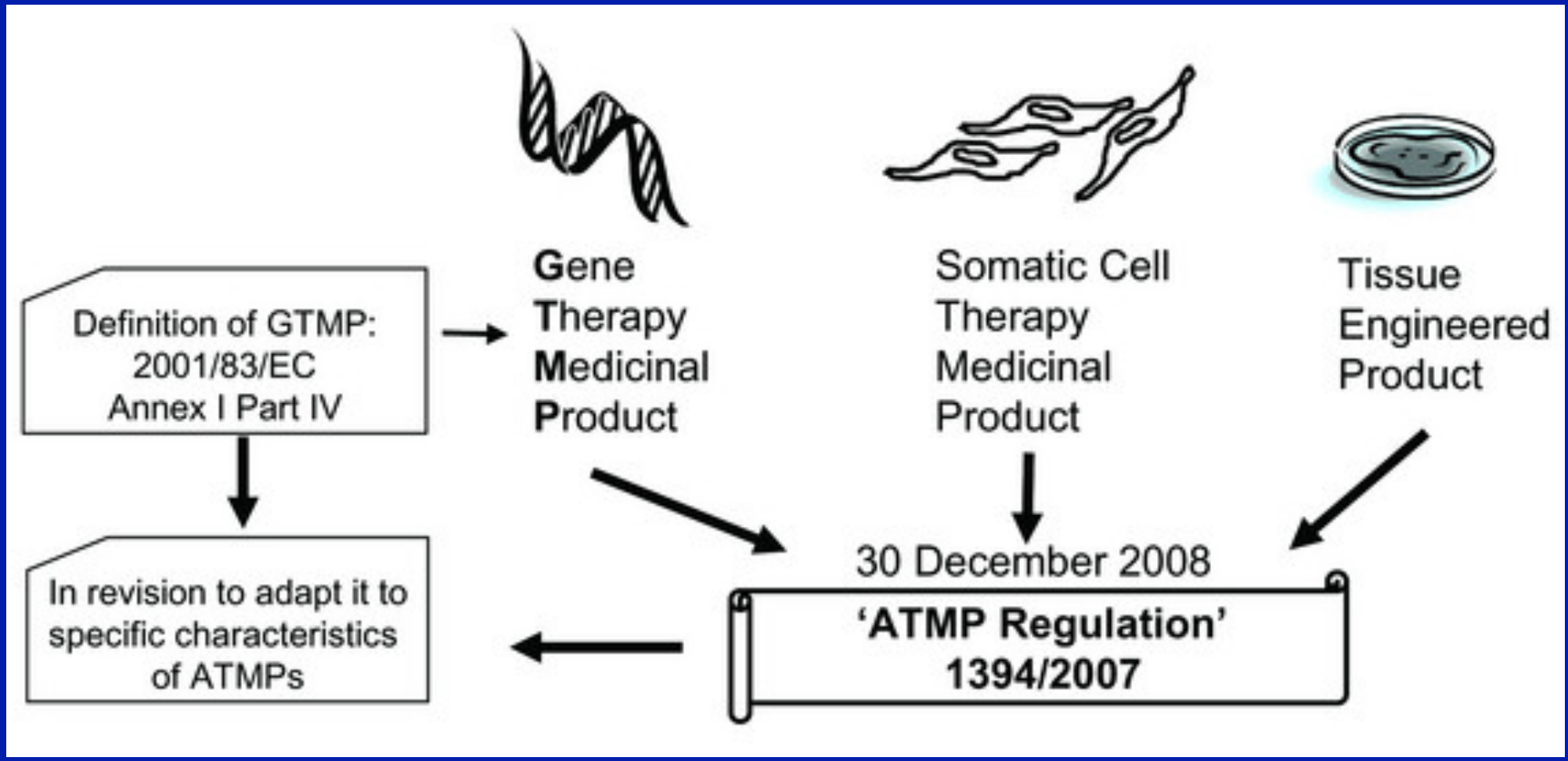
Istituto San Raffaele Telethon per la Terapia Genica (HSR-TIGET), Milano

Università di Roma Tor Vergata

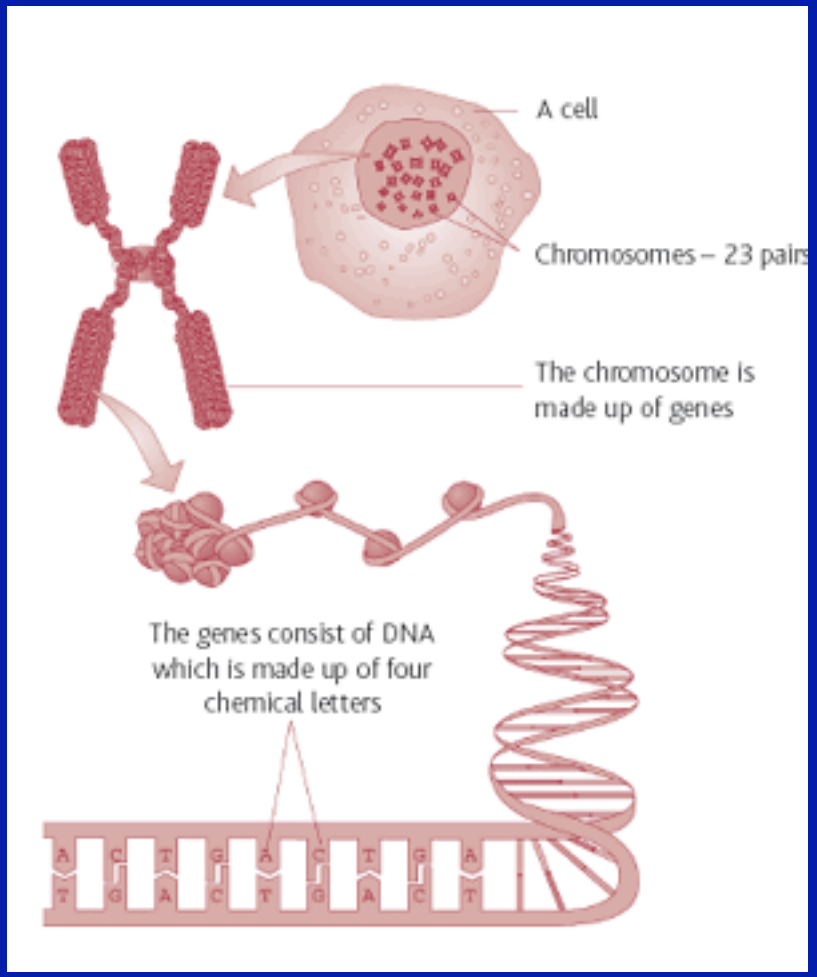




Le terapie avanzate



Cos’è la Terapia Genica

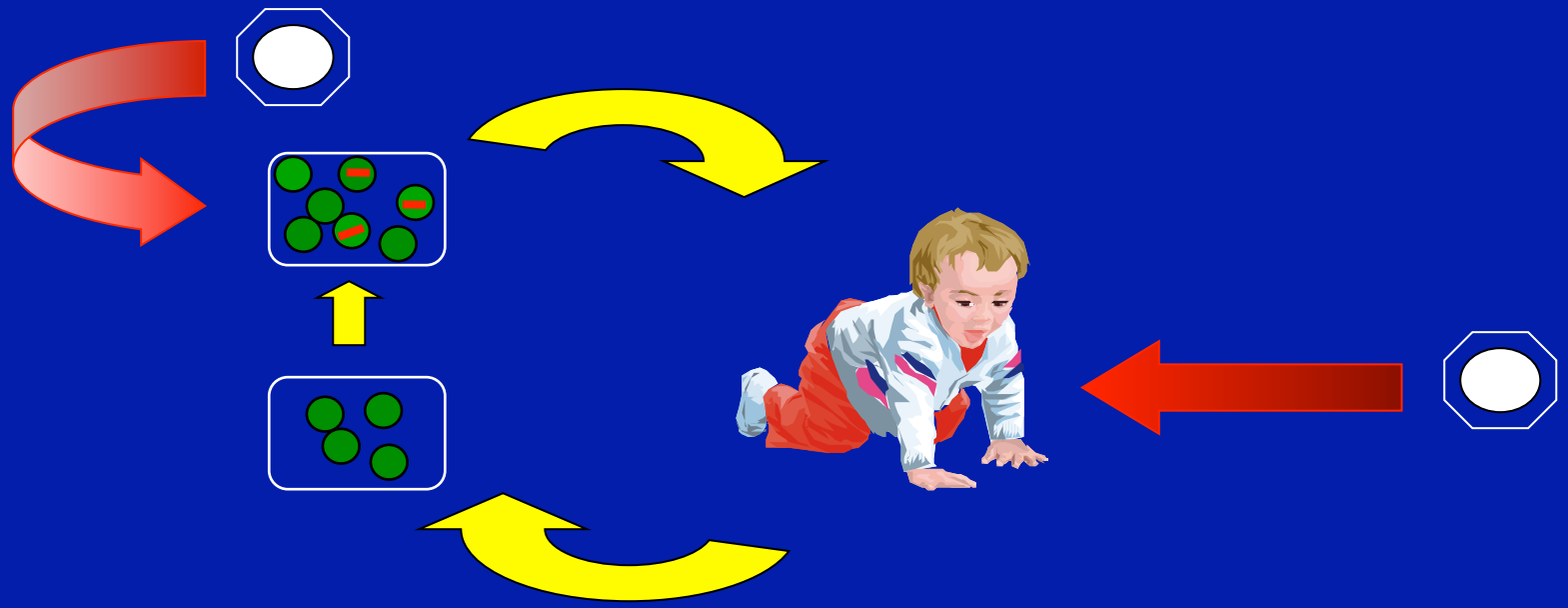


Intervento medico con il quale si introduce informazione genetica in una cellula somatica (adulta)

Le strategie di terapia genica

Approccio ex vivo

Approccio *in vivo*



Retrovirus
Adenovirus
Lentivirus

Adenovirus
AAV
DNA/Liposomi
Lentivirus

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

Ex vivo

Sist. ematopoietico	SCID-X1 ADA-SCID Sindrome di Wiskott-Aldrich Beta-taalassemia
SNC e SNP	Leucodistrofia Metacromatica

In vivo

Muscolo	Distr di Duchenne Alfa-Sarcoglicanopatia Gamma-Sarcoglicanopatia
Vari organi	M. Di Pompe
Occhio	Retinite pigmentosa Amaurosi di Leber M. Di Stargadt
Pelle	Epidermolisi bullosa

Home > GMA

Gene Therapy Improves Vision for Blind Patients

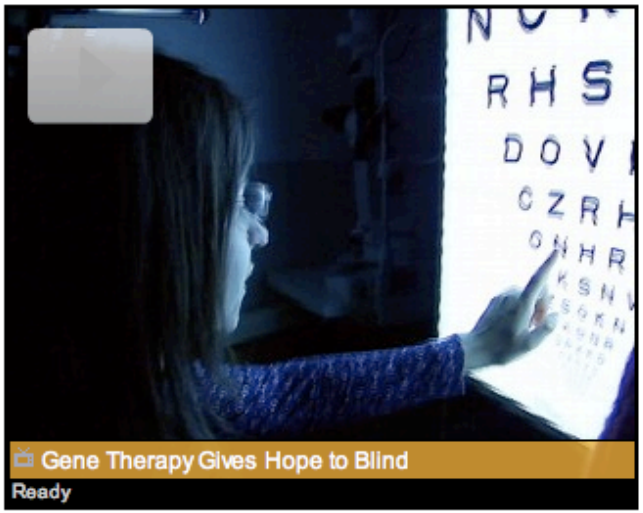
Doctors Say Gene Therapy Improved the Vision for Vision-Impaired Young Adults

By CLAIRE WEINRAUB and STEPHANIE DAHLE

GOOD MORNING AMERICA

28 comments

For the first time, researchers have shown that gene therapy can be used to improve vision for blind children and young adults. Two new studies document the treatment of six young people who underwent the potentially groundbreaking surgery at the Children's Hospital of Philadelphia and the University of Pennsylvania and at Moorsfields Eye Hospital in London.



Researchers say gene therapy improved vision of nearly blind young people.

Manuela Miglio
19-year-old col
the first in the
procedure. She
Morning Ameri
hoped for a me

"Since I was a
America, one d
a cure for my c

She suffers fro
disease called l
amaurosis, whi
from processin

The medical pr
a husband-and
surgeon Dr. Al
therapy expert
said the treatm

question he asked her back in 1985.

FONT SIZE A A A
EMAIL
PRINT
SHARE
RSS

Watch Video


WATCH: The Party Is Over


WATCH: Cyber Monday Dead; Deals Live On


WATCH: Bill Weir Gives Thanks

ADVERTISEMENT



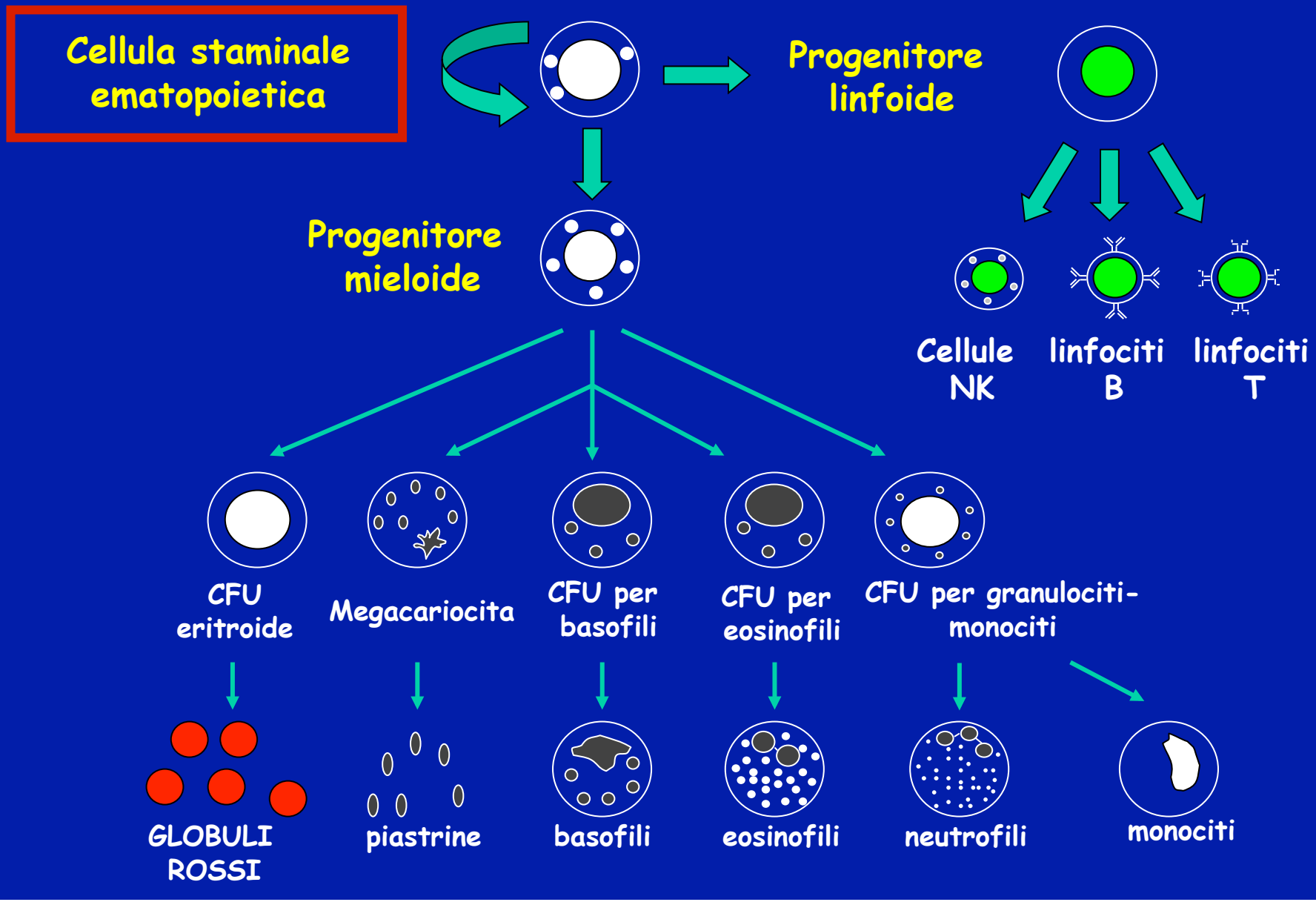
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

BRIEF REPORT

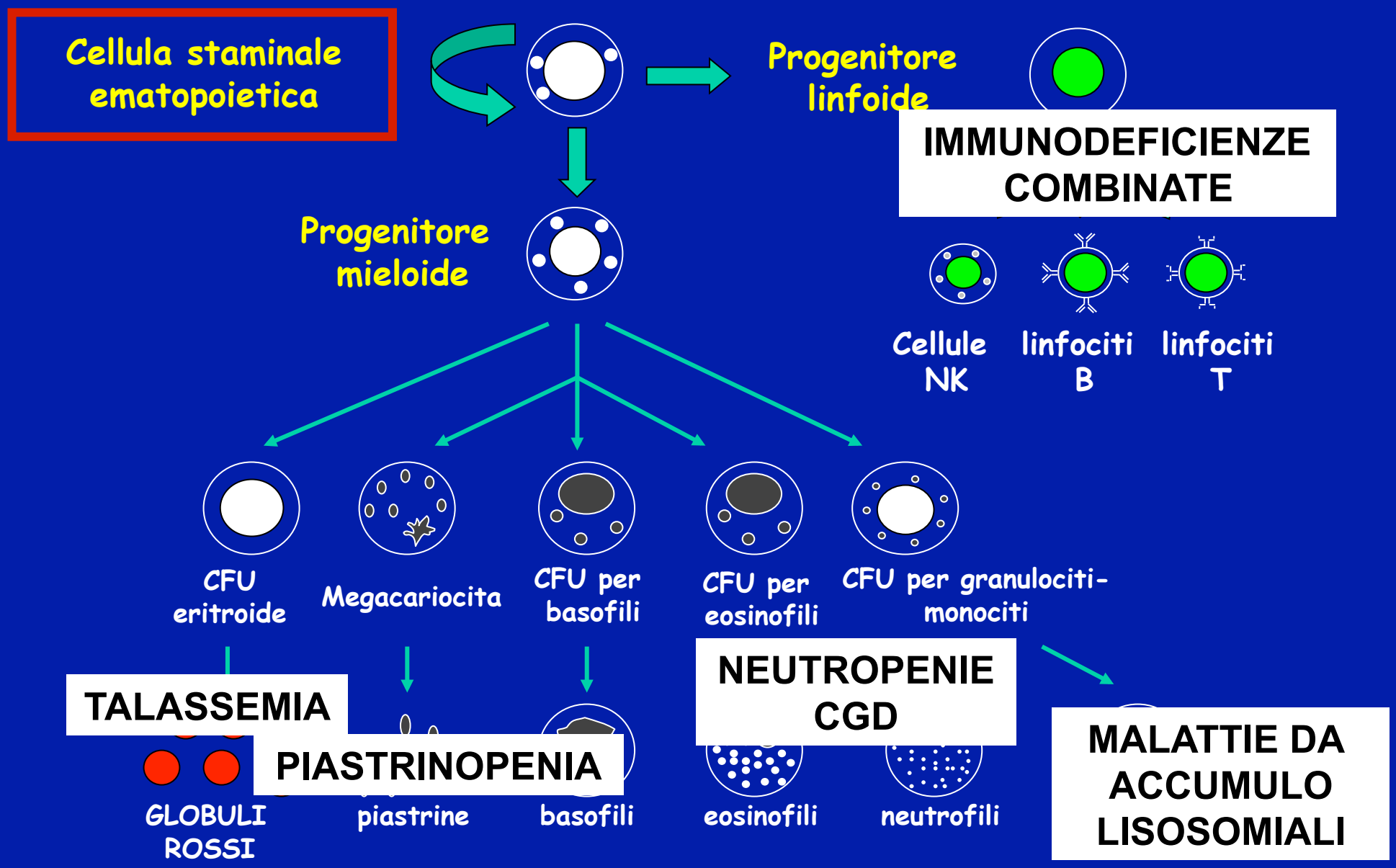
Safety and Efficacy of Gene Transfer for Leber's Congenital Amaurosis

Albert M. Maguire, M.D., Francesca Simonelli, M.D., Eric A. Pierce, M.D., Ph.D., Edward N. Pugh, Jr., Ph.D., Federico Mingozzi, Ph.D., Jeannette Bennicelli, Ph.D., Sandro Banfi, M.D., Kathleen A. Marshall, C.O.T., Francesco Testa, M.D., Enrico M. Surace, D.V.M., Settimio Rossi, M.D., Arkady Lyubarsky, Ph.D., Valder R. Arruda, M.D., Barbara Konkle, M.D., Edwin Stone, M.D., Ph.D., Junwei Sun, M.S., Jonathan Jacobs, Ph.D., Lou Dell'Osso, Ph.D., Richard Hertle, M.D., Jian-xing Ma, M.D., Ph.D., T. Michael Redmond, Ph.D., Xiaosong Zhu, M.D., Bernd Hauck, Ph.D., Olga Zelenaia, Ph.D., Kenneth S. Shindler, M.D., Ph.D., Maureen G. Maguire, Ph.D., J. Fraser Wright, Ph.D., Nicholas J. Volpe, M.D., Jennifer Wellman McDonnell, M.S., Alberto Auricchio, M.D., Katherine A. High, M.D., and Jean Bennett, M.D., Ph.D.

LE MALATTIE EMATOPOIETICHE GENETICHE



LE MALATTIE EMATOPOIETICHE GENETICHE

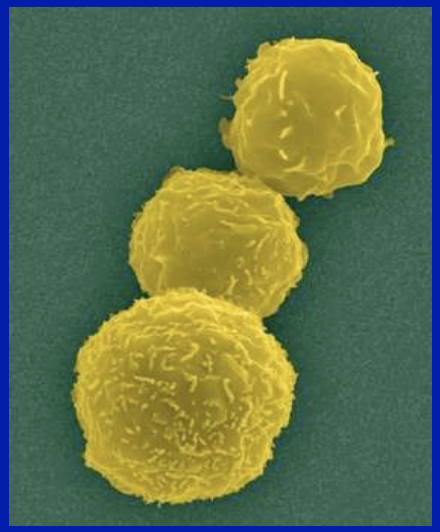


LA TERAPIA DELLE MALATTIE GENETCIHE CON CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE

Midollo osseo

Sangue di cordone ombelicale

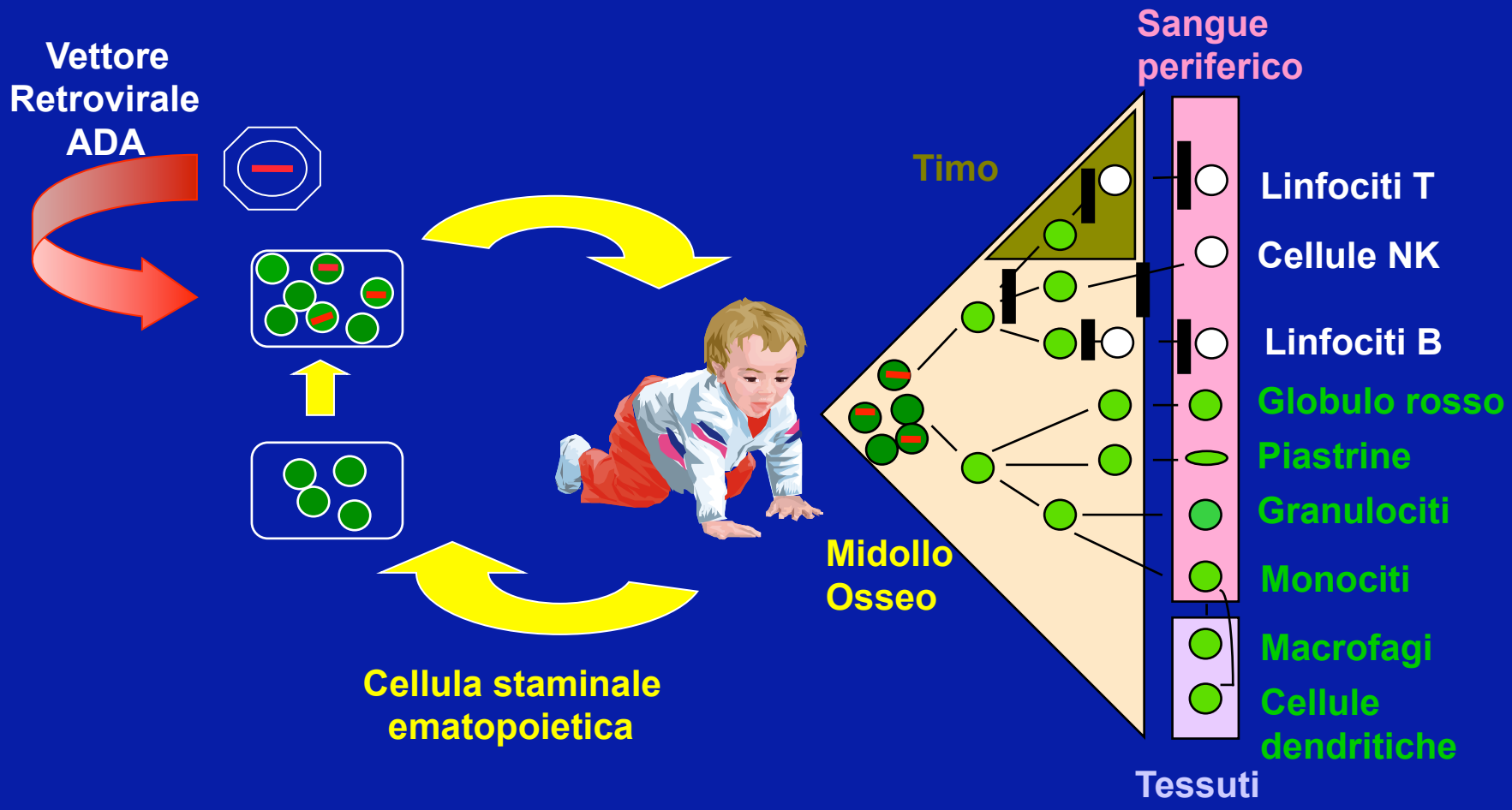
Sangue periferico dopo stimolazione con fattori di crescita

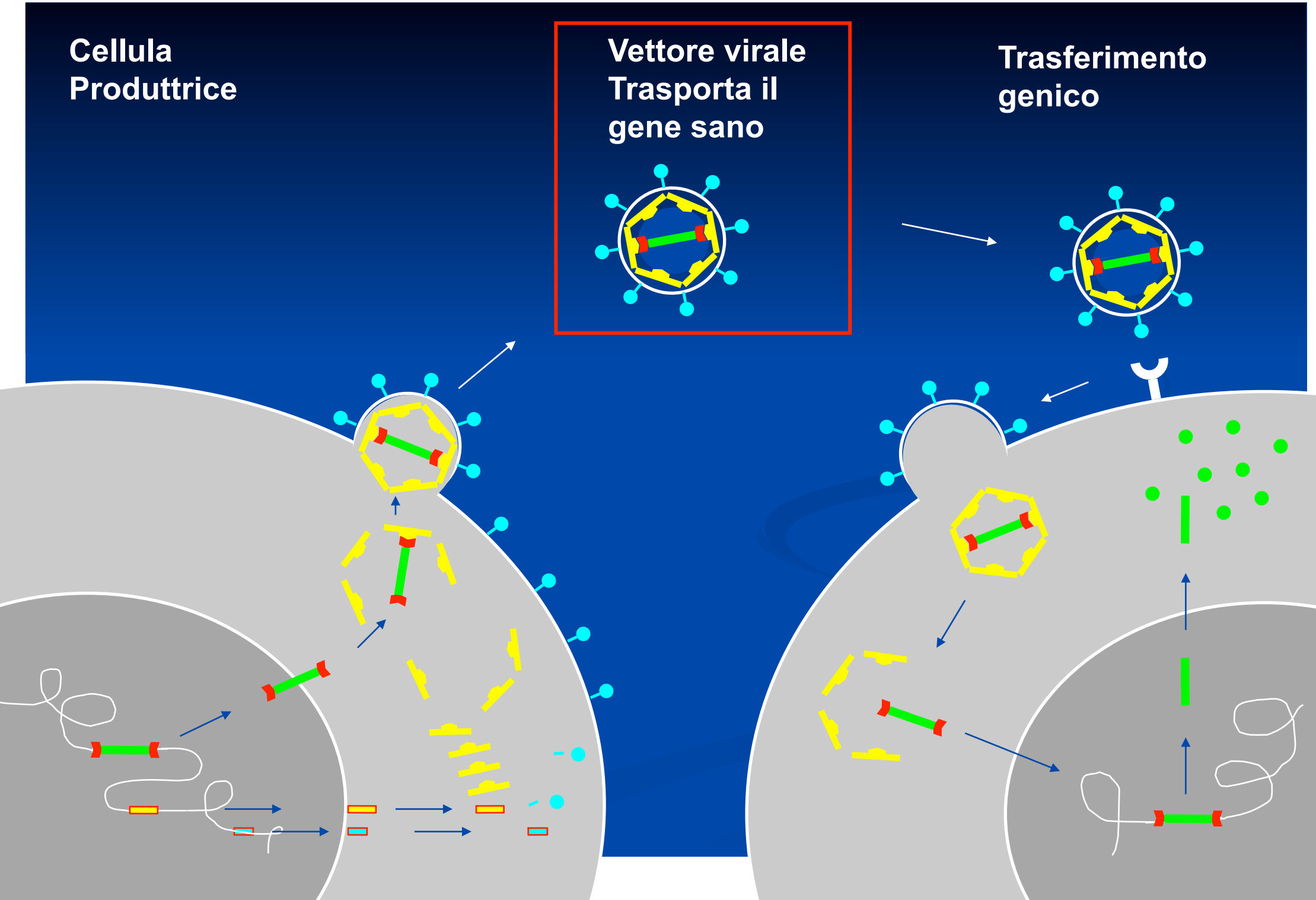


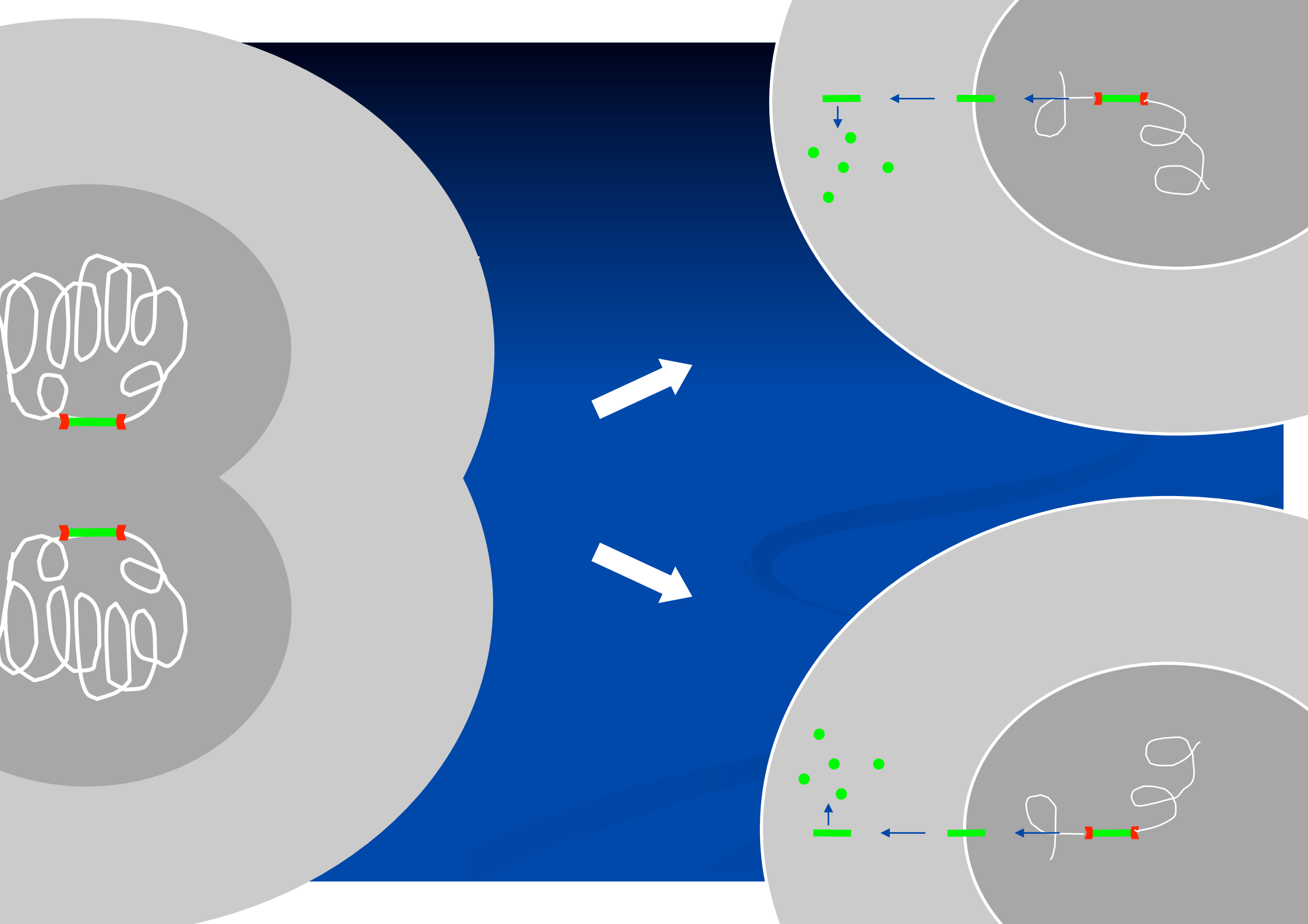
Trapianto di cellule staminali da donatore sano

Trapianto di cellule staminali del paziente dopo correzione (terapia genica)

Terapia genica:
l'approccio con cellule staminali ematopoietiche




Cellula
Produttrice
Vettore virale
Trasporta il
gene sano
Trasferimento
genico



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

IMMUNODEFICIENZA GRAVE COMBINATA DA DEFICIT DI ADA : ADA-SCID

Malattia metabolica

- Tossicità sistemica
- Rallentamento della crescita
- Alterazioni d'organo
- Anomalie neurologiche



Immunodeficienza

- Assenza linfociti T, B, NK
- Deficit immunitario
- Infezioni ricorrenti
- Autoimmunità

Autosomica recessiva, 1/200,000-500,000 nascite
(in Italia nascono 1-2 bimbi malati all'anno, in Europa 7-15)

- ⇨ Trapianto di midollo osseo
- ⇨ Terapia enzimatica sostitutiva (PEG-ADA)
- ⇨ Terapia genica con cellule staminali

Trasferimento genico in cellule CD34+ per la terapia dell'ADA-SCID



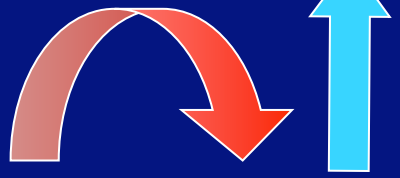
Raccolta midollo

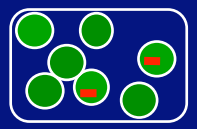
Chemioterapia
a basso dosaggio



Day -4: Isolamento
cellule staminali

Day 0: Infusione







Days -3 to -1:
Trasferimento del
Gene ADA sano

Day-4: Crescita in
laboratorio

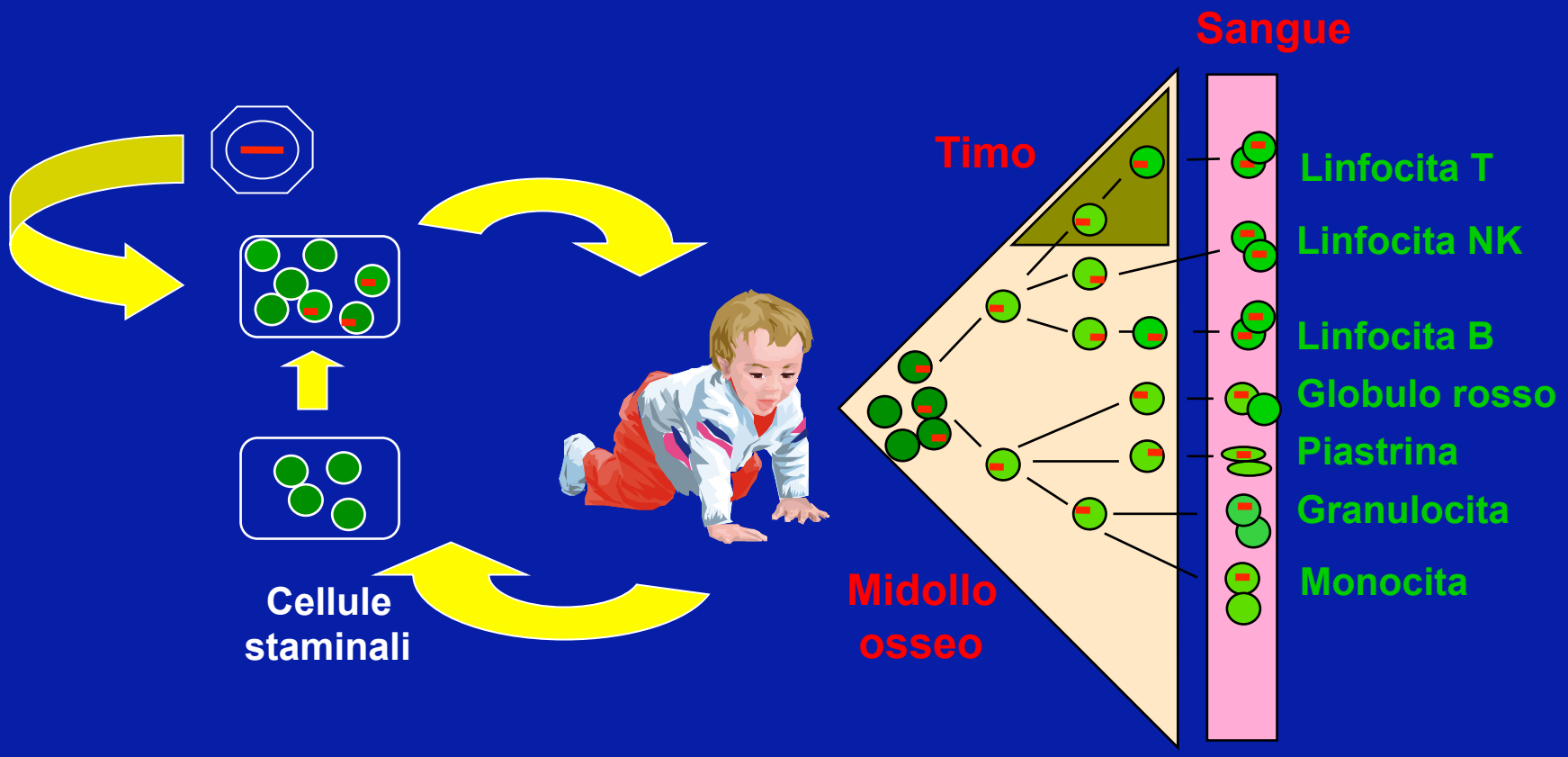
A. Aiuti, MG Roncarolo, C. Bordignon, 2002

La terapia genica nell'ADA-SCID

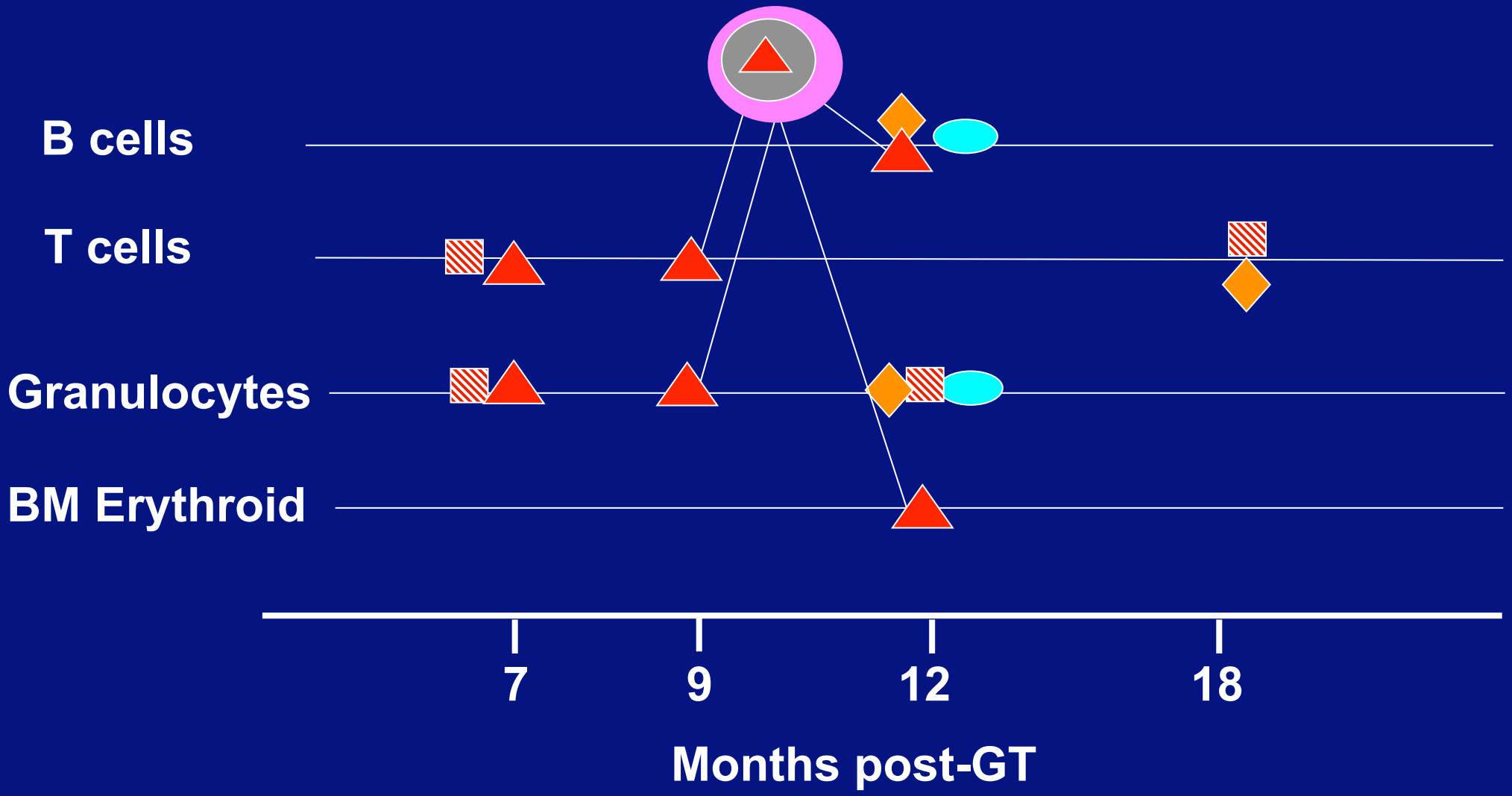
- Protocollo clinico di fase I/I (sicurezza ed efficacia)
- I bambini sono stati trattati nei primi anni di vita (da 6 mesi a 6 anni di età)
- I piccoli pazienti sono di diverse nazionalità, I' HSR-TIGET è riferimento mondiale
- Tutti i bambini sono vivi, follow up più lungo di 10 anni



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



Granulociti, linfociti e globuli rossi originano dalla cellula staminale midollare corretta



Conclusioni della terapia genica nell'ADA-SCID

- 13 bambini hanno beneficiato della terapia genica con cellule staminali ematopoietiche corrette
- Tutti i bambini sono vivi (follow up più lungo 10 anni) non sono stati osservati eventi avversi legati alla terapia genica
- Correzione del difetto immunologico e del metabolismo ADA
- Miglioramento delle condizioni cliniche, riduzioni delle infezioni, recupero della crescita
- La maggior parte ha iniziato ad andare a scuola e fa 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

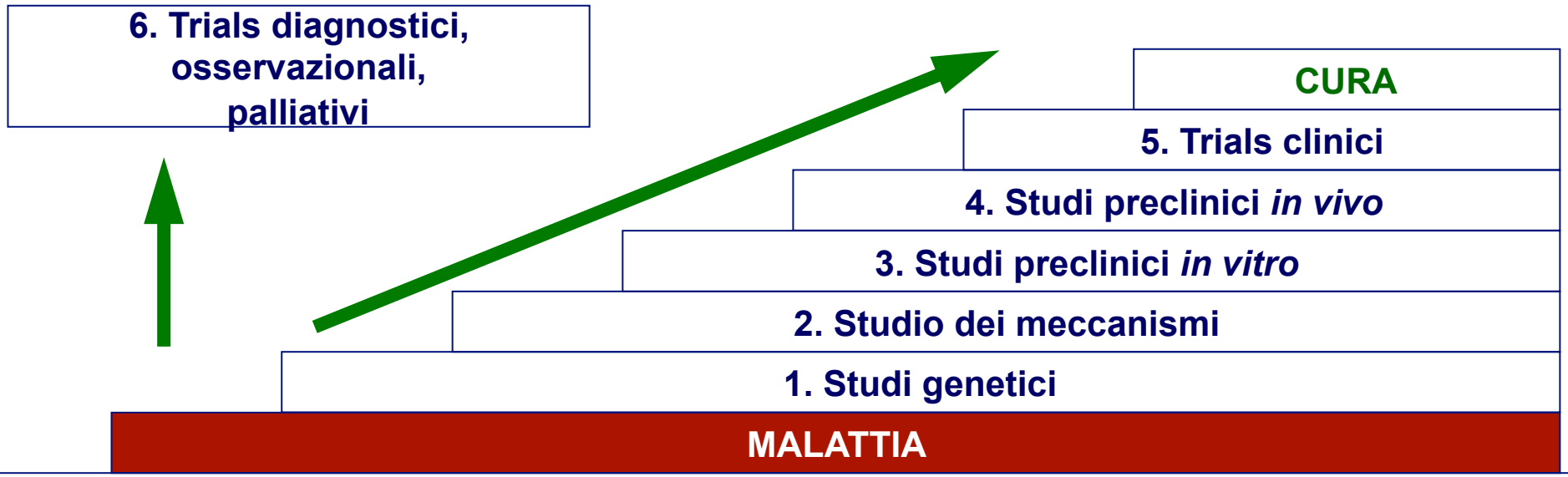
Alessandro Aiuti, M.D., Ph.D., Federica Cattaneo, M.D., Stefania Galimberti, Ph.D., Ulrike Benninghoff, M.D., Barbara Cassani, Ph.D., Luciano Callegaro, R.N., Samantha Scaramuzza, Ph.D., Grazia Andolfi, Massimiliano Mirolo, B.Sc., Immacolata Brigida, B.Sc., Antonella Tabucchi, Ph.D., Filippo Carlucci, 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.

EDITORIALS

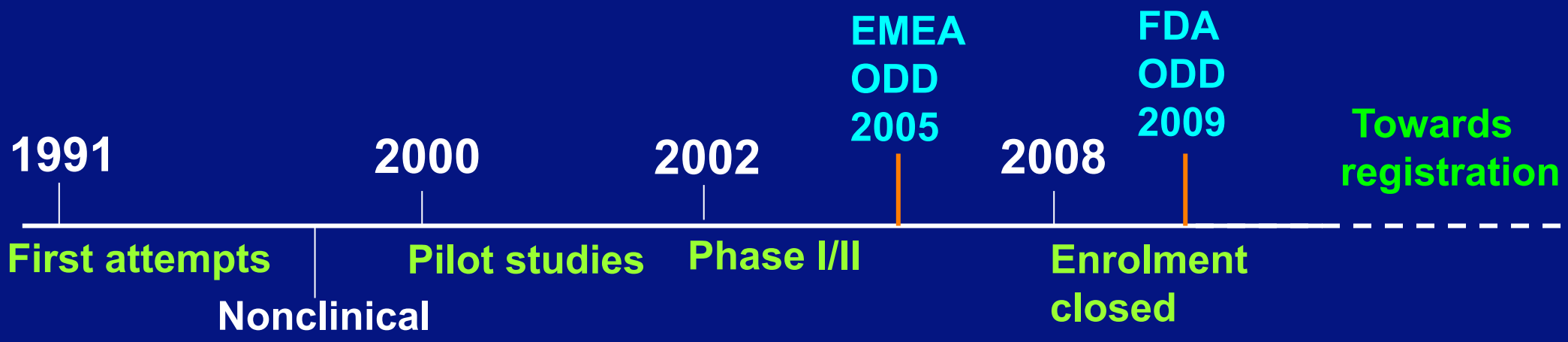
Gene Therapy Fulfilling Its Promise

Donald B. Kohn, M.D., and Fabio Candotti, M.D.

La scala della ricerca



Il percorso della terapia genica per l'ADA-SCID



EMEA protocol assistance

- Large scale manufacturing
- Standardisation
- Complete clinical trial FU
- Data analyses

“Old” therapy approaches





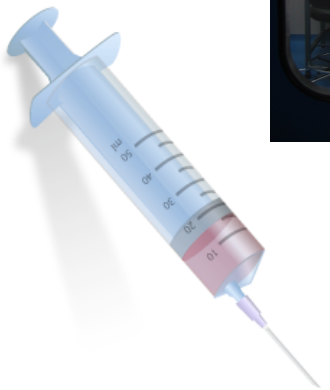
Gene/cell therapy for rare diseases



Very rare population!

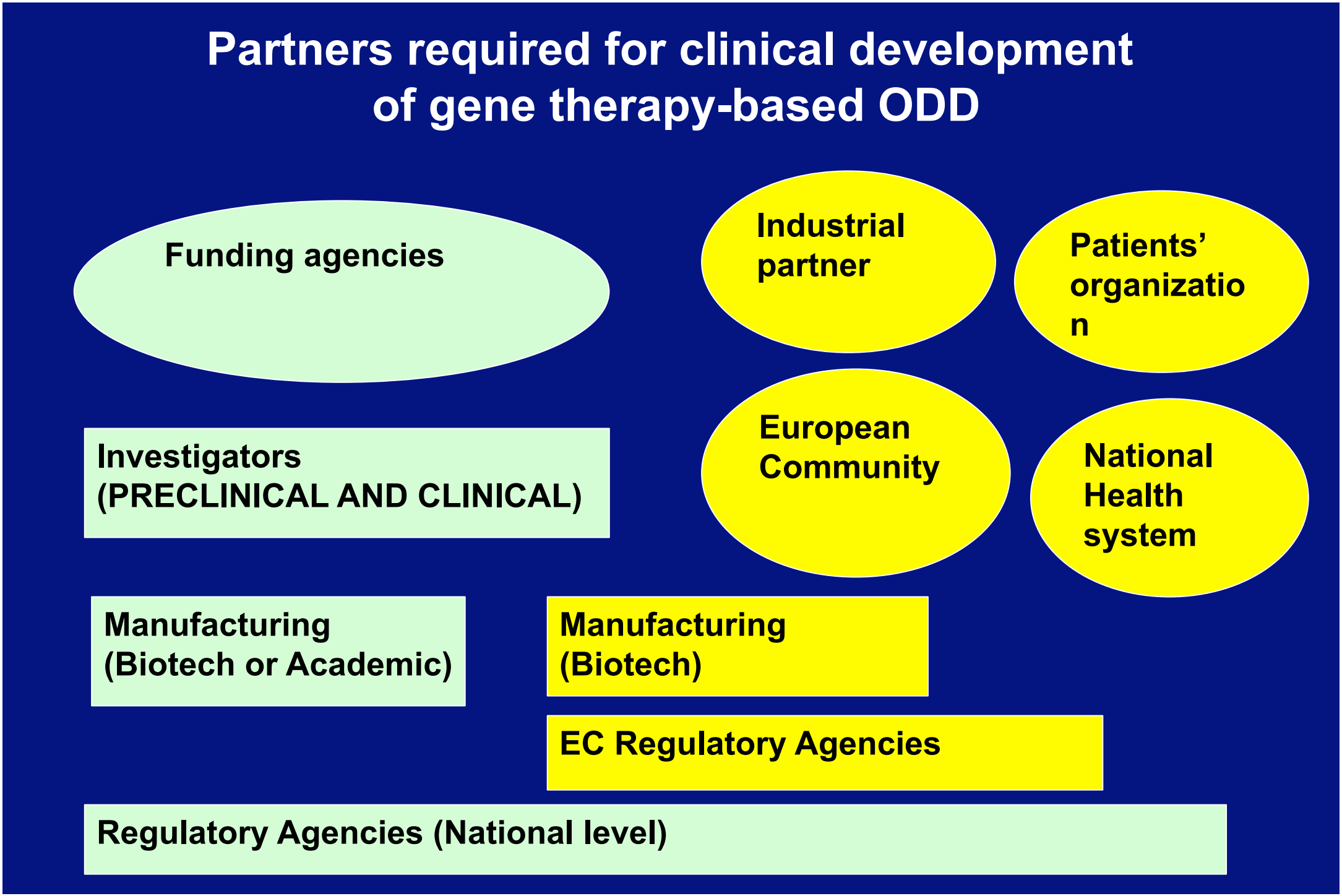


“Personalised” therapy



Single curative injection

Partners required for clinical development of gene therapy-based ODD



San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy

I Brigida
S. Scaramuzza
L. Biasco

B. Cassani
A. Ripamonti
A. Sauer

M. Bosticardo **A. Villa**

L. Naldini M.G. Roncarolo

Pediatric Clinical Research Unit

S. Marktel
L. Callegaro
V. Bergamante

B. Cappelli
M . Casiraghi
F. Ferrua

HSR BMT Unit

F. Ciceri

MolMed S.p.A
M. Salomoni
M. Dieci

Univ. of Siena
A. Tabucchi
F. Carlucci

U. Bicocca
MG Valsecchi
S. Galimberti

Univ. Wien
M. Eibl

All participating physicians worldwide