S&V | TERAPIA GENICA. IMPORTANTI RISULTATI PER I PAZIENTI PEDIATRICI, MA È NECESSARIO L'AMPLIAMENTO DEL PANEL NAZIONALE DEGLI SCREENING NEONATALI



La terapia genica è un modello terapeutico d’avanguardia e di precisione che dona a tanti pazienti nel mondo una nuova opportunità di vita: essa rappresenta la possibilità di cura per una serie di gravissime patologie per cui non esistono valide opzioni terapeutiche o che richiedono terapie croniche (in particolare malattie genetiche rare, cancro, malattie autoimmuni e malattie infettive).

Attraverso la terapia genica si fornisce all’organismo una copia corretta del gene difettoso o un altro gene in grado di compensarne il malfunzionamento, agendo così direttamente

nelle cellule colpite dalla malattia.

Le modalità di somministrazione sono principalmente due: quella in vivo, che avviene con un'iniezione del gene terapeutico per via locale (organo bersaglio) o per via sistemica (nella circolazione sanguigna), e quella ex vivo, attraverso il prelievo delle cellule bersaglio che vengono modificate geneticamente e reintrodotte nel paziente stesso.

Per veicolare il materiale genetico terapeutico all'interno delle cellule o dell'organismo si utilizzano dei c.d. "vettori virali", cioè virus spogliati del loro contenuto e resi innocui. Oggi i più utilizzati sono i vettori virali adeno-associati.

L'idea di trasformare i virus da agenti patogeni a strumenti di cura per trasferire una versione corretta di un gene malfunzionante non è nuova: è, infatti, dagli anni '70 che la comunità scientifica si interroga su questa possibilità. Con la scoperta delle tecniche del DNA ricombinante, che consentono di costruire pezzi di DNA contenenti sequenze geniche desiderate, a partire dagli anni '80, si è sviluppata anche la ricerca sulla terapia genica. Il progresso biotecnologico degli ultimi anni e, in particolare, il sequenziamento del genoma, ha consentito di raggiungere i primi importanti risultati nella sperimentazione sull'uomo. L'*European Medicines Agency* (EMA) in Europa e la *Food and Drug Administration* (FDA) negli Stati Uniti hanno così autorizzato le prime terapie.

Tali cure avanzate stanno salvando la vita a tanti bambini affetti da gravissime patologie, in particolare quelle di origine genetica ma è necessario intervenire prima che la malattia si manifesti.

Gli ultimi traguardi e i risultati delle terapie geniche

Nel 2020 è stata approvata in Europa dall'EMA la prima terapia genica al mondo (dal nome *Libmeldy*) per la leucodistrofia

metacromatica (MLD), una malattia neurodegenerativa rara provocata dalla carenza di un enzima coinvolto nel metabolismo di un gruppo di sostanze chiamate sulfatidi: con l'assenza dell'enzima, i sulfatidi si accumulano in particolare nella mielina e la danneggiano.

I bambini con la forma più grave della malattia, dopo i primi mesi di vita, iniziano a perdere le capacità cognitive e motorie acquisite a causa della rapida neurodegenerazione. Con la terapia genica il bersaglio sono le cellule staminali del sangue (o ematopoietiche): esse vengono prelevate dal midollo osseo del paziente, trattate con il vettore contenente la versione corretta del gene responsabile della malattia e iniettate nuovamente nel paziente. Una volta infuse nel paziente ed attecchite nei tessuti, le cellule geneticamente corrette non solo producono l'enzima mancante, ma riescono a distribuirlo alle cellule circostanti: ciò permette di distribuire il beneficio terapeutico nei tessuti del paziente, incluso il sistema nervoso, prevenendo così la loro degenerazione. Libmeldy è frutto di oltre 20 anni di ricerca condotta presso l'Istituto San Raffaele Telethon per la Terapia Genica di Milano (SR-Tiget).

Uno studio, pubblicato a fine gennaio su *Lancet*, riporta per la prima volta i risultati a lungo termine di tale terapia genica, dimostrando l'efficacia e la sicurezza in 29 bambini affetti dalla patologia.

I risultati confermano l'importanza dell'intervento precoce: la maggior parte dei pazienti sono stati trattati, infatti, prima che la malattia si manifestasse. Su 29 pazienti trattati, 25 hanno avuto un percorso di sviluppo sia fisico sia cognitivo del tutto simile a quello di bambini sani o hanno comunque mostrato un rallentamento nella progressione del danno. La terapia si è dimostrata, inoltre, ben tollerata e gli effetti collaterali più importanti sono stati collegati al trattamento chemioterapico che ha preceduto l'infusione delle cellule corrette.

Pochi giorni fa *Novartis* ha reso noti i nuovi dati che confermano i benefici di un'altra terapia genica, dal nome *Onasemnogene abeparvovec,* l'unica approvata per il trattamento dell'atrofia muscolare spinale e l'unico trattamento per la SMA concepito per affrontare direttamente la causa genetica della patologia, sostituendo la funzione del gene SMN1 mancante o non funzionante allo scopo di fermare la progressione della malattia con una singola somministrazione endovenosa una tantum. I recenti risultati dello studio clinico SPR1NT, che ha riguardato 65 pazienti di età inferiore ai 6 mesi, confermano il notevole impatto della terapia sui bambini a rischio di SMA, trattati prima della comparsa dei sintomi. In contrasto con il decorso naturale della malattia, i bambini trattati preventivamente rimangono in piedi e camminano, con pochi segni (o anche nessun segno) di malattia neuromuscolare, raggiungendo lo stesso livello di sviluppo motorio dei coetanei.

L'importanza dell'intervento precoce: necessità degli screening neonatali al passo della ricerca

Le innovazioni in campo biotecnologico rendono disponibili oggi cure fino a pochi anni fa solo immaginabili per patologie gravi, in assenza di terapie alternative. Gli studi sull'efficacia delle terapie geniche evidenziano, però, l'esigenza dell'intervento precoce, da effettuare prima della comparsa dei sintomi della malattia.

Fondamentale, allora, è lo screening neonatale, un test semplice, gratuito e non invasivo – effettuato con il prelievo dal tallone del neonato – che permette di riconoscere oltre 40 malattie genetiche metaboliche per cui oggi esiste una risposta mirata.

Per alcune malattie, come per l'alterazione responsabile di MLD, non è ancora possibile fare il test alla nascita in Italia: esistendo però una terapia efficace, è fondamentale avviare il prima possibile il programma di screening. In

assenza del test neonatale, infatti, è estremamente difficile riconoscere la presenza della patologia prima della comparsa dei sintomi; quando questi ultimi si manifestano è spesso, ormai, troppo tardi.

Lo screening neonatale può cambiare radicalmente la vita di tanti bambini, attraverso l'offerta di una reale possibilità di cura: l'inserimento nel panel di screening di nuove patologie (come la SMA, le malattie di Pompe, Gaucher, Fabry, la MPS I, la leucodistrofia metacromatica, l'adrenoleucodistrofia) significa per molti bambini avere la possibilità di rimanere in vita o di vivere senza una invalidità permanente. È necessario, allora, il continuo aggiornamento e l'ampliamento del panel dello screening neonatale in linea con le nuove possibilità di cura offerte dalla ricerca, come peraltro previsto dalla Legge n .167 del 2016, nel rispetto del diritto alla salute e alla vita di tanti bambini.

Per approfondire:

1. *Novartis data again demonstrate age-appropriate development when Zolgensma is used presymptomatically, and post-hoc data reveal SMA Type 1 patients could speak, swallow and maintain airway protection*

2. *Studio dimostra efficacia e sicurezza della terapia genica per la leucodistrofia metacromatica*, IRCSS San Raffaele

3. *Lentiviral haematopoietic stem-cell gene therapy for early-onset metachromatic leukodystrophy: long-term results from a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial and expanded acces*, The Lancet

4. F. Locatelli, Thompson A. et al., *Betibeglogene Autotemcel Gene Therapy for Non–β0/β0 Genotype β-Thalassemia*, N Engl J Med, feb. 2022