

Comunicato stampa

Studio clinico dimostra l'efficacia della terapia genica nel curare la sindrome di Wiskott-Aldrich

Milano, 11 aprile 2019 (00.30) – La terapia genica si conferma una cura efficace anche per la sindrome di Wiskott-Aldrich, una malattia genetica rara e potenzialmente fatale che colpisce le cellule del sangue. A dimostrarlo sono i risultati dello studio clinico pubblicato oggi su *Lancet Haematology* e coordinato dal professor **Alessandro Aiuti** – professore di Pediatria presso l'Università Vita-Salute San Raffaele e vice direttore dell'Istituto San Raffaele Telethon per la Terapia Genica ([SR-Tiget](#)) presso l'IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano. Lo studio, che ha coinvolto 8 pazienti ed è stato avviato nel 2010, è stato possibile **grazie all'alleanza** strategica e innovativa tra **IRCCS Ospedale San Raffaele, Fondazione Telethon e GlaxoSmithKline**, trasferita a **Orchard Therapeutics** nel 2018, e si basa su oltre 20 anni di ricerca d'avanguardia svolta nei laboratori dell'istituto SR-Tiget.

La sindrome di **Wiskott-Aldrich (WAS)** è una malattia causata da una singola mutazione nel gene che codifica per la proteina WASp. Gli effetti di questa mutazione si manifestano principalmente a livello delle piastrine e delle cellule del sistema immunitario che sono presenti in numero ridotto e funzionano male. Le conseguenze per i pazienti sono gravi: continue emorragie, un rischio maggiore di infezioni, tumori e malattie autoimmuni e infiammatorie, oltre alla presenza cronica di eczemi diffusi sulla pelle. A oggi l'unica soluzione disponibile – benché non per tutti e con tutti i rischi associati – è il **trapianto di midollo da donatore**. Le cose potrebbero però cambiare presto, come suggeriscono i risultati dello studio clinico che ha **visto 8 pazienti con WAS trattati con successo utilizzando un protocollo di terapia genica messo a punto nei laboratori di SR-Tiget**.

I ricercatori hanno prelevato le cellule staminali del sangue dai pazienti e hanno inserito al loro interno la versione corretta del gene per WASp, così che queste siano in grado di differenziarsi in piastrine e globuli bianchi sani. Per inserire correttamente il gene nelle cellule malate, i ricercatori hanno utilizzato un cosiddetto **vettore lentivirale**: un virus della famiglia dell'HIV modificato e reso innocuo in laboratorio. L'idea è quella di sfruttare **la naturale capacità dei virus di penetrare nelle cellule e rovesciare al loro interno il materiale genetico che contengono**, utilizzandoli come veri e propri mezzi di trasporto intelligente per consegnare la terapia.

«Nelle cellule, oltre al gene, viene inserito anche un suo "promotore naturale", il cui compito è controllarne la sintesi in proteina. Questo fa sì che le cellule del paziente, una volta trattate, producano la proteina WASp nella quantità giusta, in modo fisiologico», spiega **Francesca Ferrua**, pediatra prima firma dello studio pubblicato, insieme a **Maria Pia Cicalese**. *«Questo aspetto è fondamentale per ridurre al minimo il rischio di qualsiasi tipo di effetto collaterale»*.

I risultati ottenuti parlano da soli. *«Tutti i pazienti coinvolti nel trial clinico – il primo trattato nel 2010 e l'ultimo nel 2015 – stanno bene e non presentano più le continue infezioni, i disturbi autoimmuni e infiammatori o le gravi emorragie associate alla malattia»*, spiega Alessandro Aiuti.

«Il loro sistema immunitario è tornato a funzionare e produrre anticorpi. Il numero delle piastrine è aumentato considerevolmente, e anche se rimane inferiore alla norma, consente ai pazienti di fare una vita normale».

I prossimi passi? *«È iniziato da poco un nuovo studio clinico che prevede il congelamento delle cellule staminali dopo la loro modifica con i vettori virali»*, aggiunge Aiuti. Questo aprirebbe la possibilità di trattare i pazienti in ospedali distanti rispetto ai laboratori dove vengono curate le cellule, attraverso la spedizione del materiale biologico dopo averlo opportunamente congelato. *«Una possibilità che consentirebbe, nel prossimo futuro, di allargare e semplificare l'accesso a questo tipo di terapie».*

Il gruppo di ricerca ha lavorato grazie ai finanziamenti ricevuti da **Fondazione Telethon**.

L'alleanza tra Fondazione Telethon, Ospedale San Raffaele e Orchard Therapeutics

L'Istituto San Raffaele Telethon per la terapia genica di Milano (SR-TIGET) è nato nel 1995 grazie a una joint venture tra l'Ospedale San Raffaele, struttura clinica-scientifica-universitaria di rilievo internazionale e di alta specializzazione, e Fondazione Telethon, una delle principali charity italiane in ambito biomedico. SR-TIGET è oggi un punto di riferimento a livello internazionale per la ricerca sul trasferimento genico e il trapianto cellulare per diverse malattie genetiche. Per trasformare i risultati della ricerca in terapie per i pazienti, nel 2010 Fondazione Telethon e Ospedale San Raffaele hanno siglato un'alleanza strategica con GlaxoSmithKline (GSK), per affiancare alle competenze della ricerca le capacità di sviluppo dell'industria farmaceutica. Obiettivo dell'alleanza era rendere disponibile la terapia genica per diverse malattie genetiche rare, tra cui l'ADA-SCID (per la quale nel 2016 è stata approvata e messa in commercio la prima terapia genica ex-vivo, Strimvelis). Nel 2018 GSK ha trasferito a Orchard Therapeutics, azienda farmaceutica inglese focalizzata sulla terapia genica, il proprio portafoglio di terapie geniche: non solo Strimvelis, ma anche due programmi in fase avanzata di sviluppo clinico prossimi alla registrazione su leucodistrofia metacromatica e sindrome di Wiskott-Aldrich, oltre al programma di ricerca clinica in corso sulla beta talassemia.

Cos'è la sindrome di Wiskott-Aldrich

La sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS) è una malattia genetica rara causata da una mutazione nel gene che codifica per la proteina WASp, una proteina espressa principalmente nelle cellule del sangue. Questa proteina svolge, tra gli altri, un ruolo chiave nella formazione del citoscheletro, l'impalcatura interna della cellula. Chi nasce con questa sindrome – e possiede dunque una copia non funzionante della proteina – soffre di una serie di problemi legati al cattivo funzionamento del sistema immunitario e delle piastrine, tra questi: emorragie diffuse e difficili da arrestare; continue infezioni batteriche e virali; patologie autoimmuni e autoinfiammatorie ed eczemi diffusi su tutto il corpo. L'unica terapia attualmente in clinica è il trapianto da donatore compatibile, un'opzione non disponibile per tutti i pazienti e che pone in ogni caso il rischio del rigetto, della sindrome del trapianto contro l'ospite (GvHD) e dello sviluppo di fenomeni autoimmuni. Ad oggi sono stati trattati con la terapia genica sperimentale messa a punto dall'Istituto San Raffaele-Telethon per la terapia genica 17 pazienti affetti da WAS: 8 di questi sono inclusi nello studio clinico finalizzato alla registrazione della terapia sponsorizzato inizialmente da GSK e poi trasferito a Orchard Therapeutics nel 2018. La terapia genica per WAS si sta dimostrando sicura ed efficace.

STUDIO IN PUBBLICAZIONE SU THE LANCET HAEMATOLOGY – 11 aprile (UK TIME 23.30
10/04/2019)

Lentiviral haematopoietic stem/progenitor cell gene therapy for the treatment of Wiskott-Aldrich syndrome: interim results of a nonrandomized, open-label, phase 1/2 clinical study

Francesca Ferrua, MD; Maria Pia Cicalese, MD; Stefania Galimberti, PhD; Stefania Giannelli, PhD; Francesca Dionisio, MSc; Federica Barzaghi, MD; Maddalena Migliavacca, MD; Maria Ester Bernardo, MD; Valeria Calbi, MD; Andrea A Assanelli, MD; Marcella Facchini, PhD; Claudia Fossati, MSc; Elena Albertazzi, PhD; Samantha Scaramuzza, PhD; Immacolata Brigida, PhD; Serena Scala, PhD; Luca Basso-Ricci, MSc; Roberta Pajno, MD; Miriam Casiraghi, RN; Daniele Canarutto, MD; Federica A Salerio, MSc; Michael H Albert, MD; Antonella Bartoli, MScPharm; Hermann M Wolf, MD; Rossana Fiori, MD; Paolo Silvani, MD; Salvatore Gattillo, MD; Anna Villa, MD; Luca Biasco, PhD; Christopher Dott, PhD; Emily J Culme-Seymour, PhD; Koenraad van Rossem, MD; Gillian Atkinson, PhD; Maria Grazia Valsecchi, PhD; Maria Grazia Roncarolo, MD; Fabio Ciceri, MD; Luigi Naldini, MD; Alessandro Aiuti, M.D., Ph.D

Per informazioni alla stampa:

Fondazione Telethon
Ufficio stampa
HAVAS PR Milan
Sara Bernabovi – sara.bernabovi@havaspr.com
Tel. 02 85457032 – cell. 3427579993
Thomas Balanzoni – <mailto:thomas.balanzoni@havaspr.com>
Tel. 02 85457047 – cell. 3463204520

IRCCS Ospedale San Raffaele
Ufficio Stampa
Gea Gardini – Marta Ammoni
Tel. 02 2643 6255/4466
cell. 334 6090384
e-mail: ufficio.stampa@hsr.it
web: www.hsr.it