



FONDAZIONE



Comunicato stampa

Grazie alla terapia genica, svelato l'albero genealogico delle staminali del sangue

Milano, 2 ottobre 2018 – Bastano poche settimane, a seguito di un trapianto di midollo, perché l'intero tessuto sanguigno, comprensivo di un sistema immunitario funzionante, si rigeneri. Comprendere come avviene questo processo permetterebbe di migliorare efficacia e sicurezza dei trapianti, con implicazioni per il trattamento di moltissime patologie diffuse, dai tumori alle malattie autoimmuni. **Attraverso le analisi di follow-up dei primi bambini trattati con terapia genica per la sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS)** – una malattia genetica rara del sistema immunitario – un gruppo di ricercatori dell'Istituto San Raffaele Telethon per la Terapia Genica (SR-Tiget), guidati dal professor Alessandro Aiuti, vice-direttore SR-Tiget, insieme a Luca Biasco, oggi all'Harvard Medical School di Boston, è riuscito per la prima volta a tracciare la **storia di oltre 140.000 cellule trapiantate** nei cinque anni successivi al trattamento. Lo studio, pubblicato oggi sulla prestigiosa *Nature Medicine* e possibile grazie al sostegno di Fondazione Telethon, **svela il ruolo delle diverse famiglie di staminali sia nella fase – successiva al trapianto – di ricostruzione da zero del sistema ematopoietico che in quella stazionaria di mantenimento**. I risultati della ricerca aprono nuove prospettive per tutto l'ambito ematologico, dimostrando ancora una volta che la ricerca per le malattie rare produce conoscenze e innovazioni preziose per la vita di molti.

A dispetto della sua importanza clinica e scientifica, il processo attraverso il quale le cellule del sangue vengono continuamente rigenerate a partire dalle staminali del midollo è sempre stato difficile, se non impossibile, da studiare in vivo nell'uomo. L'avvio delle prime sperimentazioni cliniche di terapia genica per le immunodeficienze primitive ha però cambiato le cose. In questi approcci terapeutici – di cui l'SR-Tiget dell'Ospedale San Raffaele è un punto di riferimento a livello mondiale – le cellule staminali del midollo, che nei pazienti presentano un gene mutato (causa della malattia), vengono estratte e corrette, inserendo al loro interno una copia funzionante dello stesso gene. La modifica genetica avviene attraverso un virus svuotato del suo contenuto replicativo e usato come vettore per consegnare la terapia nelle cellule. Una volta corrette, queste ultime vengono infuse nuovamente nel paziente, dove per duplicazione e differenziazione riproducono tutte le altre cellule del tessuto sanguigno.

"L'inserimento del gene terapeutico nel DNA delle cellule del paziente permette non solo di renderle funzionali e sane, ma anche di studiare cosa accade a ciascuna di loro nel corso dei mesi e degli anni successivi al trapianto", spiega **Alessandro Aiuti**, coordinatore della ricerca clinica

in SR-Tiget e professore ordinario presso l'Università Vita-Salute San Raffaele. *“Questo perché il gene inserito si posiziona in un punto casuale del DNA, che è diverso per ciascuna cellula. Le sue coordinate diventano così una sorta di codice a barre, un'etichetta che identifica quella specifica cellula staminale e tutte le cellule del sangue che deriveranno da lei”.*

I ricercatori hanno analizzato i campioni di sangue e midollo che nel corso di 5 anni sono stati prelevati dai pazienti trattati per WAS come parte del normale *follow-up* alla terapia, necessario per controllarne sicurezza ed efficacia. All'interno dei campioni hanno “contato” le cellule identificate da ciascun codice a barre e le hanno classificate per tipologia. Attraverso dei modelli matematici sono poi riusciti a ricostruire la loro posizione all'interno di un vero e proprio albero genealogico. Facendolo hanno scoperto che ci sono specifiche famiglie di cellule staminali che giocano ruoli diversi nella rigenerazione del sangue. Alcuni tipi di cellule sono fondamentali nei primi mesi successivi al trapianto, in cui il sistema ha bisogno di ricostruirsi da zero, e a grande velocità. Altri rimangono invece dormienti, per entrare in azione solo più avanti e dare il loro fondamentale contributo durante la fase cosiddetta stazionaria, quella di mantenimento del tessuto nelle normali condizioni di salute. *“Uno dei risultati più sorprendenti dello studio – e che potrebbe avere ripercussioni dirette nel campo dei trapianti di midollo – è la capacità delle staminali specializzate nel produrre linfociti di mantenere la propria popolazione stabile in modo pressoché autonomo, senza cioè aver bisogno di essere costantemente ripopolati dalle cellule staminali di livello superiore, non ancora specializzate”*, spiega **Serena Scala**, giovane ricercatrice del SR-Tiget, tra i primi autori del lavoro.

“Questo studio dimostra ancora una volta che la ricerca scientifica nel campo delle malattie rare, se ambiziosa e di qualità, non solo può ridare una vita normale a bambini e famiglie che avevano perso ogni speranza, ma è in grado di generare conoscenze e applicazioni che sono a beneficio di tutti” conclude Aiuti.

Il gruppo di ricerca ha lavorato grazie ai finanziamenti ricevuti da **Fondazione Telethon**, dal **Ministero della Salute** e della Commissione Europea.

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 grave immunodeficienza e di continue emorragie, dovute al numero insufficiente di piastrine nel sangue. Ad oggi sono stati trattati con la terapia genica sperimentale messa a punto al San Raffaele 16 pazienti affetti da WAS, 8 dei quali sono



FONDAZIONE



inclusi in uno studio clinico finalizzato alla registrazione della terapia sponsorizzato da Orchard Therapeutics. Di questi 8 pazienti, 6 sono quelli descritti in questa ricerca pubblicata su *Nature Medicine*. La terapia si sta dimostrando sicura ed efficace.

STUDIO PUBBLICATO SU *NATURE MEDICINE* – 01 ottobre 2018

Dynamics of genetically engineered hematopoietic stem and progenitor cells after autologous transplantation in humans

Serena Scala^{1*}, Luca Basso-Ricci^{1*}, Francesca Dionisio^{1*}, Danilo Pellin^{2*}, Stefania Giannelli^{1*}, Federica Andrea Salerio¹, Lorena Leonardelli¹, Maria Pia Cicalese³, Francesca Ferrua^{1,3,4}, Alessandro Aiuti^{1,3,4} and Luca Biasco^{1,2}

¹San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milan, Italy.

²Harvard Medical School, Gene Therapy Program, Dana-Farber/Boston Children's Cancer and Blood Disorders Center, Boston, MA, USA.

³Pediatric Immunohematology and Bone Marrow Transplantation Unit, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milan, Italy.

⁴Università Vita-Salute San Raffaele, Milan, Italy.

*equal contribution

Per informazioni alla stampa:

Fondazione Telethon

Ufficio stampa

HAVAS PR Milan

Sara Bernabovi – sara.bernabovi@havaspr.com

Tel. 02 85457032 – cell. 3427579993

Thomas Balanzoni – 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