

Informazioni sulla terapia genica

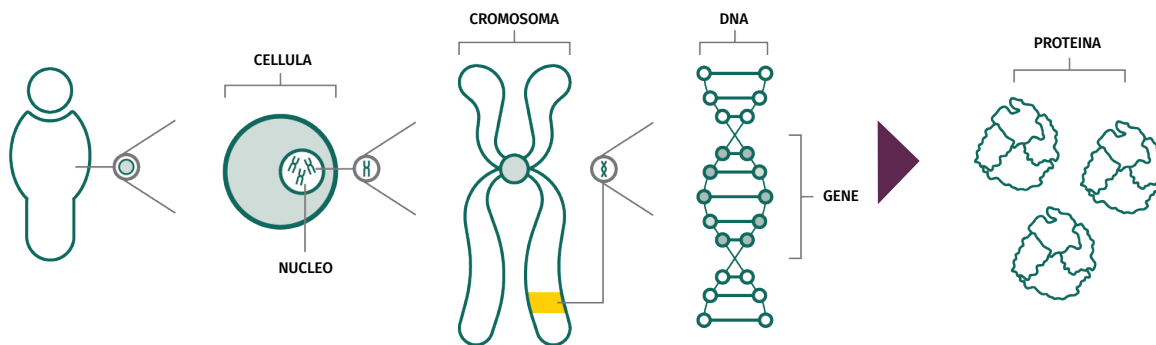
Lo scopo di questo sito è fornire informazioni ai pazienti e alle persone che assistono i pazienti sul campo della terapia genica e su come è studiata per l'uso nell'emofilia.

Informazioni sulla malattia genetica

Geni: il manuale di istruzioni del corpo

Il corpo umano è costituito da trilioni di **cellule**. Al centro di ciascuna cellula si trova il **nucleo**, che contiene tutte le istruzioni necessarie al corpo per funzionare.

Queste istruzioni sono memorizzate nei **chromosomi**, che sono costituiti da **DNA** (acido desossiribonucleico). Il DNA è organizzato in **geni**, che forniscono istruzioni per produrre le **proteine**, molecole che costruiscono, regolano e mantengono il corpo. I fattori di coagulazione sono un esempio di proteine.



Un altro modo di pensarci è come una biblioteca di riferimento.

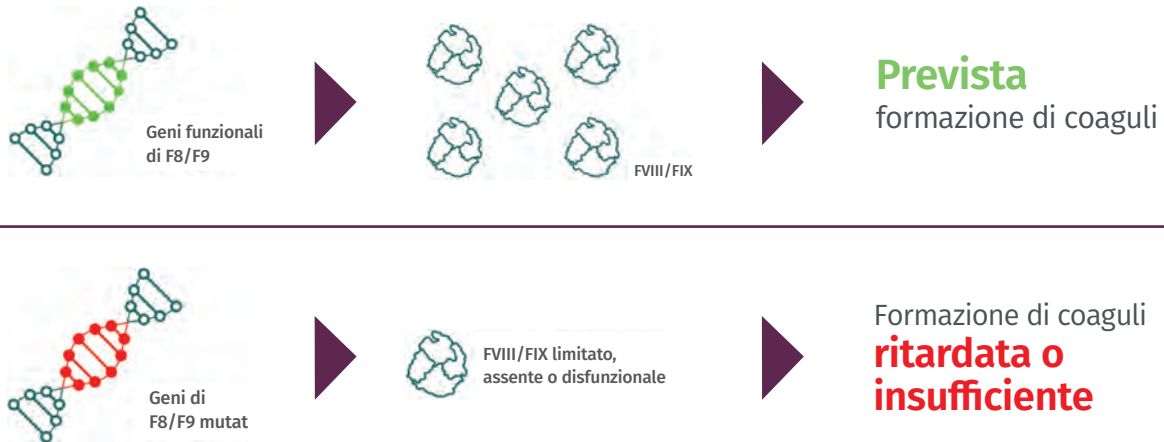


La biblioteca (nucleo) contiene un mucchio di enciclopedie (cromosomi) del "come fare" scritte nel proprio alfabeto speciale (DNA). Le enciclopedie (cromosomi) sono organizzate in capitoli specifici (geni), che forniscono le istruzioni di cui il corpo ha bisogno per costruire le proteine.

Geni ed emofilia

L'emofilia è una rara malattia emorragica genetica che causa un ritardo nella formazione di coaguli. Nell'emofilia, vi è una mutazione nel gene che contiene le istruzioni del corpo per creare una delle numerose importanti proteine della coagulazione del sangue chiamate "fattori". Esistono due tipi principali di emofilia: A e B.

- L'emofilia A, o deficit del fattore VIII, colpisce circa 25 nati maschi su 100.000
- L'emofilia B, o deficit del fattore IX, colpisce circa 5 nati maschi su 100.000



L'emofilia è più frequentemente ereditaria, ovvero trasmessa attraverso una mutazione nei geni o nel DNA dei genitori. Tuttavia, in un terzo dei casi, l'emofilia è causata da una mutazione nuova o spontanea. A causa del modo in cui l'emofilia è trasmessa dai genitori ai figli, colpisce principalmente gli uomini. Tuttavia, in rari casi, anche le donne possono essere affette da emofilia.

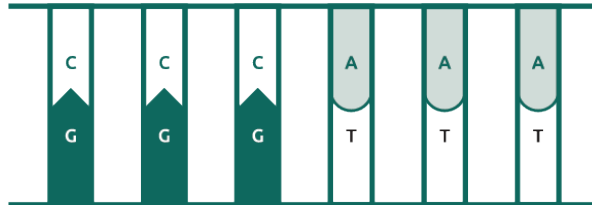
La gravità dell'emofilia è classificata in base al livello del fattore nel sangue di una persona:

- lieve (da >5% a 40%)
- moderata (dall'1% al 5%)
- grave (<1%)

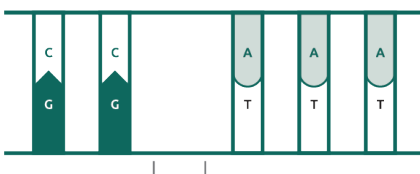
Gli individui con emofilia possono sanguinare spontaneamente (senza una causa nota) a causa di una lesione, all'interno o all'esterno del corpo e più a lungo rispetto a quelli senza emofilia. Le sedi comuni di sanguinamento interno sono le articolazioni e i muscoli; il sanguinamento in queste sedi può causare danni articolari e artrite. Possono anche verificarsi sanguinamenti esterni, tra cui sanguinamenti dal naso, sanguinamento prolungato da piccoli tagli e interventi odontoiatrici e lividi inspiegabili.

Comprendere la malattia genetica

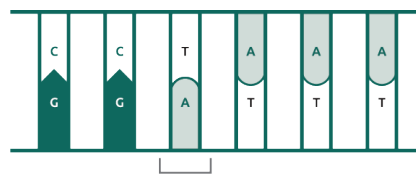
Il DNA ha il suo alfabeto: A, C, G, T. Le lettere rappresentano i 4 nucleotidi, che sono i mattoni costitutivi del DNA. Combinazioni uniche di adenina (A), citosina (C), guanina (G) e timina (T) costituiscono tutti i geni presenti nel corpo.



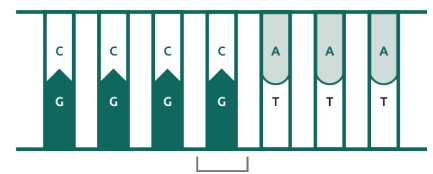
Una **mutazione genica** è una variazione nella sequenza del DNA che costituisce un gene. Esistono diversi tipi di mutazioni geniche:



Delezione: un segmento di DNA viene eliminato o perso



Sostituzione: un segmento di DNA viene sostituito con un segmento diverso



Duplicazione: viene ripetuto un segmento di DNA, con conseguenti copie multiple di tali informazioni genetiche

Le mutazioni geniche possono causare:

- il non corretto funzionamento di una proteina o che essa smetta di funzionare del tutto
- una quantità insufficiente di proteine o nessuna proteina da produrre.

Quando una proteina manca o non funziona correttamente, la funzione nel corpo che controlla la proteina sarà compromessa, con conseguente malattia genetica.

Cos'è la terapia genica sperimentale?

Introduzione alla ricerca sulla terapia genica

La terapia genica è un potenziale approccio per trattare o prevenire le malattie genetiche. L'obiettivo della terapia genica è affrontare una malattia genetica alla sua fonte, il gene. I ricercatori stanno attualmente conducendo sperimentazioni cliniche per individuare un potenziale approccio per il raggiungimento di questo obiettivo, modificando (cambiando) i geni o creando nuovi geni funzionali in laboratorio e trasferendoli in cellule specifiche del corpo

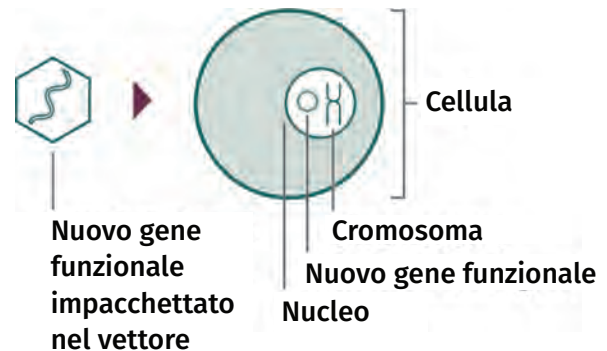


Gli scienziati stanno studiando la terapia genica sperimentale da oltre 50 anni e la scienza della terapia genica continua a evolversi. A oggi, sono previste, in corso o sono state completate più di 2.600 sperimentazioni cliniche di terapia genica per diverse malattie genetiche.

La terapia genica è uno dei diversi approcci studiati per il trattamento dell'emofilia. Questo approccio introduce una nuova copia funzionale di un gene con lo scopo di ripristinare o migliorare la sua funzione originale. A volte viene indicata come aumento genico, trasferimento genico o sostituzione genica. Un approccio oggetto di ricerca è la terapia genica con vettore virale adeno-associato (AAV).

Terapia genica con AAV

Creazione di nuovi geni funzionali in laboratorio e loro distribuzione a cellule specifiche del corpo



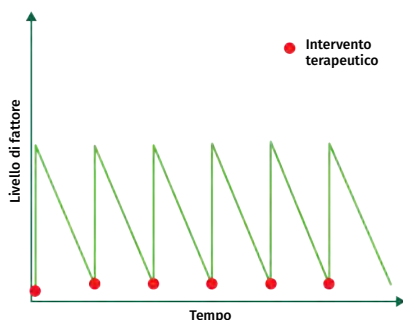
Cos'è la terapia genica sperimentale?

LIVELLO SUCCESSIVO

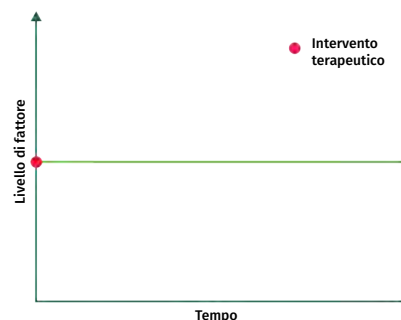
Obiettivo della ricerca sulla terapia genica per l'emofilia

Perché gli scienziati hanno continuato a ricercare la terapia genica per così tanto tempo? I loro sforzi mirano a trovare un potenziale trattamento una tantum o non frequente come opzione terapeutica aggiuntiva per sostituire i trattamenti ricorrenti in corso per l'emofilia. La speranza è quella di passare dagli alti e bassi dei livelli del fattore di coagulazione (spesso chiamati "alti e bassi") a un livello di fattore espresso in modo continuo.

Terapia attuale per l'emofilia



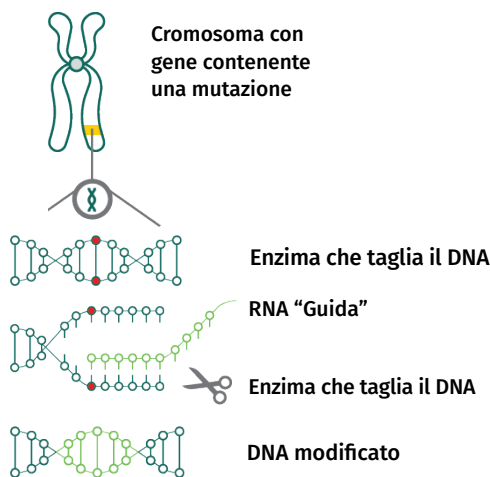
Scopo: mantenere costante il livello di espressione dei fattori



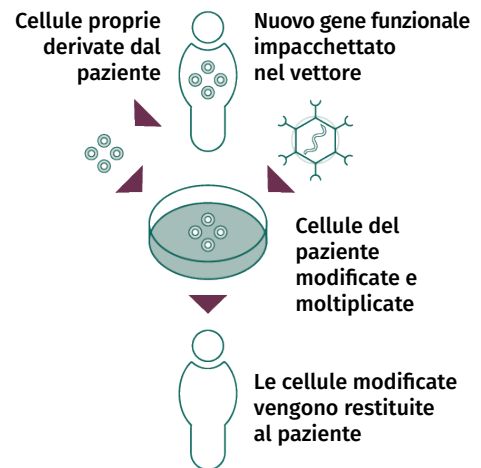
Altre tecniche sono in fase di studio per trattare o prevenire la malattia a livello genico

Gli scienziati stanno studiando diversi approcci per trattare o prevenire una malattia genetica alla sua fonte, il gene.

L'**editing genetico**, talvolta chiamato editing genico o genomico, modifica i geni *esistenti* nel DNA di una persona per correggere mutazioni specifiche. Alcuni esempi di tecnologie di editing genetico sperimentale includono CRISPR e nucleasi a dita di zinco.



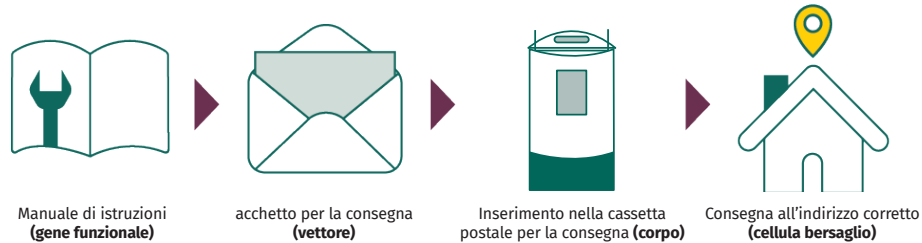
La **terapia cellulare** trapianta *intere cellule* in grado di aggiungere una funzione nuova o desiderata a una persona. I geni presenti nelle cellule possono o meno essere modificati mediante terapia genica o editing genetico mentre si trovano al di fuori del corpo prima di essere restituiti al paziente.



A cosa è destinata la terapia genica sperimentale?

Passo dopo passo

L'obiettivo generale della terapia genica sperimentale è fornire un gene funzionale a una cellula specifica o target.



Si pensi al **gene funzionale** come il manuale di istruzioni che spiega al corpo come produrre una proteina desiderata.

Una volta creato un gene funzionale, deve esserci un modo per consegnarlo all'indirizzo corretto o alle cellule bersaglio. Il nuovo gene funzionale viene quindi inserito in un involucro di origine virale, creando un pacchetto di consegna noto come **vettore**.

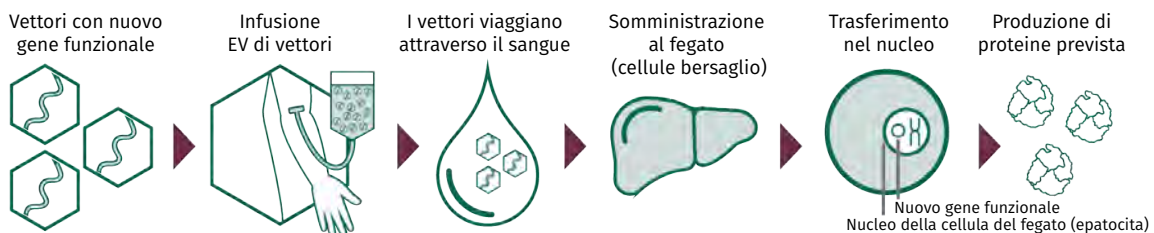
Il solo scopo del vettore è quello di consegnare il gene funzionale al corretto tipo di cellula bersaglio, proprio come una busta che assicuri che il manuale di istruzioni arrivi all'indirizzo corretto. La busta (vettore) viene quindi inserita nella casella postale (corpo) e spedita all'indirizzo corretto (tipo di cellula bersaglio) per consegnare il manuale di istruzioni (gene funzionale).

I vettori vengono scelti perché presentano un'affinità, o preferenza, per uno o più tipi cellulari specifici, consentendo al gene funzionale di raggiungere il punto giusto. Sono un po' come una busta pre-indirizzata che può essere inviata solo a un particolare indirizzo.

A cosa è destinata la terapia genica sperimentale?

LIVELLO SUCCESSIVO

Obiettivi della ricerca sulla terapia genica con AAV per l'emofilia



L'obiettivo principale della ricerca è valutare la sicurezza e l'efficacia della terapia genica mirata a ottenere un gene funzionale. Gli obiettivi secondari comprendono la determinazione del dosaggio di una potenziale terapia genica (per es. il numero di volte in cui viene somministrata e la giusta dose necessaria per bilanciare benefici e rischi).

La terapia genica sperimentale per l'emofilia è studiata per aggiungere una copia funzionale del gene del fattore VIII o del fattore IX al centro di controllo della cellula (nucleo). Se il trasferimento avviene con successo, il gene funzionale è destinato a fornire alla cellula le giuste istruzioni per produrre fattore VIII o fattore IX, entrambe proteine di coagulazione.

In questo caso viene utilizzato un virus come meccanismo di consegna, o vettore. Per prima cosa vengono rimosse le informazioni genetiche virali. Il nuovo DNA (gene funzionale) viene inserito all'interno dell'involucro di origine virale, che può trasportare il nuovo gene nel corpo. Il vettore viene inserito nel corpo attraverso il sangue, mediante un'infusione endovenosa (EV).

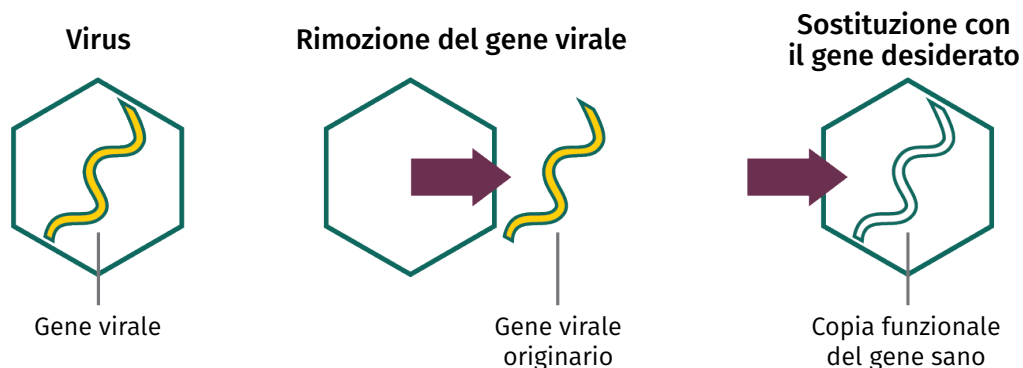
Il vettore utilizzato nella ricerca sulla terapia genica per l'emofilia si propaga di preferenza nelle cellule epatiche (epatociti).

Virus modificati come vettori

Nella ricerca sulla terapia genica, i virus modificati sono il metodo più comunemente utilizzato per la somministrazione di materiale genetico. Nel corso di milioni di anni, i virus si sono evoluti fino ad acquisire ottime capacità nell'inserimento di informazioni genetiche all'interno delle cellule. Presentano anche una capacità naturale di colpire specifici tipi di cellule del corpo.

Per modificare un virus da utilizzare nella ricerca sulla terapia genica, le sue informazioni genetiche sono sostituite dal gene funzionale. Ora non è più un virus, ma un vettore, o trasportatore. I vettori vengono modificati per essere non patogeni, il che significa che non possono riprodurre il virus e causare malattie.

Creazione di un vettore



Il virus adeno-associato (AAV) è comunemente utilizzato come vettore nella ricerca sulla terapia genica in generale e in particolare nella ricerca sulla terapia genica per l'emofilia.

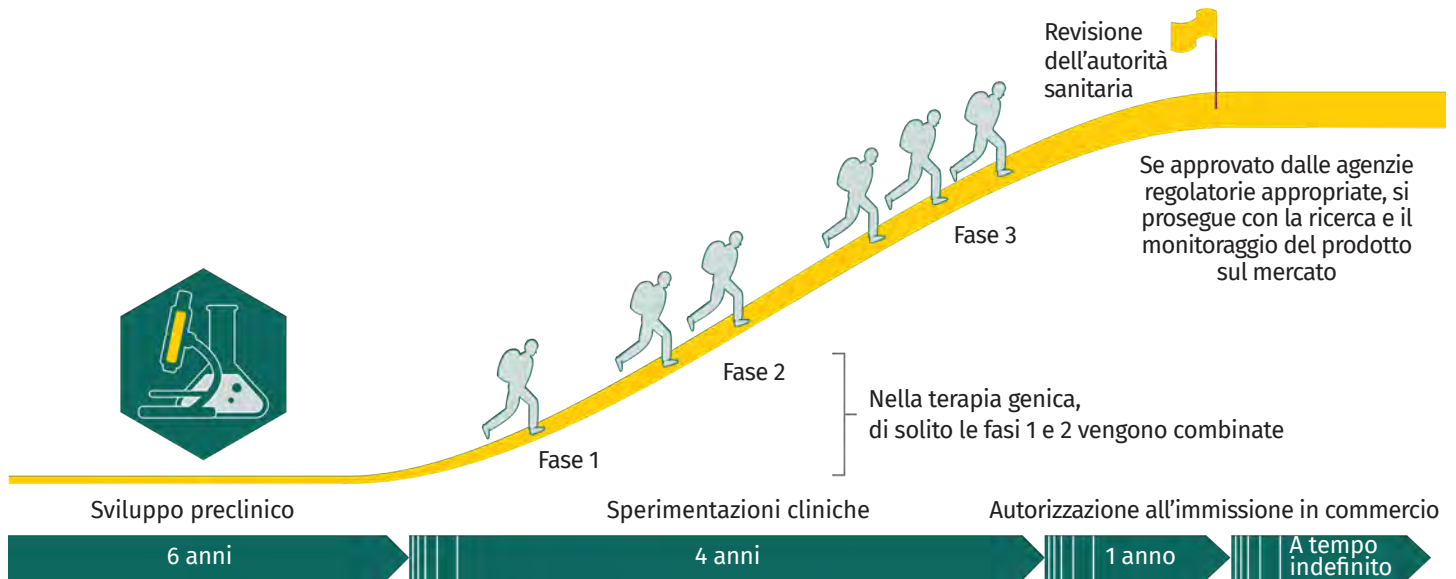
Vi sono alcuni motivi per cui viene utilizzato l'AAV:

- non è noto che causi malattie umane
- presenta anticorpi preesistenti relativamente bassi (immunogenicità). Ciò significa che vi è una minore probabilità che un paziente sia stato precedentemente esposto a esso. Il sistema immunitario, pertanto, non lo riconoscerebbe e non cercherebbe di distruggere il vettore prima che abbia la sua possibilità di raggiungere le cellule bersaglio.
- può adattarsi al gene del fattore funzionale all'interno.
- esistono diverse versioni naturali dell'AAV, che preferiscono o presentano un'affinità per diversi tipi di cellule (tropismo).

Come sono studiate le terapie sperimentali

La sicurezza e il benessere dei pazienti sono le priorità principali

Dopo molti anni di ricerca iniziale (preclinica), che comprende studi di laboratorio, di produzione e sugli animali, le nuove terapie sperimentali possono quindi essere esaminate e autorizzate dall'agenzia regolatoria competente per gli studi di ricerca sugli esseri umani, noti come sperimentazioni cliniche. Le sperimentazioni cliniche prevedono diverse fasi e un'approfondita analisi dei dati allo scopo di garantire soprattutto la sicurezza dei pazienti.



I risultati delle sperimentazioni cliniche forniscono informazioni sulla sicurezza, l'efficacia e l'utilizzo appropriato della terapia oggetto di studio.

Come sono studiate le terapie sperimentali (continua)

Potenziali rischi della terapia genica

Come per qualsiasi nuovo trattamento oggetto di ricerca, esiste la possibilità di effetti indesiderati. Per aiutare a identificare questi rischi, le terapie geniche vengono studiate in sperimentazioni cliniche in condizioni controllate. Mentre la sicurezza della terapia genica sperimentale è ancora in fase di studio, la ricerca condotta fino a oggi ha aiutato gli scienziati ad apprendere lezioni importanti.

I potenziali rischi identificati finora nella ricerca sulla terapia genica comprendono i seguenti:



il sistema immunitario del corpo potrebbe rispondere in modo involontario.

Il compito del sistema immunitario è difendersi contro i patogeni esterni, come i virus, dall'esterno del corpo che potrebbero causare danni o malattie all'interno del corpo. Sebbene questo meccanismo di difesa sia normale e previsto, potrebbe indurre il sistema immunitario a resistere o a tentare di combattere la terapia genica. Questo perché il sistema immunitario può vedere il vettore, che agisce come veicolo di somministrazione per la terapia genica, come qualcosa che non dovrebbe esserci, un "invasore". Ciò può portare a risposte immunitarie nel corpo, come:

- gonfiore del fegato che, se non controllato, potrebbe portare a una riduzione o perdita della proteina fattore prodotta dalla terapia genica sperimentale. Per calmare il sistema immunitario, può essere necessario somministrare un trattamento, per esempio un breve ciclo di steroidi.
- lo sviluppo di anticorpi in risposta alla terapia genica con AAV, che potrebbe rendere una persona non idonea alla ricerca sulla terapia genica con AAV e ai potenziali trattamenti futuri. Questo perché gli anticorpi riconosceranno la terapia genica con virus adeno-associati (AAV) precedentemente identificata e la espellono dal corpo.
- lo sviluppo di anticorpi contro FVIII o FIX (chiamati anche inibitori), che limiterebbero la capacità della terapia genica di funzionare come desiderato.
- reazioni allergiche variabili da lievi a gravi.



Potrebbero verificarsi altri potenziali rischi correlati al trasferimento genico stesso

- Il gene funzionale trasportato da un vettore può essere consegnato alle cellule sbagliate. Sebbene i vettori tendano a essere specifici nelle cellule che bersagliano, esiste comunque il rischio che i vettori possano trovare la loro strada in cellule a cui non sono destinati. Ciò potrebbe danneggiare tali cellule o causare una crescita cellulare inappropriata, causando tumori.
- Una volta che il vettore AAV ha inserito il gene funzionale all'interno del nucleo, l'involucro vuoto del vettore (la "busta") viene rimosso (o eliminato) dal corpo. Questa "eliminazione del vettore" si verifica in liquidi come urina, liquido seminale o saliva. Sebbene sia raro, ciò potrebbe portare alla formazione di anticorpi contro il vettore AAV nelle persone che entrano in contatto con questi fluidi. Ciò potrebbe involontariamente rendere qualcuno non idoneo alla terapia genica con AAV in futuro.

Gli studi sono in corso e i partecipanti continuano a essere seguiti. Potrebbero essere identificati rischi aggiuntivi in futuro. Prima della revisione finale e dell'approvazione da parte delle autorità sanitarie, la sicurezza e l'efficacia della terapia genica sperimentale non sono ancora note e tale terapia non è approvata per il trattamento della malattia o condizione per la quale è in fase di studio.

Saperne di più

Se Lei è interessato/a a saperne di più sulle sperimentazioni cliniche sulla terapia genica per l'emofilia, ne parli con il Suo medico e visiti [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov).