

FONDAZIONE



Roma, 28 febbraio 2024 - Alla vigilia della XXVI Giornata Mondiale delle Malattie Rare, Fondazione Telethon annuncia il proprio impegno nel far sì che la terapia genica per la sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS), una malattia genetica rara del sistema immunitario, possa essere presto disponibile.

Questa decisione è la seconda tappa di un percorso assolutamente pionieristico tracciato da Telethon per evitare che terapie geniche, potenzialmente in grado di cambiare la storia naturale di malattie molto gravi, siano indisponibili ai pazienti. Già lo scorso settembre la Fondazione aveva annunciato di essersi assunta la responsabilità di produrre e distribuire la terapia genica per un'altra rara immunodeficienza, l'ADA-SCID, che nonostante la conferma della sua efficacia e sicurezza rischiava di non essere più disponibile.

Oggi è la volta della terapia genica per la sindrome di Wiskott-Aldrich, anch'essa nata nei laboratori dell'Istituto San Raffaele-Telethon di Milano e successivamente oggetto di una partnership industriale. Tuttavia, nel 2022 l'azienda farmaceutica che l'aveva in licenza ha annunciato il proprio disinvestimento nel campo delle immunodeficienze, prima della richiesta dell'autorizzazione all'immissione in

commercio all'EMA.

Fondazione Telethon ha quindi ottenuto la restituzione della licenza e si è lanciata in una nuova sfida: ottenere l'approvazione di questa terapia da parte degli enti regolatori. L'impegno di renderla quindi disponibile per i pazienti che ne hanno bisogno risponde alla missione della Fondazione, che è quella di far avanzare la ricerca scientifica verso la cura delle malattie rare, che nel mondo riguardano ben 300 milioni di persone.

Nel frattempo, l'EMA ha selezionato Telethon e il programma di sviluppo di questa terapia per il suo progetto pilota di accelerazione, che supporta realtà accademiche e organizzazioni non profit nello sviluppo di terapie avanzate. La Fondazione sarà affiancata attraverso un rigoroso processo di consulenza regolatoria e di verifiche pre-autorizzazione nella richiesta di immissione in commercio in Europa.

Francesca Pasinelli, consigliere delegato di Fondazione Telethon commenta così: "Non c'è occasione migliore della Giornata Mondiale delle Malattie Rare per annunciare il nostro impegno a rendere disponibile come trattamento anche la terapia genica per la sindrome di Wiskott-Aldrich, una rara malattia genetica del sistema immunitario. Dopo la decisione presa per la terapia genica per l'ADA-SCID, vogliamo garantire la disponibilità di un altro trattamento che altrimenti rischierebbe il mancato accesso al mercato. Essere stati selezionati dall'EMA per il suo programma europeo di sviluppo di terapie avanzate è un riconoscimento della nostra capacità di portare questa terapia all'approvazione in Europa, grazie alla nostra visione e alle competenze di cui disponiamo".

La sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS)

Si manifesta fin dalla prima infanzia con infezioni ricorrenti e recidivanti, sanguinamenti, eczema, aumento del rischio di sviluppare malattie autoimmuni e linfomi. La sindrome si trasmette con modalità legata al cromosoma X (su cui è localizzato il gene WAS): colpisce quasi esclusivamente i maschi, con una incidenza di 4/1.000.000 nati vivi maschi, mentre le femmine sono in genere portatrici sane. Una donna portatrice sana ha il 50 per cento di probabilità di trasmettere la malattia a ogni figlio maschio.

La presa in carico dei bambini affetti consiste nel curare e prevenire le infezioni attraverso l'infusione regolare di immunoglobuline. L'unico trattamento potenzialmente risolutivo è il trapianto di cellule staminali ematopoietiche, che però è fattibile solo in presenza di un donatore compatibile e non è scevro da potenziali complicanze, soprattutto se eseguito dopo i 5 anni di età[1].

La terapia genica

Nei casi in cui non è possibile eseguire il trapianto, la terapia genica si sta dimostrando una valida alternativa, con ottimi risultati in termini sia di sopravvivenza che di efficacia. Si basa su un'unica somministrazione di cellule staminali ematopoietiche prelevate dal paziente e messe a contatto con un vettore virale contenente una versione sana del gene associato alla sindrome.

Una volta corrette, le cellule staminali vengono reinfuse nel paziente, che viene "preparato" a riceverle grazie a una chemioterapia che permette di fare spazio nel suo midollo. Il trattamento chemioterapico è comunque meno intenso - e quindi potenzialmente meno tossico - di quello utilizzato nel caso di trapianto da donatore.

Il protocollo messo a punto dai ricercatori dell'Istituto San Raffaele-Telethon di Milano prevede l'utilizzo di vettori lentivirali, derivati cioè dal virus HIV: un paradosso notevole se si considera che il temibile virus dell'immunodeficienza umana viene letteralmente "smontato" e utilizzato come base per costruire il veicolo necessario per curare un'immunodeficienza che invece ha origine genetica.

Ad oggi sono complessivamente 28 i pazienti con WAS trattati a Milano, oltre la metà di quelli trattati nel mondo nel corso di altre sperimentazioni con vettori lentivirali[2]. I risultati sui primi pazienti trattati[3] indicano che la terapia genica è in grado di ripristinare una corretta funzionalità del sistema immunitario, con un netto calo delle infezioni, un aumento delle piastrine e un miglioramento di manifestazioni tipiche quali eczema, petecchie e sanguinamenti; possono sospendere la profilassi e l'assunzione di immunoglobuline, fare i vaccini, ma soprattutto fare vita di comunità (frequentare la scuola, fare sport, lavorare).

Tutti i pazienti trattati finora nelle varie fasi della sperimentazione continuano a essere monitorati per raccogliere ulteriori dati di sicurezza ed efficacia. Al momento la terapia genica è accessibile in Italia grazie alla determina AIFA del 2 agosto 2023, che ai sensi della legge 648 la indica per il trattamento dei pazienti con WAS dai 6 mesi in su privi di un donatore compatibile.

[1] Ferrua F et al, "Gene Therapy for Wiskott-Aldrich Syndrome: History, New Vectors, Future Directions". *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Aug; 146(2): 262–265. doi: 10.1016/j.jaci.2020.06.018

[2] Tucci F et al, "A systematic review and meta-analysis of gene therapy with hematopoietic stem and progenitor cells for monogenic disorders". *Nat Commun.* 2022 Mar 14;13(1):1315. doi: 10.1038/s41467-022-28762-2.

[3] Ferrua F et al, "Lentiviral haemopoietic stem/progenitor cell gene therapy for treatment of Wiskott-Aldrich syndrome: interim results of a non-randomised, open-label, phase 1/2 clinical study". *The Lancet Hematology*, Volume 6, Issue 5, E239-E253, May 2019.