

IN QUESTE PAGINE:
I LABORATORI DI
GENETHON BIOPROD,
IMPIANTO DI PRODUZIONE
DI TERAPIA GENICA
PER LE MALATTIE RARE
A EVRY IN FRANCIA



Guariti con I GENI

Bambini condannati da malattie rare. Tornano alla vita. Grazie alla terapia genica. E a uno strano matrimonio

DI LETIZIA GABAGLIO

Salsabil ha 14 anni e vive a Gerusalemme con la sua famiglia, gioca con gli altri ragazzini, va a scuola. A vederla non si direbbe che era una bambina “bolla”, nata cioè con una grave malattia rara del sistema immunitario, l’Ada-Scid, che rende totalmente indifesi di fronte alle infezioni e obbliga i piccoli a vivere isolati da tutto e tutti, come in una “bolla” appunto; e nel giro di qualche anno condanna comunque a morte. Perché lei è guarita. Grazie a una ricerca italiana targata Telethon

che, nel giro di qualche mese, diventerà una terapia genica a disposizione di tutti. Dopo Salsabil, infatti, altri 19 bambini hanno fatto la stessa cura e sono guariti. Bastano, per una malattia così rara a dire che sì, la tecnica messa a punto dal team del Tiget, il laboratorio Telethon all’interno del San Raffaele di Milano, funziona sul serio. E bastano a convincere la stessa Telethon a fare il salto: dalle sperimentazioni finanziate dalle celebri raccolte fondi al banco di prova di un’agenzia regolatoria con l’autorità di elevare il caso Salsabil a una terapia standard. Ma per farlo serve qualcosa di

diverso dalla capacità clinica e scientifica; per mettere sul mercato un farmaco serve la capacità di standardizzare il metodo e preparare i dossier che fughino ogni dubbio. Per questo Telethon ha cercato un partner industriale, e lo ha trovato in GlaxoSmithKline. E entro la fine dell’anno arriveranno sul tavolo dell’Ema, l’ente che regola la commercializzazione di farmaci e terapie in Europa, tutti i dati necessari a convincere i tecnici. La patologia è grave e terapie non ce ne sono, quindi sono in molti a sperare che entro il 2015 la prima terapia genica messa a punto da Telethon



diventerà una cura a disposizione di tutti.

Con l'arrivo dei dossier all'agenzia europea si suggella per la prima volta un nuovo modello di ricerca farmacologica, capace di offrire ai malati di patologie genetiche rare, fino a non molto tempo fa trasparenti per Big Pharma, delle soluzioni reali. «Il mandato che ci danno i pazienti è quello di trovare una cura. Per farlo noi selezioniamo e finanziamo le ricerche e le idee migliori, ma quando otteniamo un risultato dobbiamo porci anche l'obiettivo di renderlo fruibile a tutti», sottolinea Francesca Pasinelli, direttore generale di Telethon: «La ricerca per noi è un mezzo per arrivare alla cura, non il fine. Ma per produrre un farmaco ci vuole un'azienda farmaceutica. Ci siamo impegnati quindi a selezionare le aziende che ci avessero garantito le migliori condizioni: continuare la nostra ricerca in manie-

ra indipendente e impegnarsi a portare a termine il progetto. Se non lo dovessero fare la proprietà di quanto sviluppato tornerebbe a noi». L'accordo con GSK prevede un finanziamento iniziale di 10 milioni di euro direttamente alle casse di Telethon, a cui si sono aggiunti e si aggiungeranno altri soldi mano a mano che vengono raggiunte delle tappe intermedie di sviluppo dei farmaci; in cambio l'azienda ha la licenza esclusiva per lo sviluppo e la commercializzazione dei protocolli di terapia genica su scala mondiale. «La nostra scelta è stata dettata dal rapporto che ci lega a Telethon da 10 anni a questa parte, ma anche dalla possibilità di ampliare le nostre conoscenze in un campo dove siamo già presenti: abbiamo una tradizione nelle malattie rare o orfane con 14 farmaci», afferma Daniele Finocchiaro, presidente e amministratore

delegato di GlaxoSmithKline.

E infatti la partnership fra la charity e la multinazionale non si limita ai bambini bolla. Oltre l'Ada-Scid, ormai in fase clinica, l'accordo riguarda altre sei patologie: la sindrome di Wiskott-Aldrich, deficit immunitario che colpisce quasi esclusivamente bambini maschi; la leucodistrofia metacromatica, malattia genetica che provoca la perdita progressiva delle capacità intellettive e motorie; la beta talassemia, una delle malattie del sangue più diffuse; la mucopolisaccaridosi 1 (MPS1), una patologia che nella forma più grave provoca ritardo psicomotorio e deformità dello scheletro; la leucodistrofia globoide, condizione che porta alla morte entro i primi anni di vita; la granulomatosi cronica, patologia immunitaria che espone i bambini a tutte le infezioni. Per alcune di queste malattie si ►

ALCUNI DEI PICCOLI MALATI DI LEUCODISTROFIA E SINDROME DI WISKOTT-ALDRICH E CURATI CON UNA TERAPIA GENICA

sono già ottenuti dei risultati positivi sui pazienti, per altre le sperimentazioni cliniche inizieranno il prossimo anno. Insomma, i laboratori del Tiget stanno sfornando soluzioni terapeutiche per malattie che fino a pochi anni fa non avevano neanche un nome, figuriamoci una cura. Uno sforzo ventennale tutto italiano: italiani sono i soldi, le idee, i ricercatori e le strutture dove hanno lavorato. «Sarebbe veramente molto bello se domani l'Italia potesse diventare il centro di riferimento mondiale a livello medico, scientifico e industriale di questo settore», dice ancora Finocchiaro.

Il metodo che ha permesso a Salsabil di guarire è infatti stato messo a punto negli anni Novanta da Claudio Bordignon, Maria Grazia Roncarolo e Alessandro Aiuti sempre nei laboratori milanesi del Tiget. E



consiste nel prelevare dal midollo spinale del malato le cellule staminali del sangue, chiamate ematopoietiche, e correggerle in laboratorio. «Il lavoro di correzione lo fa un virus, una specie di navetta biologica che trasporta nelle cellule il gene corretto. Una volta preparato farmacologicamente l'or-

ganismo del paziente a ricevere questo nuovo materiale biologico si procede con l'iniezione», spiega Aiuti. È grazie a questa correzione fatta dai ricercatori che i bambini bolla possono tornare a baciare i propri genitori o giocare con gli amici, senza preoccuparsi di ammalarsi continuamente. Non avendo un donatore compatibile, condizione in cui è la maggior parte dei piccoli affetti da Ada-Scid, per questi pazienti la terapia genica è l'unica salvezza.

Grazie a un'intuizione di Luigi Naldini, direttore del Tiget, e al lavoro dell'équipe di Alessandra Biffi, poi, è stato possibile mettere a punto un'evoluzione della tecnica, usando per traghettare il gene corretto nelle cellule un lentivirus, derivato originariamente dall'Hiv, molto più efficace nell'entrare nelle cellule, anche in quelle che non si duplicano, come quelle nervose. È questa la tecnica che porterà presumibilmente in un paio d'anni all'approvazione di altre due terapie geniche, per la leucodistrofia metacromatica e la sindrome di Wiskott-Aldrich.

Dopo Salsabil, che ha aperto la strada a tutti gli altri bambini trattati per l'Ada-Scid, è toccato quindi a Mohammad di fare da apripista per questa nuova sperimentazione. La sua malattia, la leucodistrofia metacromatica, non dà scampo: nel giro di un paio d'anni i bambini riescono a malapena a muovere gli occhi, non sentono, non deglutiscono, fino a morire. Lo sanno bene i suoi genitori che hanno perso una figlia e ne hanno un secondo in condizioni terminali. Ma il destino di Mohammad è diverso: nel 2010 ha ricevuto le cellule modificate con il metodo di Naldini e ad oggi non ha ancora sviluppato alcun sintomo. Dopo di lui i ricercatori Telethon hanno trattato

È italiano lo scudo che salva il pancreas

La prima terapia genica approvata in Europa parla italiano. Nonostante il nome quasi impronunciabile - alipogene tiparvec - il primo trattamento che cancella la malattia sostituendo i geni difettosi con quelli corretti è frutto della collaborazione fra una biotech olandese, uniQure, che ha svolto la ricerca, e un'azienda farmaceutica italiana, Chiesi, che garantisce la sua commercializzazione. La terapia è stata già approvata dall'ente regolatorio europeo, l'Ema, e nelle prossime settimane sarà disponibile in Germania e in Gran Bretagna, poi gradualmente in tutte le altre nazioni, Italia compresa. «La malattia per cui è stata pensata è molto rara, il deficit da lipoproteina lipasi, una condizione causata da una mutazione genetica che impedisce all'organismo di smaltire correttamente i trigliceridi, che quindi si accumulano nel sangue e provocano pancreatiti ripetute», spiega Marcello Arca, responsabile del centro di riferimento per le malattie rare del metabolismo del Policlinico Umberto I di Roma. I pazienti che ne soffrono non possono fare nulla, se non cercare di limitare i danni con una dieta povera di grassi. Ma questo accorgimento spesso non basta: il rischio di avere delle pancreatiti rimane costante. «La qualità di vita di questi pazienti è pessima, le crisi portano a essere ricoverati, anche in terapia intensiva. Alla lunga, poi, il pancreas perde la sua funzionalità e si sviluppa diabete», va avanti Arca. Il deficit colpisce poche persone, si stima 1 o 2 ogni milione di abitanti. Ma per loro non c'era cura fino a oggi. Ma alipogene tiparvec potrebbe rappresentare una svolta. Il trattamento consiste nell'introdurre nell'organismo malato la versione corretta del gene difettoso a livello delle cellule dei muscoli, con delle iniezioni sulle gambe. «È stata scelta una variante del gene difettoso che produce una versione della proteina mancante particolarmente attiva», dice Arca: «Il gene è impacchettato dentro un virus insieme alle sostanze che servono per farlo replicare. In questo modo non si integra nel Dna delle cellule, ma si duplica ugualmente». Gli studi che hanno condotto alla registrazione del farmaco hanno dimostrato la sua efficacia nel ridurre il numero e la gravità delle pancreatiti. Nei pazienti, che di solito hanno un livello di trigliceridi nel sangue da 10 a 100 volte superiore alla norma, soprattutto dopo i pasti, si riducono i picchi di concentrazione di grassi, con un andamento che assomiglia a quello delle persone sane. La stessa piattaforma tecnologica usata per mettere a punto questa terapia verrà sfruttata per cercare di trovare una soluzione definitiva all'emofilia B: in questo caso Chiesi è impegnata anche sul fronte dello sviluppo del trattamento e non solo della commercializzazione.

Daniela Minerva Dopo il caso Stamina C'è chi cura e chi fa soldi

Buone notizie in queste pagine. E proprio per quei bambini così disgraziati da avere un gene piccolo piccolo ma bastardo e capace di impedire loro di vivere, a volte anche solo di cominciare a vivere. Li abbiamo visti questi piccoli, portati in piazza da Stamina Foundation, spinti in carrozzella davanti a Montecitorio con quel Vannoni che arringava il paese chiedendo giustizia per quei poveretti e soldi per lui. "L'Espresso" ha chiesto, invece, sin da subito, giustizia per Vannoni e i suoi e ora aspettiamo che i tribunali si pronuncino. Ma la/le storie che raccontiamo in queste pagine dimostrano che la medicina scientifica, quella vera fatta da scienziati veri, può vincere anche contro i geni più bastardi. Per questo, e non solo per la sorte dei piccoli malati di Ada, siamo particolarmente felici di raccontare il caso Telethon-Gsk. Magari è un caso piccolo, ma spazza via i mercanti di speranze vane. E mi spiego. I suddetti mercanti vivono sulle spalle di una condizione che ci sembrava

ineluttabile: ci sono malati - e sono spesso bambini - che soffrono di una patologia rara, così rara che nessuna Big Pharma ha interesse a impegnare i suoi ricercatori per trovare una cura. Disdicevole, forse, ma inevitabile perché le industrie farmaceutiche sono imprese Profit, e questo è di certo un bene per chi è colpito dal cancro, da una patologia cardiovascolare, da dolore cronico, insomma da una qualunque di quelle condizioni di cui soffrono così tante persone che trovare una terapia è una gallina dalle uova d'oro. Ma ha l'inevitabile corollario di lasciare molti malati di patologie rare senza cura. Gli stessi che si sentono abbandonati, che disperati finiscono preda dei Vannoni di turno. E atterriscono l'opinione pubblica che si chiede angosciata il perché di quell'abbandono.

E qui entra in gioco Telethon, finanziato da noi con le nostre donazioni, ed entrano in gioco le poche No-profit che fanno ricerca

vera su malattie rare. Con i denari del pubblico Telethon studia, studia, studia. E, nella migliore delle ipotesi, mette le mani su un meccanismo di cura. Bello! Ma... Per evitare di essere un qualunque mercante di speranze, chi pensa di avere una cura deve passare tutte le fasi di verifica necessarie a trasformare la sua convinzione in una certezza che giustifichi l'impegno economico e il via libera etico della comunità. E deve "standardizzare" il suo metodo, brutta parola per dire che è necessario mettere altri scienziati e clinici nelle condizioni di usarlo, in tutto il mondo. Può una onlus, anche se superbig come Telethon farlo? Difficile. Ma a quel punto la scoperta è fatta, il metodo funziona. E a una Big Pharma può di certo convenire mettere a disposizione la sua capacità di "standardizzare", far approvare dalle autorità sanitarie, e commercializzare una terapia. Questo è accaduto. E sembra potrà accadere per diverse altre patologie rare. Questa è una via, forse la via oggi. Ed è una risposta forte ai commercianti che barattano la credibilità scientifica con la pietà spiatellata in Tv.

altri due bambini con la stessa malattia e tre con la sindrome di Wiskott-Aldrich, una condizione che si manifesta con infezioni ricorrenti, eczema, disturbi della coagulazione, e maggiore suscettibilità al cancro. I risultati straordinari ottenuti, presentati su "Science" a luglio 2013, hanno convinto Gsk a opzionare anche questa terapia.

Ma la Fondazione voluta da Susanna

Agnelli ha altre frecce pronte a essere scoccate: sono già in sperimentazione sui pazienti soluzioni per alcune patologie del sistema nervoso centrale, malattie dei muscoli, che colpiscono gli occhi. Né Glaxo-SmithKline è l'unica azienda farmaceutica con cui la charity ha chiuso degli accordi. Nel 2012 Telethon ha iniziato una collaborazione con Shire: a fronte di un sostegno

di 17 milioni di euro per la ricerca dell'Istituto Telethon di genetica e medicina di Napoli sulle malattie neurodegenerative e da accumulo lisosomiale, l'azienda potrà rilevare i risultati più interessanti per sviluppare terapie efficaci da rendere disponibili ai pazienti in tutto il mondo. «Grazie al nostro sistema di scouting dei progetti migliori siamo riusciti in questi anni a ottenere dei risultati importanti e abbiamo la responsabilità di renderli disponibili. Sono risultati che partono dallo studio delle malattie rare ma che potrebbero rivelarsi adatti per patologie molto più diffuse, come dimostra il fatto che presto partiremo con le sperimentazioni della terapia genica nella beta talassemia. Ma in futuro potremmo pensare anche al cancro o alle malattie infettive», conclude Pasinelli. Perché la storia di Sansabil, Mohammad e tutti gli altri sia, domani, la storia di molti malati. ■

È UN NUOVO MODELLO DI BUSINESS. CON LE CHARITY CHE FANNO RICERCA E LE PHARMA CHE PENSANO ALLA PRODUZIONE

