



## ***Primo Piano - Quando la ricerca cambia il destino: storie di bambini curati con SUCCESSO***

**Napoli - 19 mag 2022 (Prima Pagina News) Dalle immunodeficienze ai tumori: al 77° Congresso della Società Italiana di Pediatria i progressi della medicina di precisione. Come la terapia genica cambia la storia naturale delle patologie.**

Bambini che sino a pochi anni fa sembravano destinati a una morte precoce o a una qualità della vita fortemente compromessa dalla malattia e ai quali la ricerca e le cure personalizzate sono riuscite a dare l'opportunità di vivere una vita normale. Nuove terapie che cambiano il destino. Come quello di Fabio, nato con la sindrome di Wiskott-Aldrich, grave patologia genetica rara che compromette irrimediabilmente il sistema immunitario, tornato in Italia dalla Germania per una speranza di cura. All' Istituto San Raffaele Telethon di Milano è stato sottoposto a un trapianto di cellule staminali corrette, grazie alla terapia genica, che ha "riacceso" il suo sistema immunitario, tanto da aver persino superato il Covid-19 da asintomatico, proprio lui che non avrebbe potuto prendere nemmeno un raffreddore. O come Guenda e Thomas, fratello e sorella affetti dalla stessa patologia, l'Ada Scid, una grave immunodeficienza molto rara (si stima che nascano 15 bambini all'anno in Europa e 350 nel mondo) che compromette il sistema immunitario. I piccoli che ne sono affetti vengono chiamati 'bambini bolla' perché costretti a vivere isolati, in un ambiente sterile, protetti da qualsiasi germe perché per loro potenzialmente letale. Anche Guenda e Thomas sono usciti dalla bolla grazie alla terapia genica: una terapia a misura di paziente, perché si prelevano le cellule staminali dal midollo osseo, si correggono in laboratorio introducendo il gene terapeutico e poi si reinfondono nel paziente stesso. A tre anni di distanza i bambini stanno bene. Così come, dopo oltre 10 anni dalla terapia, sta bene, è cresciuto e va a scuola Giovanni, nato con la stessa malattia genetica di sua sorella Liviana: la leucodistrofia metacromatica, una patologia che fa perdere la capacità di parlare, di mangiare, fino a quando chi ne è affetto non si arrende del tutto. L'intervento precoce su Giovanni, prima che si manifestassero i sintomi, nell'ambito di uno studio sperimentale iniziato molti anni fa, ha cambiato la sua vita. Ma la recente autorizzazione della terapia genica per leucodistrofia metacromatica apre nuova prospettiva di vita per altri bambini. Terapie geniche, farmaci biologici, trattamenti innovativi stanno aprendo nuove opportunità di diagnosi e cura per bambini affetti da alcune immunodeficienze, tumori, malattie ematologiche, ed altre ancora. A fare il punto al 77° Congresso Italiano di Pediatria in programma dal 18 al 21 maggio a Sorrento, alcuni tra i massimi esperti italiani. "Siamo molto felici di constatare che l'epidemia da Covid-19, che ha marginalizzato tanti ambiti medici, non ha fermato l'impegno della ricerca per offrire ai bambini e agli adolescenti con patologie rare e croniche complesse nuove speranze di cura. Un impegno che può e deve proseguire con sempre maggiori investimenti nella ricerca" afferma Annamaria Staiano, Presidente della Società Italiana di Pediatra. "Oggi disponiamo di

trattamenti veramente innovativi che rientrano nella medicina di precisione, personalizzata, una vera e propria frontiera d'avanguardia per la salute dei bambini", spiega Giovanni Corsello, Editor in Chief Italian Journal of Pediatrics. Oggi c'è la possibilità "di fare una diagnosi sempre più puntuale non solo della malattia in sé ma anche delle cause di quella patologia in quel bambino, quindi non più solo lo studio del gene ma delle singole mutazioni, dei polimorfismi, delle predisposizioni- evidenzia- Questa diagnosi individualizzata è la premessa per una terapia sempre più personalizzata e di precisione, una terapia che consente di trattare quel singolo bambino con quel problema genetico".

Le storie di Fabio, Guenda, Thomas e Giovanni sono state gentilmente fornite dall'Istituto San Raffaele Telethon per la Terapia Genica SR-Tiget. Come cambia la storia naturale delle patologie "La terapia genica è una strategia terapeutica che ha l'obiettivo di trattare malattie causate da geni difettosi inserendo nelle cellule una copia sana di questi geni. Ciò lo si fa attraverso due tipi di approccio: utilizzando dei vettori virali, ossia dei virus modificati che trasportano all'interno delle cellule il gene sano oppure, più recentemente, attraverso il cosiddetto gene-editing che consente di fare una correzione in un punto più preciso del genoma", spiega Alessandro Aiuti, primario dell'Unità Operativa di Immunoematologia Pediatrica all'IRCCS San Raffaele di Milano e vicedirettore dell'Istituto San Raffaele Telethon per la Terapia Genica SR-Tiget. Per alcune terapie il successo è ventennale. "La terapia genica per l'Ada-Scid è stata tra le prime ad essere autorizzata e viene utilizzata in quei pazienti in cui non è disponibile un donatore di cellule staminali ematopoietiche compatibile familiare- spiega Aiuti- Ad oggi sono stati trattati più di 40 bambini nell'arco di 20 anni e sappiamo che la terapia continua a essere efficace perché questi pazienti crescono e sono tutti vivi. E' un risultato straordinario". Così come "è un successo la terapia genica che recentemente è stata autorizzata per la leucodistrofia metacromatica, una malattia su cui abbiamo un'esperienza decennale su oltre 40 bambini trattati- sottolinea Aiuti- In questo caso la terapia sfrutta la capacità delle cellule del sangue di andare nei vari tessuti e produrre grandi quantità dell'enzima mancante. In questo modo è in grado di modificare il corso della malattia o arrestando la progressione delle manifestazioni cliniche o rallentandola, soprattutto se i bambini vengono trattati precocemente". Ma dalla terapia genica oggi arriva una speranza anche per le forme refrattarie e resistenti di tumori infantili. "Il primo trattamento autorizzato e già utilizzabile con risultati davvero straordinari è quello per la leucemia linfoblastica acuta, il tumore più frequente in età pediatrica", spiega Andrea Biondi, professore di Pediatria presso l'università degli Studi Milano Bicocca e direttore della clinica pediatrica Fondazione MBBM, Ospedale San Gerardo di Monza. L'esperto fa riferimento alla recentissima strategia immunoterapica denominata CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T cell therapies) che si basa sulla manipolazione genetica dei linfociti T. "Queste cellule vengono armate con un gene che si chiama Car- spiega Biondi- una sorta di radar che, introdotto artificialmente dentro i linfociti T del sistema immunitario del paziente, riconosce il suo bersaglio e dà il segnale opportuno al linfocita che lo elimina". In sostanza le cellule T vengono prelevate dal sangue del paziente e modificate geneticamente in modo da esprimere sulla loro superficie il recettore CAR capace di aumentare la risposta immunitaria, e reinfuse nel paziente stesso. "Oggi questa terapia è stata autorizzata per il trattamento della leucemia linfoblastica acuta nei pazienti fino a 25 anni che hanno forme refrattarie e resistenti a più linee di trattamento, si trovano cioè in



condizioni per le quali non ci sono opzioni terapeutiche”, sottolinea Biondi. Ma paradigma della medicina di precisione sono le immunodeficienze congenite, un gruppo eterogeneo di rare malattie genetiche caratterizzate da anomalie di sviluppo oppure del funzionamento di varie componenti del sistema immune. Grazie agli studi recenti di medicina di precisione per alcune forme come il difetto di Adenosina deaminasi e la sindrome di Wiskott Aldrich è possibile offrire ai pazienti oltre al trapianto di cellula staminale ematopoietica anche la terapia genica. In sintesi, “grazie alla caratterizzazione sempre più dettagliata a livello molecolare, cellulare e al miglioramento nelle conoscenze dei meccanismi patogenetici che sono alla base di molti di questi disordini, è stato possibile passare da un approccio terapeutico basato esclusivamente su terapie di supporto, come ad esempio il trattamento delle infezioni e delle manifestazioni autoimmuni, alle terapie definitive, come il trapianto di cellula staminale ematopoietica e/o la terapia genica”, spiega Claudio Pignata, Presidente Società Italiana Ricerca Pediatrica. C’è poi la medicina di precisione in ambito ematologico dove la ricerca sta riguardando, in particolare, il campo delle malattie rare. Un esempio di successo è quello che sta avvenendo con l’anemia a cellule falciformi, una alterazione genetica dell’emoglobina (la proteina che trasporta l’ossigeno contenuta nei globuli rossi) caratterizzata dalla presenza di globuli rossi a forma di falce. “Fino a pochi anni era una patologia che aveva un solo farmaco a disposizione, ancora oggi molto utile ed efficace. Adesso, però, si sono aggiunti tutta una serie di altri farmaci, alcuni già in commercio e altri in sperimentazione, che riescono a bloccare alcune proteine responsabili della patogenesi, quindi del quadro clinico della malattia. E’ una cosa che fino a qualche anno fa era assolutamente impensabile”, spiega Silverio Perrotta, ordinario di Pediatria all’Università Vanvitelli di Napoli e responsabile della UO di Ematologia e oncologia pediatrica. Non solo, anche per questa patologia “c’è ora il campo della terapia genica che anche in questo caso, come in quello di altre malattie, dà la possibilità di risolvere alla base la patologia”.

*(Prima Pagina News) Giovedì 19 Maggio 2022*