Terapia genica: innovazione negli approcci metodologici per la cura delle malattie

È una delle opzioni terapeutiche più promettenti con l'obiettivo di trattare la malattia mirando alle sue basi genetiche, fornendo all'organismo una copia corretta del gene difettoso o un altro gene che ne compensi il malfunzionamento

a cura di: **Pasquale De Luca**[1]
con la collaborazione di: **Angelo Benvenuto**[1], **Vito Sollazzo**[2], **Antonio De Luca**[2]

In passato veniva considerata "terapia del futuro", oggi la terapia genica rappresenta una realtà terapeutica che ha permesso di dare nuove opportunità di cura e, soprattutto, di salvare la vita a molti pazienti.

Introduzione

Curare le malattie, utilizzando la molecola alla base della vita, il DNA: potrebbe sembrare fantascienza, invece è realtà. Sempre più spesso, infatti, quando si parla di trattamenti disponibili per malattie per cui fino a pochi anni fa non esisteva una cura, si menziona la terapia genica, una terapia avanzata (ovvero tra quei trattamenti che si basano sull'impiego di geni, tessuti o cellule) che prevede il trasferimento di materiale genetico nelle cellule umane a fini terapeutici, diagnostici o preventivi per numerose malattie. Per esempio, la terapia genica è usata per fornire ai pazienti le proteine funzionanti in modo da sopperire a quelle che derivano da un gene mutato responsabile di una malattia, per inattivare un gene malfunzionante o per introdurre nuovi geni con lo scopo di contrastare una patologia.
Sebbene in primo luogo la terapia genica sia nata per trattare le malattie genetiche ereditarie, al momento gran parte degli obiettivi di queste terapie includono numerosi tipi di cancro in stadio avanzato, condizioni ematologiche, ma anche demenze, patologie cardiovascolari e malattie rare. Gli sviluppi di questi trattamenti sono ancora in gran parte in fase di ricerca, ma le aziende stanno investendo sempre di più in questo settore e la terapia genica ha già salvato numerose vite umane.

Applicazioni nella pratica clinica

L'idea visionaria alla base della terapia genica, cioè intervenire alla radice delle malattie genetiche fornendo alle cellule di un paziente una copia funzionante del gene difettoso, non è nuova. Risale ormai a una cinquantina di anni fa, mentre sono degli anni '90 le prime prove cliniche.
Da allora la terapia genica ne ha fatta molta di strada, e molte sono le prospettive future di quella che è considerata la strategia di punta delle terapie avanzate. Oggi, però, le sfide non sono più solo quelle scientifiche: una delle sfide più attuali è rendere queste nuove terapie pienamente accessibili a tutti i pazienti che ne hanno bisogno, affrontando anche sforzi di carattere organizzativo, regolatorio ed economico.
La terapia genica rappresenta un trattamento terapeutico innovativo della medicina moderna e viene principalmente utilizzata per curare le malattie genetiche dove la causa è il malfunzionamento di uno specifico gene e quindi di una proteina importante per il funzionamento di un organo. Nella terapia genica il materiale genetico viene utilizzato come un vero e proprio farmaco: viene fornita all'organismo una copia corretta del gene difettoso o un altro gene che possa compensarne il malfunzionamento nelle cellule colpite dalla malattia.
Per poter introdurre il materiale genetico, il DNA "sano" viene trasferito nelle cellule del paziente utilizzando i cosiddetti vettori virali, ovvero virus modificati in modo da renderli innocui e, nello stesso tempo, capaci di ospitare e trasportare il DNA di interesse fino alla cellula bersaglio (*figura 1*). Questo è possibile grazie alla tecnica del DNA ricombinante, che consente di "costruire" pezzi di DNA contenenti sequenze geniche desiderate.
I vettori virali utilizzati sono tutti uguali? La tipologia del virus cambia a seconda dell'organo bersaglio: per esempio si usano i retrovirus, che trasferiscono il proprio DNA, incluso il gene "sano", in quello della cellula umana, oppure gli adenovirus che fanno arrivare il proprio DNA nel nucleo della cellula, senza integrarlo con quello umano.

[1] S.C. Medicina Interna
Ospedale "T. Masselli-Mascia"
S. Severo ASL FG

[2] S.C. Cardiologia Clinica e Interventistica
Ospedale "T. Masselli-Macia"
S. Severo ASL FG

Esistono due principali modalità di somministrazione per la terapia genica:
- in vivo: il "gene terapeutico" viene somministrato direttamente nell'organismo del paziente, mediante un'iniezione per via locale (organo bersaglio) o per via sistemica (nella circolazione sanguigna);
- ex vivo: la correzione avviene all'esterno dell'organismo del paziente; infatti, le cellule bersaglio vengono prelevate dal paziente, modificate geneticamente, e reintrodotte nel paziente stesso.

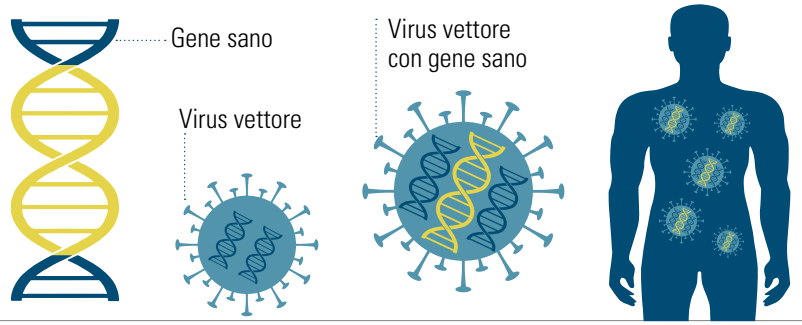
Per veicolare il "gene terapeutico" all'interno delle cellule o dell'organismo si utilizzano generalmente dei vettori virali: ad oggi i più utilizzati sono i vettori virali adeno-associati (AAV).
Le terapie avanzate si basano sull'impiego di geni, tessuti o cellule. I medicinali per terapia genica utilizzano geni ricombinanti per ottenere un effetto terapeutico, diagnostico o per la prevenzione di malattie. I geni ricombinanti andranno incontro o meno ad integrazione nel genoma dell'ospite.
Quali malattie possono essere curate con la terapia genica?
Si utilizza la terapia genica, ad esempio, per supplementare il prodotto derivante da un gene mutato responsabile di una malattia, per inattivare un gene malfunzionante o per introdurre nuovi geni con lo scopo di contrastare una determinata patologia.
Oggi la terapia genica è essenzialmente centrata su immunodeficienze primarie, malattie neurodegenerative (incluso Parkinson, Huntington e Alzheimer), malattie metaboliche, tumori solidi ed ematologici, malattie autoimmuni e patologie del sistema neuromuscolare.
La terapia genica è molto complessa e necessita di tempi lunghi per l'attuazione in quanto richiede l'identificazione del difetto genico, l'applicazione di esperimenti di ingegneria genetica per produrre il gene "sano", la validazione in laboratorio e nei modelli animali della malattia, e infine studi clinici controllati sui pazienti.
Come tutti i trattamenti terapeutici anche la terapia genica può comportare dei rischi. Può succedere infatti che il sistema immunitario riconosca come "estranea" la particella virale introdotta, con conseguente inefficacia della terapia genica. Può anche succedere che il vettore virale e quindi anche il gene che trasporta, si inserisca nella cellula sbagliata o nella posizione sbagliata. Per questo motivo la ricerca punta a sviluppare nuove varianti di virus più sicure ed efficaci e nuovi sistemi di veicolazione genica nano-particellari non virali.

Conclusioni

La terapia genica è una delle opzioni terapeutiche più promettenti per patologie come le malattie genetiche e il cancro. La terapia genica ha l'obiettivo di trattare una patologia mirando direttamente alle sue basi genetiche. Il concetto base di questa strategia terapeutica è di fornire all'organismo una copia corretta del gene difettoso o un altro gene che possa compensarne il malfunzionamento nelle cellule colpite dalla malattia. Si tratta cioè di trasferire materiale genetico in una cellula mirata per sostituire o inattivare un gene che causa la malattia o introdurre geni modificati per aiutare a trattare una malattia specifica. Il potenziale della terapia genica è di enorme portata poiché potrebbe rappresentare una cura per tutta una serie di gravissime malattie per cui oggi non esistono valide opzioni terapeutiche o che richiedono terapie croniche. La terapia genica, basata sull'idea di vicariare o correggere un difetto nella sequenza di DNA del genoma cellulare, è una delle strade più promettenti per rispondere a bisogni di cura non ancora soddisfatti. Ad oggi la ricerca nell'ambito della terapia genica spazia dalle malattie genetiche, in particolar modo quelle rare, al cancro, passando per le malattie autoimmuni e le malattie infettive. Inoltre, grazie a nuovi approcci regolatori per lo sviluppo dei farmaci e all'utilizzo dell'Intelligenza Artificiale, si delinea la prospettiva di liberare già nel prossimo futuro l'enorme potenziale della terapia genica per un numero sempre maggiore di malattie.
Tuttavia, questo campo di ricerca è ancora relativamente nuovo e rimangono molte sfide da affrontare.

FIGURA 1

Meccanismo d'azione della terapia genica



BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Ajmera Y, Singhal S et al. The changing perspective of clinical trial designs. Perspect Clin Res. 2021 Apr-Jun;12(2):66-71.
- Askin S, Burkhalter D et al. Calado G, El Dakrouni S. Artificial Intelligence Applied to clinical trials: opportunities and challenges. Health Technol (Berl). 2023;13(2):203-213.
- Bulaklak et al, The once and future gene therapy. Nat Comm 2020.
- Jacobson RM, Pignolo RJ et al. Clinical Trials for Special Populations: Children, Older Adults, and Rare Diseases Mayo Clin Proc. 2024 Feb;99(2):318-335.
- Jahanshahi M, Gregg K et al. The Use of External Controls in FDA Regulatory Decision Making. Ther Innov Regul Sci. 2021;55(5):1019-1035.
- Mendell JR et al. Current Clinical Applications of In VivoGene Therapy with AAVs. Mol Ther, 2021 Feb 3; 29(2): 464-488.