

di Paola Rinaldi  
in collaborazione con



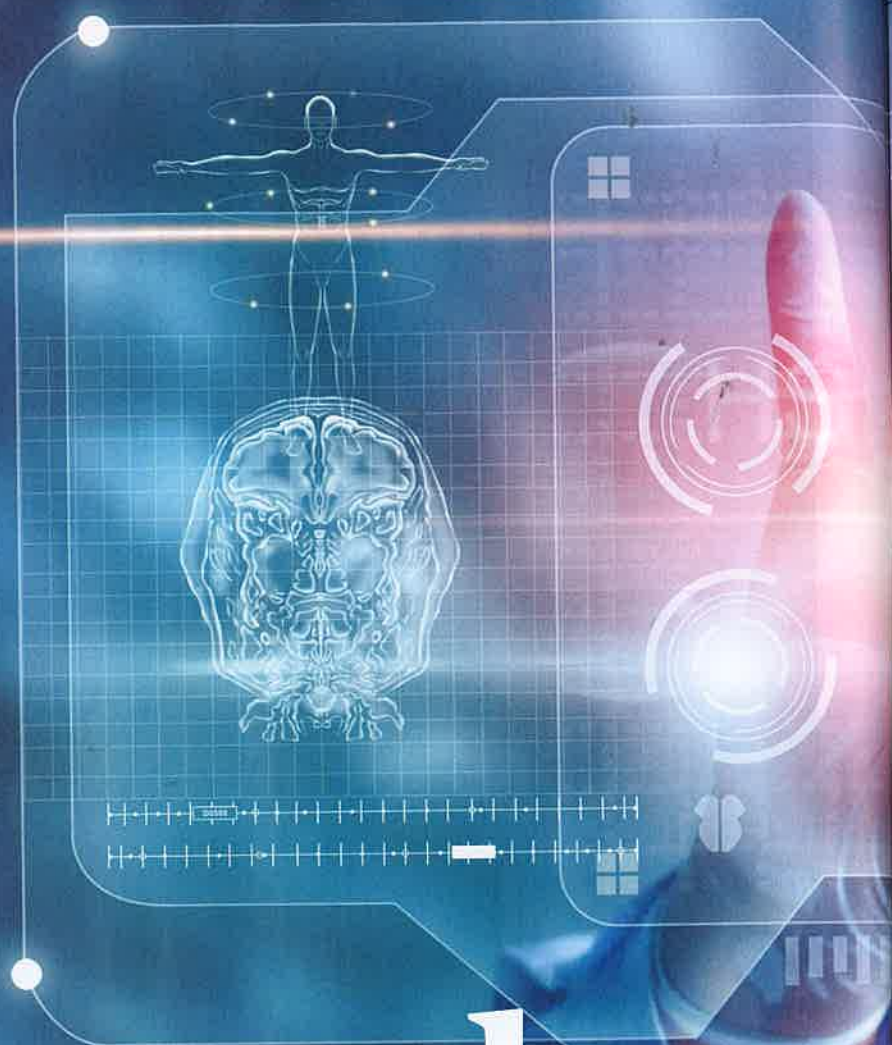
dottorssa **Elena Paola Lanati**  
*direttore dell'Atmp Forum*



dottor **Marco Ferrari**  
*amministratore delegato di Anemocyte*



professoressa **Alessandra Biffi**  
*direttrice della Clinica  
di Oncoematologia pediatrica di Padova*



# Quando la cura Siammo noi.

**Atmp, Advanced therapy medicinal product, una nuova branca della medicina che punta a correggere la causa delle malattie e non solo a risolvere i sintomi. Si tratta di terapie avanzatissime, dove il farmaco è costituito dai nostri geni, cellule o tessuti...**



: 02 :43 080

:586 :89 403

:253 :684 :01

:99 :RP\_809

**T**erapie geniche, cellule staminali e tessuti modificati a fini terapeutici. Sono le nuove frontiere della ricerca scientifica, raggruppate sotto la definizione generale di Atmp (Advanced therapy medicinal product): si tratta di terapie innovative, in grado di trattare malattie gravi, rare o croniche, spesso senza alternative di cura. Il loro obiettivo è migliorare qualità e durata di vita dei pazienti, proponendo soluzioni ritagliate su misura per il singolo, con precisione quasi sartoriale. ➔

«Gli ambiti clinici che hanno goduto dei maggiori benefici sono stati l'onco-ematologia e le malattie rare», racconta la dottoressa Elena Paola Lanati, direttore dell'Atmp Forum ([www.atmpforum.com](http://www.atmpforum.com)), «ma in approvazione ci sono tante altre novità, ad esempio in gastroenterologia per trattare le fistole perianali complesse nei pazienti con morbo di Crohn, in oftalmologia per curare le distrofie retiniche ereditarie oppure in oncologia per contrastare i tumori solidi, come quelli di ovaio, mammella, polmone o pancreas».

### C'è anche la legge

**Negli ultimi anni, le terapie avanzate hanno suscitato grande interesse e dibattito**, al punto da incoraggiare l'entrata in vigore del regolamento (Ce) n. 1394/2007 per disciplinare l'autorizzazione alla loro immissione in commercio. In base alle disposizioni, ogni trattamento va approvato dai vari enti regolatori, come l'Agenzia europea per i medicinali (Ema) o la Food and drug administration (Fda) americana. Per quanto riguarda l'Italia, tante sono le eccellenze nostrane. Un esempio è l'Istituto San Raffaele Telethon per la Terapia genica (SR-Tiget), centro di riferimento internazionale nello sviluppo di terapie cellulari avanzate per le malattie genetiche rare: qui è nato il primo farmaco genico al mondo, che oggi ha il nome commerciale di Strimvelis e cura l'Ada-Scid, una malattia rarissima che rende il sistema immunitario incapace di difendersi anche dal più banale raffreddore. Fra i suoi corridoi opera il professor Luigi Naldini, considerato il "padre" dei vettori virali, ovvero di quella tecnica che oggi sta alla base di molte terapie avanzate e consente di utilizzare i virus (opportunamente



inattivati) come una sorta di cavallo di Troia per oltrepassare la barriera cellulare e apportare all'interno una modifica genetica.

«Fra i primati di casa nostra c'è anche Holoclar, il primo prodotto di terapie avanzate a base di cellule staminali che è stato approvato e registrato nel mondo occidentale», racconta Lanati. «È in grado di restituire la vista ai pazienti con gravi ustioni della cornea ed è stato sviluppato dal professor Michele De Luca, direttore del Centro di Medicina rigenerativa "Stefano Ferrari" dell'Università di Modena e Reggio Emilia». Un altro fiore all'occhiello italiano è la startup Genenta Science, che sta sperimentando un metodo innovativo per curare i tumori e ha appena avviato una sperimentazione su due

gruppi di pazienti, affetti rispettivamente da mieloma multiplo e glioblastoma multiforme. «Ma in futuro dobbiamo aspettarci ulteriori sviluppi», interviene il dottor Marco Ferrari, amministratore delegato di Anemocyte, azienda innovatrice nel settore

([www.anemocyte.com](http://www.anemocyte.com)). «Ad oggi, a livello mondiale, le terapie avanzate approvate sono più o meno una ventina: circa il 30 per cento di quelle autorizzate in Europa ha visto la luce in Italia o, comunque, vanta un nostro contributo nelle fasi di ricerca, sviluppo, sperimentazione, produzione o commercializzazione. Questo ci porta a immaginare un futuro dove il nostro Paese potrà rappresentare un centro di riferimento internazionale per il settore, grazie alla presenza di un florido ecosistema composto da

**La chimica non c'entra più nulla, tutto proviene dal nostro organismo**



**Esiste un regolamento europeo che incoraggia la commercializzazione delle terapie avanzate che possono assicurare risultati durevoli**



autorità regolatorie competenti, istituti di ricerca e ospedali eccellenti, associazioni di pazienti molto attive, siti produttivi specializzati, startup e società farmaceutiche all'avanguardia. Insomma, le Atmp possono rappresentare una concreta opportunità per l'Italia, al punto che il Governo, di concerto con i principali attori di settore, ha iniziato a valutare soluzioni e modelli innovativi che possano realmente garantirne qualità, sostenibilità, accessibilità e continuo sviluppo».

### Tre diversi settori

Rispetto ai farmaci classici, queste terapie non si basano su molecole prodotte in laboratorio per sintesi chimica, bensì su geni, cellule e tessuti. Materiale vivo, insomma, che rende il paziente non più il punto di arrivo finale della cura, ma anche una base di partenza, in quanto possiede la "materia prima" necessaria per la costitu-

### LA RICERCA

Presto il nostro Paese potrà rappresentare un centro di riferimento internazionale per il nuovo settore.

zione del farmaco. Questo attribuisce ai trattamenti alcune caratteristiche: nella maggior parte dei casi si tratta di cure "one shot", che vengono cioè eseguite una volta sola nella vita, e in più hanno una finestra temporale limitata sia per la loro produzione sia per l'utilizzo. Schematizzando, parliamo di:

\* **terapie geniche.** L'obiettivo è trattare una patologia mirando direttamente alle sue basi genetiche per regolare, riparare, sostituire, aggiungere o eliminare una sequenza genetica all'interno dell'organismo. Queste terapie possono essere somministrate in due modalità, ovvero in vivo (la terapia è costituita da un "gene" che viene infuso direttamente nell'organismo del paziente) oppure ex vivo (le cel- ➔



### Come accedere alle nuove cure

➤ L'erogazione delle terapie avanzate rappresenta un processo complesso, limitato a pochi centri ad alta qualificazione con esperienza specifica e svolta da team multidisciplinari in grado non solo di ingegnerizzare correttamente geni, cellule e tessuti, ma anche di cogliere e gestire subito gli eventuali effetti collaterali sui pazienti. Sul sito [www.atmpforum.com](http://www.atmpforum.com), nella sezione "Servizi", è disponibile l'elenco dei 30 centri italiani accreditati dalle Regioni.



### La questione dei costi e dei rimborsi

➤ Ci sono terapie avanzate che possono arrivare a costare un milione di euro per un solo paziente: somme da capogiro che le rendono poco sostenibili per i servizi sanitari. È altrettanto vero, però, che questi trattamenti offrono spesso una cura più rapida ed efficace, alcune volte definitiva, riducendo sensibilmente o addirittura evitando in questo modo i costi legati a lunghi ricoveri o alle terapie con farmaci tradizionali, sovente da seguire a vita. Sulla base di questo confronto costo-beneficio, l'Italia ha adottato un innovativo modello di rimborso (*payment at result*) basato sull'efficacia della cura. In sostanza, la terapia viene acquistata "a rate" dal Ssn: una prima quota al momento della somministrazione, le successive in seguito a visite di controllo fatte sul paziente per misurarne l'efficacia. Nel momento in cui il farmaco perde tale utilità, il pagamento viene sospeso.



## Curiosità: un pieno di cellule somatiche

► L'ex commissario della Food and drug administration americana, Scott Gottlieb, ha previsto entro il 2025 l'approvazione di almeno 10-20 nuove terapie geniche e cellulari somatiche all'anno. Una previsione che riguarda solo gli Stati Uniti, ma che si suppone possa allargarsi anche all'Europa.



## Arriva il cervello artificiale

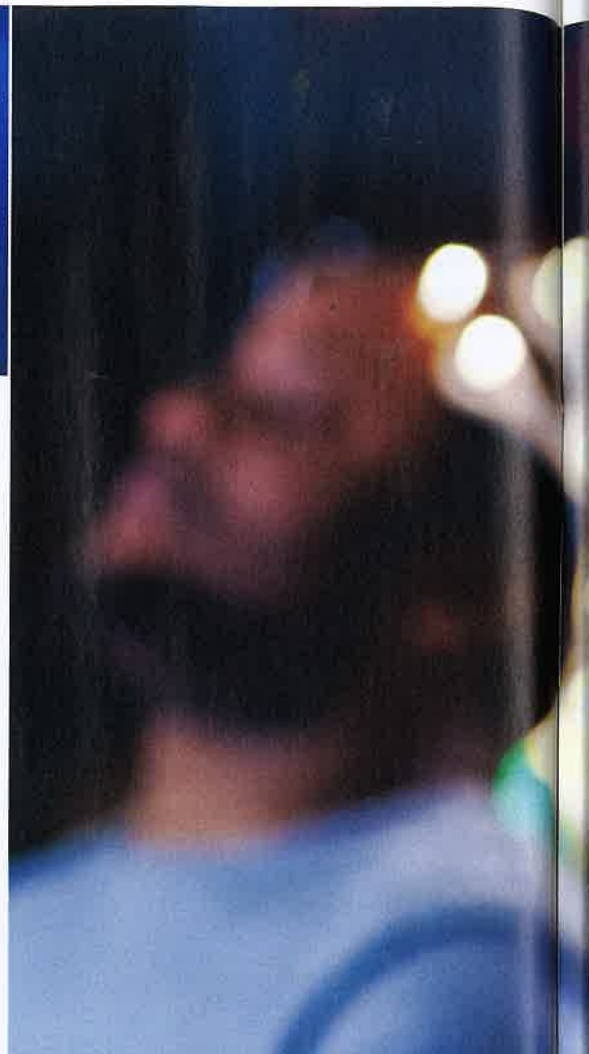
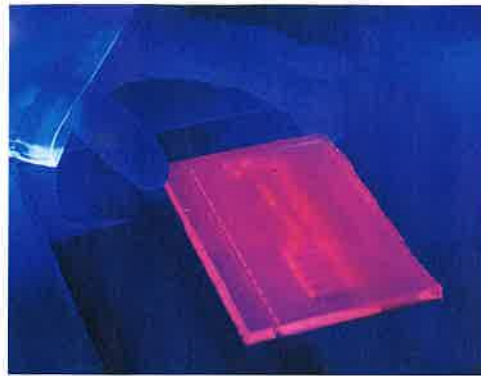
► Sono pronti i primi mini-cervelli umani prodotti in laboratorio per studiare diverse malattie neurologiche, come autismo e schizofrenia. A descriverli è la rivista *Nature*, che ha raccontato il traguardo raggiunto da un gruppo di ricercatori di Harvard

guidati dalla biologa italiana Paola Arlotta. Gli scienziati sono partiti da una coltura di cellule staminali e le hanno istruite

a produrre degli organoidi, cioè repliche molto più piccole (circa 5 millimetri) e primitive del cervello umano, ma con tante proprietà in comune, che consentono di studiare nel dettaglio i meccanismi cerebrali: l'obiettivo è identificare cellule e circuiti danneggiati in un contesto di malattia.

### MATERIALE VIVO

Le cellule vengono prelevate per essere prima modificate grazie a tecniche di ingegneria genetica e biologia molecolare.



► le cellule del paziente-donatore vengono prelevate per essere prima modificate grazie a tecniche di ingegneria genetica e biologia molecolare e infine introdotte nell'organismo del paziente);

\* **terapie cellulari somatiche.** Le cellule o i tessuti del paziente vengono manipolati in laboratorio per cambiarne le caratteristiche e trattare malattie del sangue o del sistema immunitario, per rigenerare il sistema ematopoietico dopo i trattamenti per specifiche tipologie di cancro o per trapiantare la pelle in pazienti con gravi ustioni chimiche o termiche. Le cellule maggiormente utilizzate sono le staminali adulte: si tratta di cellule non specializzate che possono essere selezionate da vari tessuti dell'organismo - risultando autologhe (se ricevente e donatore sono la stessa

persona), allogene (donatore e ricevente sono due persone diverse), xenogene (le cellule del donatore provengono da un animale) - e sono in grado di riprodursi e trasformarsi in tutte le cellule dell'organismo;

\* **ingegneria tissutale.** È una branca dell'ingegneria biomedica che studia la possibilità di rigenerare organi e tessuti danneggiati da una patologia, da un incidente o dall'invecchiamento senza dover ricorrere a protesi o trapianti. Per esempio, da una semplice biopsia di cute

è possibile produrre in pochi giorni metri quadrati di derma ed epidermide da trapiantare al posto della pelle ustionata, ma oggi si possono ottenere anche ossa e cartilagine. La vera rivoluzione prevista per il futuro sarà la possibilità di costruire organi funzio-

**Speciali globuli bianchi sono in grado di contrastare numerose malattie**



nanti e indipendenti, un po' come avviene oggi con la stampa 3D che consente di personalizzare le protesi in ortopedia: solo che in quel caso si aggraverà una complicazione in più, visto che gli organi dovranno essere in grado di funzionare interagendo con l'intero organismo.

**Contro i tumori del sangue**  
**Fra le terapie geniche più note ci sono le cosiddette Car-T, dove i linfociti T (speciali globuli bianchi** in grado di contrastare lo sviluppo di numerose malattie infettive e non solo) vengono prima prelevati dal sangue del paziente mediante una procedura chiamata aferesi, poi congelati e inviati a un laboratorio dove vengono modificati, prima di essere analizzati e infine re-infusi nell'organismo come singola infusione (flebo) in vena per potenziarne l'azione contro molti tumori del sangue, come la leucemia

#### SENZA ILLUSIONI

I nuovi rimedi non sono una "panacea", ma sicuramente un importante alleato nella lotta contro il cancro.

linfoblastica acuta, i linfomi non-Hodgkin diffusi a grandi cellule B, il linfoma primitivo del mediastino, la leucemia linfatica cronica, il linfoma follicolare e il mieloma multiplo. «A oggi, questo trattamento si sta confermando molto efficace, con considerevoli benefici per i pazienti», specifica Ferrari. «In molti casi, la malattia viene debellata del tutto o per lo meno ne viene bloccata o rallentata in modo significativo la progressione con un minore impatto sulla vita del paziente rispetto ad altre terapie. Ciò non rende il rimedio una "panacea", ma sicuramente un nuovo, importante alleato nella lotta contro il cancro».

Tirando le fila, le terapie avanzate rappresentano uno dei migliori esem-

pi di medicina di precisione oggi disponibili, un'importante opportunità scientifica e clinica dove a fare la differenza è sempre di più l'individualità del singolo, da indagare con attenzione tenendo conto ad esempio della variabilità di risposta individuale a uno specifico stimolo terapeutico. «Oggi infatti, grazie alle sofisticate tecniche di ingegneria genetica e biologia molecolare a nostra disposizione, la cura si fa sempre più minuziosa e non solo guarda al singolo paziente, ma punta addirittura a intervenire sui singoli geni all'interno del corredo genetico», sottolinea Ferrari.

#### Quali effetti collaterali

Ovviamente, questa meticolosità rappresenta un'arma a doppio taglio: da un lato, abbiamo pallottole intelligenti che, una volta sparate, sanno dirigersi contro un obiettivo preciso e tengono conto della persona a 360 gradi, in tutta la sua unicità; d'altra parte, cucire la medicina addosso all'individuo può aprire la strada a risultati o reazioni imprevedibili, che oggi sono oggetto di studio. «Nelle Car-T, ad esempio, esiste un periodo di monitoraggio dopo la somministrazione del farmaco, perché possono scatenarsi reazioni autoimmuni anche gravi», riprende la dottoressa Elena Paola Lanati. «Non a caso, per i pazienti trattati è previsto il ricovero in terapia intensiva per circa due settimane. E in generale, comunque, la storia delle Atmp è troppo recente per prevedere possibili effetti collaterali a lungo termine, anche a distanza di anni dal trattamento».

Per fortuna, a rassicurare c'è la storia di Emily Whitehead, la prima paziente pediatrica al mondo che è stata sottoposta al trattamento con terapia Car-T dopo la seconda ricaduta per ➔



**Ormai la ricerca punta a intervenire sui singoli geni all'interno del nostro corredo genetico in modo da correggere alla base i difetti**



## Stampare la pelle

► Un gruppo di scienziati del Rensselaer Polytechnic Institute di New York ha trovato il modo per stampare in 3D la pelle completa di vasi sanguigni utilizzando un "inchiostro biologico" composto da due tipologie di cellule umane. Il prossimo obiettivo è creare un tessuto più complesso, funzionale ed efficiente per poterlo utilizzare sull'uomo e risolvere diversi problemi, tra cui le ulcere e alcune conseguenze del diabete.



## Lo sai che...

► Le cellule per le terapie avanzate vengono sottoposte a un processo di manipolazione (ingegnerizzazione) eseguita in laboratorio con lo scopo di ottenere un cambiamento che sia mirato e utile alla cura del ricevente.



## Presto "voleranno"

► Si chiama FLYn'ICE l'innovativo progetto dell'azienda biotech Anemocyte per il trasporto di materiale biologico tramite droni: soprattutto per le terapie avanzate che vanno somministrate ai pazienti entro poche ore dalla produzione, questa tipologia di trasporto potrebbe evitare ritardi nella consegna ma assicurerebbe anche un viaggio in condizioni ottimali grazie a uno speciale sistema di stoccaggio criogenico, in grado di mantenere e monitorare la temperatura dei farmaci durante il volo.



## NUOVE FRONTIERE

Presto una molecola che sarà capace di resettare le funzioni del nostro sistema immunitario.

◀ leucemia linfoblastica acuta: era l'aprile 2012, la sua speranza di vita era di soli sei mesi, mentre oggi ha compiuto 14 anni ed è in buona salute.

## Le sfide del futuro

**Adesso, lo sguardo dei ricercatori si sta allargando verso le malattie autoimmuni.** Un fiore all'occhiello fra le nostre startup del settore è Altheia Science, fondata da due scienziati italiani di fama internazionale, Alessandra Biffi e Paolo Fiorina, entrambi "cervelli" rientrati dall'America. Lei è nota per aver scoperto un metodo rivoluzionario con cui riparare il Dna danneggiato nei bambini affetti da malattie genetiche, come la leucodistrofia metacromatica; lui è impegnato da anni nella ricerca di una cura contro il diabete mellito di tipo 1.

«Ci siamo conosciuti a Boston e, parlando, abbiamo subito capito che i nostri studi potevano essere di reciproco supporto», ricorda la professoressa Alessandra Biffi, direttrice della Clinica di Oncoematologia pediatrica di Padova. «Così, siamo rientrati in Italia e abbiamo fondato Altheia Science, nel tentativo di sfruttare le terapie ge-

niche e cellulari non solo per intervenire nelle patologie rare dove un solo gene mutato è responsabile di malattia, ma anche in quelle più comuni dove la genesi è multifattoriale ed è caratterizzata da una perdita di controllo da parte del sistema immunitario, che induce l'organismo ad attaccare i propri tessuti».

Biffi e Fiorina hanno scelto come prototipi il diabete mellito di tipo 1 e la sclerosi multipla: l'obiettivo è individuare un unico meccanismo di cura che si basa sul trapianto di cellule staminali del sangue, prelevate dal

paziente e opportunamente modificate per esprimere una molecola che le renda capaci di resettare le funzioni del sistema immunitario, inducendo tolleranza rispettivamente verso le cellule del pancreas o la mielina che riveste i nervi.

«Stiamo lavorando per acquisire tutti i dati necessari per arrivare a una sperimentazione sull'uomo nell'arco di qualche anno: in base ai risultati, saranno questi studi "first-in-human" a portare all'eventuale sviluppo di un farmaco», annuncia Biffi. «Ma ovviamente l'auspicio è allargare l'opportunità terapeutica anche ad altre malattie autoimmuni. Credo fortemente nelle potenzialità delle terapie avanzate, che possono davvero cambiare l'esistenza dei pazienti e in molti casi salvare le loro vite».

*Si sta lavorando sul terreno della cura delle malattie autoimmuni*