

Milano, 20 Luglio 2010

Caro collega,

La presente per aggiornarti sulla sperimentazione clinica di terapia genica per la cura della Leucodistrofia Metacromatica (LDM) attiva presso il nostro Istituto San Raffaele Telethon per la Terapia Genica (HSR-TIGET) di Milano. Lo studio è stato approvato dalle Autorità Competenti Italiane nel Marzo 2010 ed è aperto al reclutamento dalla stessa data.

Questa sperimentazione clinica ha come obiettivo la valutazione dell'efficacia e della sicurezza della terapia genica basata su cellule staminali ematopoietiche e vettori lentivirali in una coorte di 8 pazienti LDM.

Il primo paziente, con una diagnosi molecolare familiare compatibile con LDM tardo infantile, è stato recentemente trattato in fase pre-sintomatica di malattia. Ad oggi riportiamo un buon esito della procedura in termini trapiantologici con buona ripresa dell'attività midollare, e la sicurezza a breve termine del protocollo di condizionamento e della trasduzione con vettori lentivirali. Ovviamente solo un follow up a lungo termine potrà dimostrare l'efficacia del trattamento nel prevenire e/o mitigare i sintomi della malattia.

Nella speranza di poter offrire ai pazienti ed alle loro famiglie una speranza di beneficio, confidiamo nella Tua preziosa collaborazione per il reclutamento dei prossimi pazienti candidabili e rimaniamo a disposizione per qualsiasi chiarimento ai seguenti recapiti:

dott.ssa Alessandra Biffi

Tel: +39-02-2643-4678/4681; Fax: +39-02-2643-4668; [biffi.alessandra@hsr.it](mailto:biffi.alessandra@hsr.it)

dott.ssa Maria Sessa

Tel: +39-02-2643-2755; Fax: +39-02-2643-2951; [sessa.maria@hsr.it](mailto:sessa.maria@hsr.it)

### **La terapia genica**

La terapia genica si basa sul principio che ogni malattia causata da un'alterazione di un gene noto possa essere curata inserendo, mediante vettori virali, una copia funzionale del gene nelle cellule malate del paziente. Nel caso della LDM è problematico inserire il gene funzionale nelle cellule malate del sistema nervoso centrale e periferico per la non accessibilità di questi organi. E' però possibile, utilizzando sistemi di trasferimento genico adeguati, correggere in modo stabile le cellule ematopoietiche, che possono poi trasportare l'enzima Arilsolfatasi A (ARSA) funzionante nel sistema nervoso. Al fine di realizzare ciò abbiamo disegnato una strategia di terapia genica basata sul trapianto di cellule staminali ematopoietiche trasdotte con un vettore lentivirale contenente il gene ARSA umano normale, e capaci di fungere da fonte permanente dell'enzima e di veicolarlo ai tessuti affetti

mediante la loro progenie differenziata. Tale strategia, per molti aspetti analoga al trapianto da donatore sano, si pone come una alternativa meno rischiosa e più efficace del trapianto allogenico grazie all'uso di cellule autologhe del paziente geneticamente corrette mediante vettori lentivirali (che consentono una espressione sopra-fisiologica dell'enzima ARSA nelle cellule ematopoietiche). La sicurezza e l'efficacia di questo approccio sono state dimostrate nel modello preclinico di malattia, in cui abbiamo documentato la prevenzione e la correzione dei segni e sintomi della patologia a seguito del trattamento.

### **Lo studio Clinico**

Questa ricerca è svolta presso l'Ospedale/Fondazione Centro San Raffaele del Monte Tabor di Milano, nella Unità di Ricerca Clinica Pediatrica dell'Istituto San Raffaele Telethon per la Terapia Genica (HSR-TIGET) e nella Unità di Immunoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo.

Promotore dello studio è la Fondazione Centro San Raffaele del Monte Tabor, attraverso il Direttore dell'HSR-TIGET Prof. Luigi Naldini, e l'ente finanziatore principale è la Fondazione Telethon.

I medici responsabili dello studio sono:

Dott.ssa Alessandra Biffi (Principal Investigator; Project leader HSR-TIGET & Pediatra in staff Unità di Immunoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo HSR);

Dott.ssa Maria Sessa (Principal Investigator; Project Leader HSR-TIGET & Neurologo in staff Dipartimento Neurologico HSR)

Dott. Attilio Rovelli (Co-Principal Investigator; Direttore del Centro Trapianti Midollo Osseo della Clinica Pediatrica dell'Ospedale San Gerardo di Monza);

Prof. Luigi Naldini (Co-Principal Investigator; Direttore dell'HSR-TIGET)

Prof.ssa Maria Grazia Roncarolo (Co-Principal Investigator e Direttore dell'Unità di Immunoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo HSR; Direttore Scientifico dell'Istituto San Raffaele).

Lo studio clinico è monocentrico, in aperto, non randomizzato, prospettico, comparativo con una popolazione di controllo non contemporanea da noi studiata nell'ambito di uno studio clinico di storia naturale di malattia. Come previsto dai criteri della sperimentazione in ambito pediatrico, lo studio è di Fase I/II, quindi volto alla valutazione non solo della sicurezza ma anche della efficacia del trattamento. Il reclutamento dei pazienti è internazionale. I costi dello studio sono interamente a carico dell'HSR-TIGET.

Lo studio prevede l'arruolamento di pazienti in età pediatrica affetti da LDM, diagnosticata mediante dosaggio dell'attività enzimatica dell'ARSA e/o analisi genetica (sequenziamento del gene *ARSA*), che rispondano alle seguenti caratteristiche:

- ✓ LDM tardo infantile in fase pre-sintomatica (in presenza di un caso indice in famiglia);
- ✓ LDM giovanile precoce in fase pre-sintomatica (in presenza di un caso indice in famiglia) o entro i primi 6 mesi dall'esordio dei sintomi.

Il piano di trattamento prevede quattro fasi:

- Espianto di midollo del paziente con isolamento delle cellule staminali da sottoporre a trasferimento genico;
- Manipolazione delle cellule e trasferimento genico con il vettore lentivirale;
- Condizionamento del paziente, basato sull'agente alchilante Busulfano;

- Re-infusione delle cellule staminali manipolate.

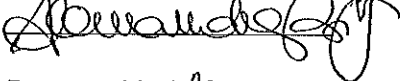
Accanto agli *end points* di sicurezza del trattamento (relativi al regime di condizionamento ed all'uso dei vettori lentivirali), saranno valutati come *end points* primari di efficacia un miglioramento/stabilità nelle prestazioni motorie alla "Gross Motor Function Measure – GMFM" effettuata 24 mesi dopo il trattamento, rispetto ai punteggi ottenuti da una coorte di pazienti LDM non trattati di pari età, ed un aumento significativo dell'attività ARSA nelle cellule ematopoietiche dei pazienti a 24 mesi dal trattamento, rispetto ai valori pre-trattamento.

Il follow-up post-trattamento sarà effettuato per un periodo di tre anni dopo la terapia genica, ed un follow-up addizionale è previsto per i 5 anni seguenti alla fine dello studio, secondo la Normativa italiana (D.M. 2 Marzo 2004)).

### L'Istituto

L'HSR-TIGET (<http://www.fondazione-sanraffaele.it>) è nato nel 1995 come joint-venture tra l'Istituto Scientifico San Raffaele e la Fondazione Telethon per la cura delle malattie genetiche. Obiettivo dell'Istituto è rappresentare un centro di eccellenza in tutti gli stadi della ricerca di base e clinica in terapia genica e cellulare, dalla sperimentazione di nuove strategie terapeutiche nei modelli animali di malattia fino alla loro prova clinica nei pazienti affetti. Particolarmente rilevante è l'impegno per lo sviluppo di protocolli di terapia genica basati sull'utilizzo di cellule staminali ematopoietiche. Il successo terapeutico da noi ottenuto nella terapia di una grave forma di immunodeficienza congenita (ADA-SCID) rappresenta ad oggi la più convincente dimostrazione dell'efficacia e sicurezza di tale approccio.


Dott.ssa Alessandra Biffi



Dott.ssa Maria Sessa



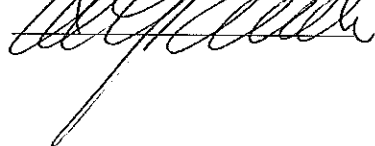
Dott. Attilio Rovelli



Prof. Luigi Naldini



Prof. Maria Grazia Roncarolo



Istituto San Raffaele Telethon per la Terapia Genica, Istituto Scientifico Ospedale San Raffaele, Milano, Italy.