

Dialoghi di scienza con i cittadini: terapie di frontiera per le malattie rare

Gene editing, una nuova era nella biologia molecolare

Luigi Naldini,

*Direttore Istituto San Raffaele-
Telethon per la terapia genica*



LA TERAPIA GENICA, UNA REALTÀ

- Possibilità di manipolare e trasferire geni, modificando le “istruzioni” di funzionamento delle cellule
- Possibilità di isolare, manipolare e trapiantare cellule staminali sfruttandone il potenziale rigenerativo

promessa di nuove terapie

NUOVE STRATEGIE FUTURE

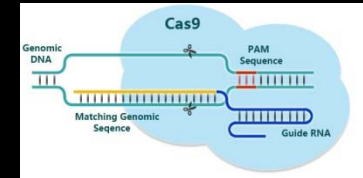
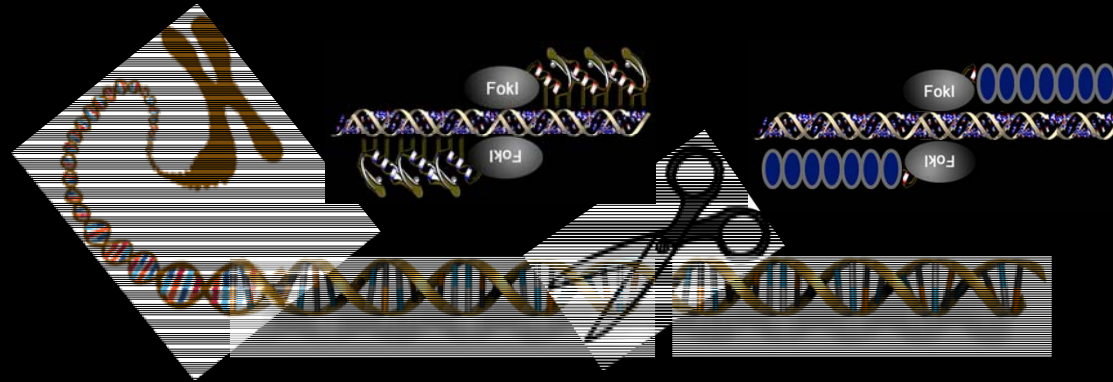
- ***Correzione genica***: possibilità di inserire il gene terapeutico al posto di quello malato, riparandone la funzione ricostituendo il controllo fisiologico dell'espressione
- ***Gene editing***: riscrivere i geni direttamente sul DNA, senza inserire sequenze esterne ma agendo come dei veri "correttori di bozze"

LA CHIRURGIA DEL DNA

Zinc Finger nucleasi

TALENs

CRISPR/Cas9



Riparazione



Perdita di
funzione

DNA genomico



Perdita di nucleotidi

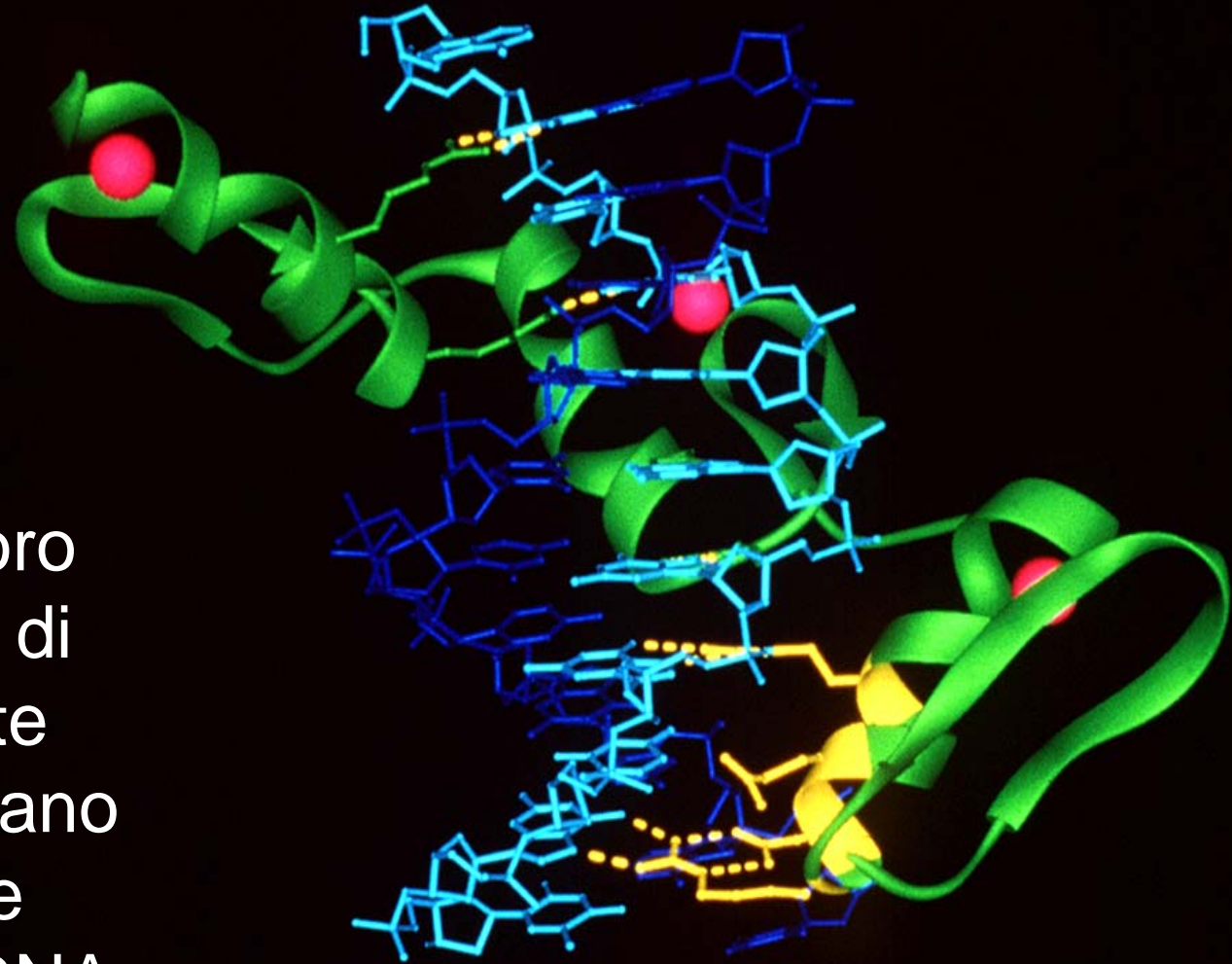
DNA genomico



Inattivazione genica

I BISTURI MOLECOLARI

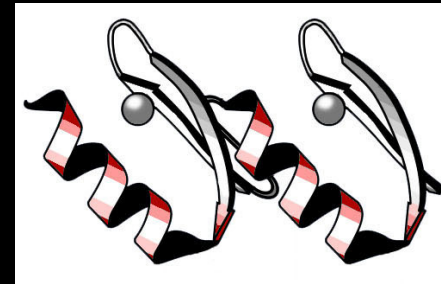
Grazie alle loro speciali “dita di zinco” queste proteine si legano a specifiche sequenze di DNA



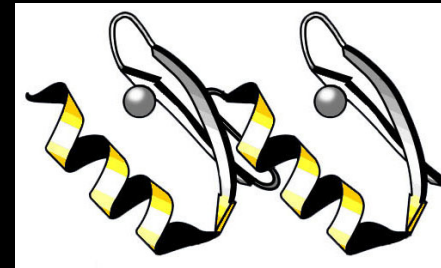
A CIASCUNO IL SUO BISTURI

Le zinc-finger nucleasi possono essere ingegnerizzate in modo da riconoscere la sequenza di Dna che ci interessa

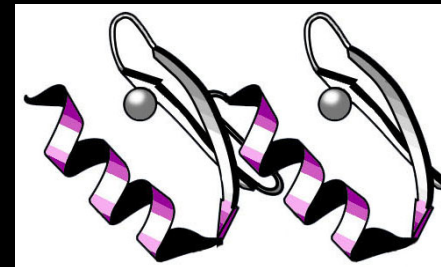
A G G G T G



G A T T G G



G G A G G G

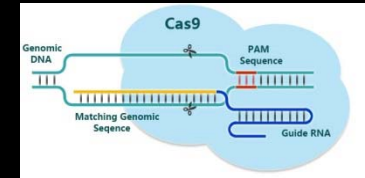
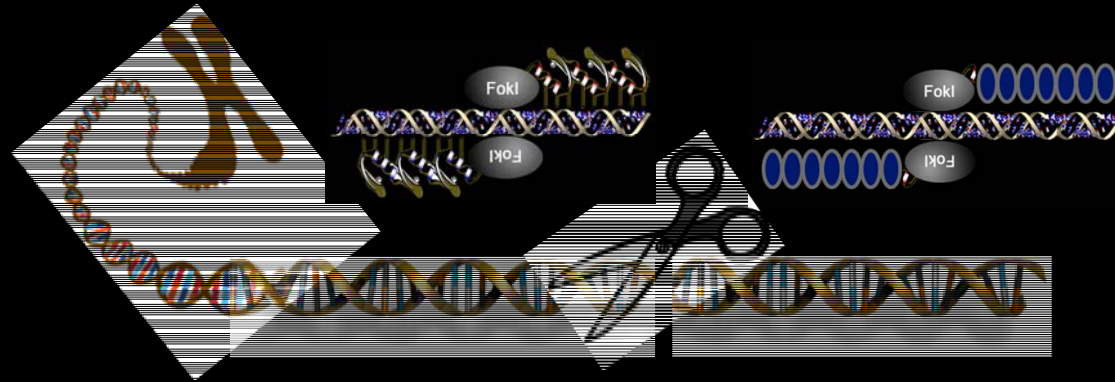


COME FUNZIONA

Zinc Finger Nucleases

TALENs

CRISPR/Cas9



inattivazione genica

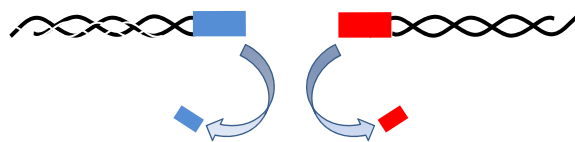
correzione genica

Riparazione



Perdita di
funzione

DNA genomico



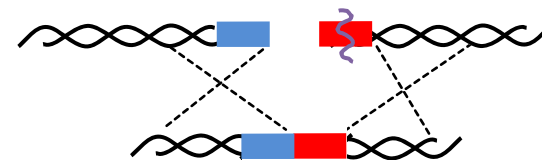
Perdita di nucleotidi

DNA genomico



DNA genomico

mutazione



DNA genomico



Riparazione per
ricombinazione
omologa



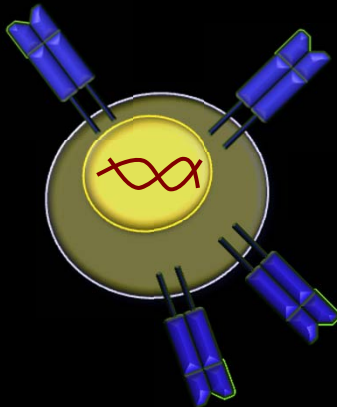
Correzione
genica

ARMARE I LINFOCITI CONTRO I TUMORI

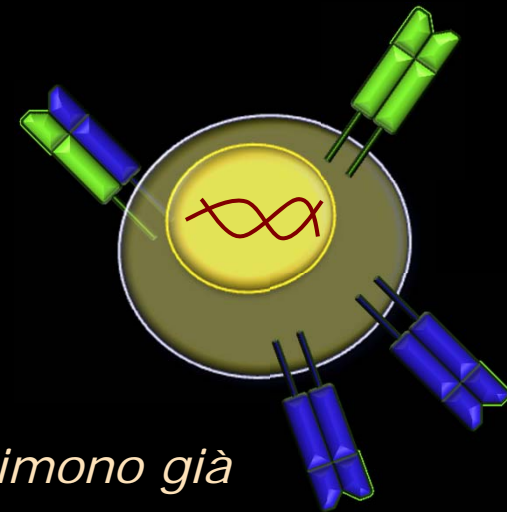
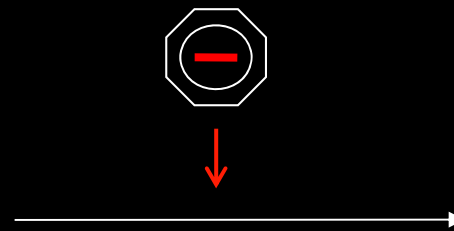
1. Preparare un recettore specifico anti-tumorale (**CAR**) isolato da rari linfociti anti-tumorali (**TCR**) ma costruito in laboratorio



2. Isolare linfociti T del paziente



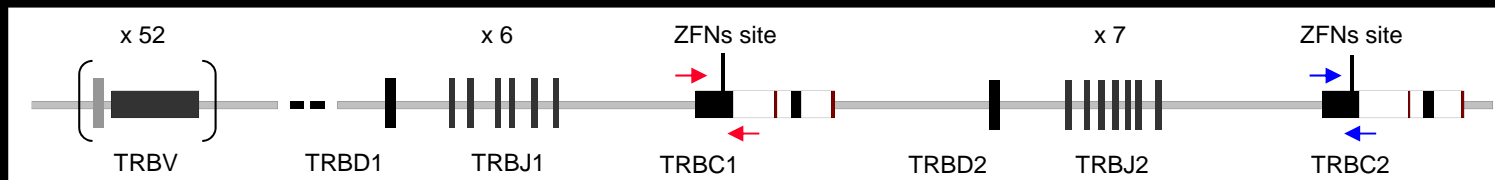
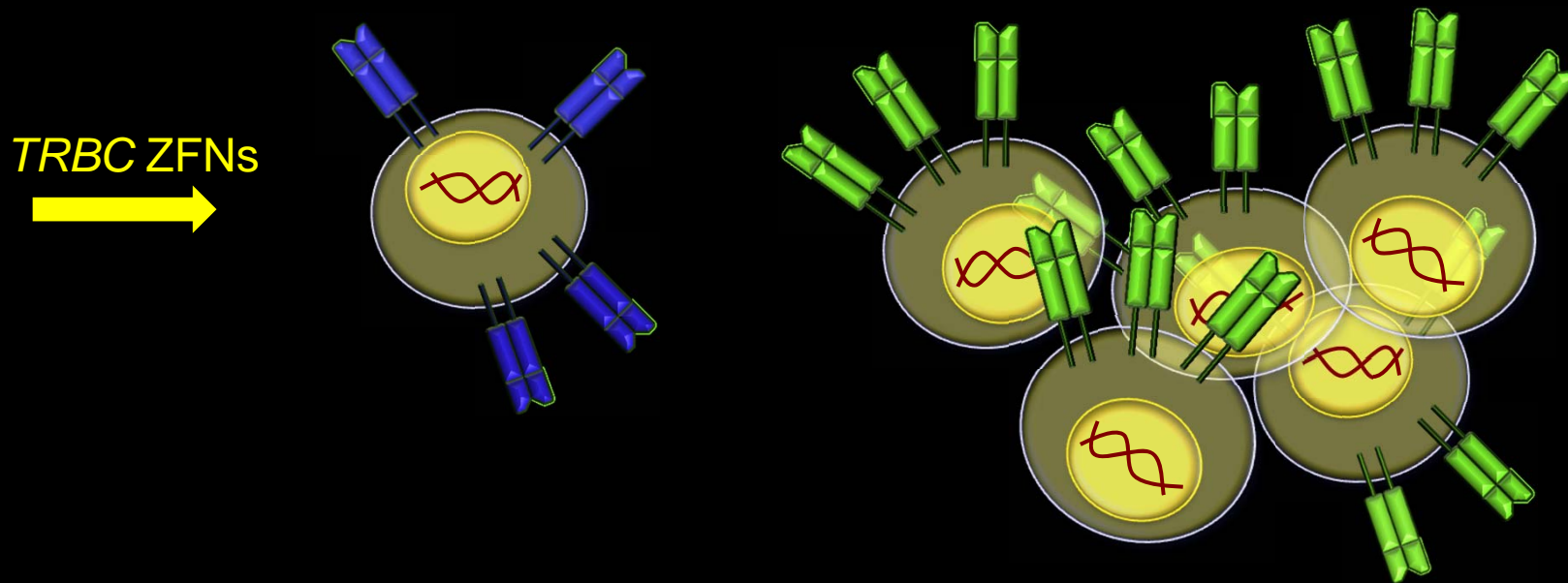
3. Trasferire con la terapia genica il gene del nuovo recettore



Problema: le cellule esprimono già il loro recettore che "entra in competizione con quello nuovo"

GENE EDITING CONTRO I TUMORI

Per risolvere il problema abbiamo utilizzato il gene editing per inattivare il TCR «naturale» dei linfociti e far sì che ad essere espresso sia principalmente quello specifico anti-tumorale



TCR β locus
(Chr. 7q34)

LE TERAPIE DEL TERZO MILLENNIO

- Una nuova farmacologia: come veicolare in modo efficace e sicuro questi nuovi farmaci biologici?
- Grandi potenzialità terapeutiche:
 - Trasferimento di geni e possibilità di potenziare specifici meccanismi biologici
 - Sfruttare il potenziale rigenerativo delle cellule staminali
 - Potenziare l'immunità naturale
- Benefici clinici già ottenuti per alcune malattie monogeniche e alcuni tipi di tumore

LE QUESTIONI APERTE/1

- ***La sicurezza:*** farmaci biologici “vivi”, dalla complessità mai esplorata prima – quali effetti a lungo termine? Quale impatto sull’ambiente e sulle generazioni future?
- ***La somministrazione:*** necessità di approccio multidisciplinare e di creare nuove expertise
- ***La produzione:*** sicurezza, standard di qualità, sostenibilità economica, expertise, adeguamento aspetti regolatori

LE QUESTIONI APERTE/2

- ***Aspetti etici:*** quanto e come mantenere la nostra “integrità genetica” a fronte delle prospettive che la tecnologia offre?
- L’editing del DNA germinale puo’ ridurre la nostra autonomia e dignita’ di viventi?
- Quali limiti dobbiamo porci e come trovare un accordo comune?