



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Prolusione

Alessandra Biffi

*Terapie cellulari e geniche:
il nuovo alfabeto della cura
che stiamo imparando a scrivere*

Inaugurazione 804° anno accademico
Lunedì 30 marzo 2026, Aula Magna “Galileo Galilei”

**Terapie cellulari e geniche:
il nuovo alfabeto della cura
che stiamo imparando a scrivere**

Alessandra Biffi

Permettetemi di iniziare raccontandovi una breve storia. È la storia di Mohammed, un bambino che nel maggio 2011, quando aveva 16 mesi, arrivò a Milano con la sua famiglia dal Libano. Era affetto da una malattia genetica devastante che distrugge rapidamente il sistema nervoso, chiamata leucodistrofia metacromatica. Mohammed ha ricevuto, primo al mondo, una terapia genica oggi conosciuta con il nome commerciale *Libmeldy*. Il gene difettoso, responsabile della sua malattia, è stato sostituito da copie funzionanti in una parte delle cellule del suo corpo: le cellule staminali ematopoietiche che sono migrate nel suo sistema nervoso contrastando la malattia. Grazie a questo intervento, oggi, Mohammed ha 16 anni, cammina, gioca a calcio, parla tre lingue e frequenta il liceo. Senza quella terapia, a quest'età avrebbe già perso tutte le sue funzioni neurologiche: la parola, la capacità di muoversi, giocare, sorridere, deglutire, e probabilmente non sarebbe più in vita, come è stato per i suoi due fratelli maggiori, affetti dalla medesima malattia e deceduti all'età di 6 anni.

Ho avuto il grande privilegio di sviluppare questo farmaco fin dalle prime fasi precliniche e di trattare i primi 24 bambini al mondo che lo hanno ricevuto in fase sperimentale, potendo constatare il suo enorme impatto terapeutico. Questo farmaco ha restituito un futuro a queste bambine e bambini, e a tanti altri come loro, che fino ad allora non avevano avuto alcuna possibilità di cura.

Storie come questa si stanno moltiplicando e ci stanno insegnando qualcosa di fondamentale: stiamo passando dall'essere lettori del codice della vita a diventarne scrittori.

Il codice della vita è il DNA, che è stato isolato per la prima volta nel 1869 e descritto nel 1953 come una scala a pioli avvolta su se stessa, la cosiddetta doppia elica, con i "pioli" formati dalle famose quattro lettere adenina-timina, citosina-guanina. Da allora ci è voluto molto tempo per imparare a leggere e interpretare il DNA: il genoma umano è stato completamente decodificato solo nel 2022, quindi oltre 150 anni dopo la sua scoperta. Leggendo il DNA abbiamo imparato a conoscere le malattie genetiche, che sono causate da mutazioni o errori nella sequenza del DNA all'interno dei geni, e abbiamo compreso che molte delle patologie che ci affliggono hanno una genesi multifattoriale a cui contribuisce un assetto genetico predisponente.

Grazie a tutto questo sapere, a partire dagli anni '70, è stata ipotizzata la terapia genica, che è *un approccio terapeutico che si basa sulla introduzione, rimozione o modifica di materiale genetico all'interno delle cellule di una persona in cura, per trattare o prevenire una malattia.*

Questo concetto è alla base dell'applicazione della terapia genica alle malattie genetiche, come la leucodistrofia metacromatica di Mohammed, per cui il gene difettoso che causa la malattia viene corretto o sostituito da una copia funzionante. Esistono molti altri esempi di questo tipo, come il caso di questa bambina, Ashanti De Silva, affetta da una immunodeficienza severa chiamata ADA-SCID, dovuta a mutazioni del gene ADA - adenosin deaminasi, che la rendeva priva di un sistema immunitario funzionante e la costringeva a vivere in isolamento, poiché per lei ogni infezione poteva essere letale. Il team di French Anderson e Michael Blaese prelevò i linfociti T di Ashanti e inserì nel loro DNA il gene ADA funzionante e li reinfuse nella piccola il 14 settembre del 1990: la funzione del sistema immunitario di Ashanti migliorò, al punto da permetterle di frequentare la scuola, dimostrando, per la prima volta al mondo, che la terapia genica poteva funzionare in un essere umano. Grazie a questa prima esperienza e al contributo di un gruppo di ricerca italiano e della Fondazione Telethon oggi è disponibile il farmaco *Strimvelis* per il trattamento di questa patologia, che utilizza ora le cellule staminali ematopoietiche, progenitrici dei linfociti T, per garantire un beneficio duraturo.

Da allora molte altre malattie genetiche sono state affrontate e curate con lo stesso approccio: vedete qui a titolo di esempio i farmaci basati su di esso e approvati per il commercio. Troviamo farmaci per la cura di malattie metaboliche, come la

adrenoleucodistrofia, e per patologie di globuli rossi, come la drepanocitosi e la talassemia, per cui è oggi disponibile un farmaco a base di *editing genetico* che anche noi a Padova possiamo utilizzare. E poi la atrofia muscolare spinale, una malattia letale dell'infanzia il cui decorso oggi è completamente riscritto da un farmaco a base di virus adeno-associati, che è somministrato anche nel nostro centro di terapia genica attraverso una semplice infusione endovenosa.

Lo stesso tipo di virus è utilizzato per il trattamento di una rara forma di cecità e per la emofilia. Accanto a questi farmaci sono inoltre attive oggi centinaia di sperimentazioni cliniche.

Una applicazione differente della terapia genica è quella che passa dal concetto di sostituzione o correzione dei geni difettosi, adatto alle malattie genetiche, alla possibilità di introdurre una nuova funzione nelle nostre cellule a scopi curativi. Questa strategia, che è applicabile a malattie multifattoriali, e quindi più comuni, è esemplificata dalle terapie a base di cellule CAR-T, impiegate nelle patologie tumorali. In questo caso i linfociti T di un paziente (o di un donatore, *ndr*) sono modificati introducendo nel loro codice genetico le informazioni per produrre un recettore sintetico – una pinza molecolare chiamata CAR – che riconosce in modo univoco e altamente specifico una cellula tumorale, legandosi a una molecola di superficie unica del tumore, chiamata antigene.

Il legame tra i linfociti T che esprimono il CAR e le cellule tumorali porta alla distruzione di queste ultime attraverso un meccanismo attivo. Questo meccanismo si è dimostrato capace di eradicare in modo duraturo e di curare alcune forme di tumore, come la leucemia linfoblastica acuta di tipo B, da cui era affetta questa ragazza, Emily Whitehead, quando nel 2012 fu trattata alla University of Pennsylvania con quello che oggi è noto come il farmaco *Kymriah*. Oggi Emily sta bene e vive libera dalla leucemia da oltre 13 anni, così come moltissimi altri pazienti trattati con la stessa terapia in presenza di una malattia resistente alle terapie tradizionali.

Questo primo esempio è stato seguito da molti altri e oggi esistono terapie a base di cellule CAR-T approvate per diverse patologie oncologiche, per lo più di origine ematologica come alcune leucemie acute, diverse forme di linfoma, il mieloma multiplo. La ricerca inoltre sta esplorando l'uso delle cellule CAR-T per i tumori solidi, che

costituiscono una sfida impegnativa, e per le malattie autoimmuni, che sono una nuova frontiera di potenziale grande successo.

Ma come funzionano queste terapie? Come riusciamo a trasformare il DNA in un farmaco?

Il principio attivo della terapia genica è costituito da acidi nucleici o loro derivati, che possono o trasferire una nuova sequenza di DNA e integrarla stabilmente nel genoma delle cellule (*addizione o sostituzione genica*), oppure modificare/correggere/inattivare un gene tagliandolo in un punto preciso con delle forbici molecolari professionali e precise (*editing genetico*).

Il principio attivo che fa questo è trasportato all'interno delle nostre cellule tramite un vettore, una capsula biologica che può essere di natura virale – un virus reso non patogeno e sfruttato per la sua capacità di entrare nelle nostre cellule e nel nucleo – o non virale, come le particelle che sono state usate per i vaccini per il COVID-19.

Il principio attivo dentro al suo vettore può essere somministrato come farmaco direttamente nel paziente – nel torrente circolatorio o nel tessuto *target* – in quella che si definisce terapia genica *in vivo*. In alternativa il principio attivo è utilizzato per modificare delle cellule prelevate dal paziente, come le cellule staminali ematopoietiche o i linfociti T, che sono quindi geneticamente modificate dal principio attivo e diventano esse stesse un farmaco che può essere somministrato al paziente, nel contesto della terapia genica *ex vivo*.

Quale delle due modalità venga scelta, è chiaro che il percorso di produzione di questo tipo di farmaci è estremamente complesso, ben più di quanto sia la produzione di una molecola di sintesi chimica. I farmaci di terapia genica sono delle *living drugs*, cioè sono costituiti da organismi viventi capaci di agire direttamente nel paziente: virus che trasducono/infettano delle cellule e/o cellule che si distribuiscono ed espandono attivamente nel corpo umano. Questi organismi così complessi vanno però prodotti all'interno di officine farmaceutiche che lavorano secondo le norme *Good Manufacturing Practices* (GMP) e secondo gli standard per l'uso sull'essere umano. Questo implica la necessità di realtà produttive dedicate ed altamente specialistiche, e costi di sviluppo e di produzione significativi e limitanti.

A questo proposito vi mostro il costo dei farmaci di terapia genica oggi in commercio, che oscilla tra i \$400.000 e i \$4,25 milioni (il farmaco più costoso al mondo è proprio *Libmeldy*, di cui abbiamo parlato all’inizio di questa *lectio*, venduto in USA a 4.25M\$). Questi costi, che sperabilmente potranno in futuro ridursi grazie a interventi volti all’ottimizzazione della produzione e della distribuzione, e che possono essere solo parzialmente mitigati da politiche di rimborso a risultato o di rateizzazione, stanno compromettendo la sostenibilità del settore. A causa di quello che è tecnicamente detto il *Cost of goods*, e del suo non adeguato rimborso, gli investitori e l’industria stanno riducendo gli investimenti nel settore, lasciando insoddisfatta una necessità di cura importante, e l’accademia sta tornando a ricoprire un ruolo fondamentale come nelle fasi di sviluppo iniziale della terapia genica.

Questa è un’opportunità importante per la ricerca universitaria, opportunità che deve essere colta, ma che richiede uno sforzo complesso e multidisciplinare, una visione strategica e investimenti corposi. Questa sfida è stata già raccolta da alcune realtà di eccellenza nel mondo, alcune anche sul territorio italiano.

Queste ultime sono oggi coordinate dal “Centro nazionale per lo sviluppo di terapia genica e farmaci con tecnologia a RNA” – il CN3 – una realtà di enorme impatto di cui molto già sapete, nata dall’intuizione e dal grande impegno del professore Rosario Rizzuto.

Sulla spinta anche e soprattutto del CN3 questa sfida può essere raccolta anche dall’Università di Padova, che con la sua eccellenza diffusa a tanti campi del sapere ha molte opportunità per poter essere competitiva. Anzitutto perché i laboratori padovani, affiliati al CN3, hanno generato in questi anni conoscenze e competenze che potranno e dovranno essere sviluppate in senso traslazionale nel prossimo futuro. Inoltre, grazie al rapporto con l’Azienda Ospedaliera abbiamo una grande potenzialità di sperimentazione clinica e reclutamento.

Mi permetto di citare l’esempio del nostro Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, che ha costruito negli anni un ecosistema favorevole per la ricerca traslazionale. Questa realtà nasce da una collaborazione pubblico-privato che poggia su

tre colonne: università, ospedale e laboratori di ricerca all'Istituto di Ricerca Pediatrica Fondazione Città della Speranza (IRP). Il dipartimento genera conoscenza grazie alla disponibilità in IRP di spazi di laboratorio attrezzati e *facilities* competitive. La nostra realtà clinica aziendale, che si è arricchita grazie alla costituzione di due centri di fase 1 (neonatologico e oncoematologico, che oggi si apre a tutte le branche della pediatria) e del Centro di Terapia Genica, tratta già pazienti con farmaci di terapia genica commerciali e accoglie studi sperimentali di fase precoce. Tra questi menziono *Immunostem*, il primo studio di fase 1 di terapia genica che è stato aperto in Azienda Ospedale Università Padova poche settimane fa, sponsorizzato da una *spin off* della nostra università – Altheia Science – che ho fondato qualche anno fa con un collega dell'Università di Milano e che ha condotto anche alcuni studi preclinici in IRP. Nomino anche gli studi di terapia genica che stiamo avviando in collaborazione con i colleghi francesi dell'ospedale Necker e ancora lo studio clinico in preparazione per testare un nuovo prodotto sperimentale a base di cellule CAR-T per la cura della leucemia mieloide acuta, guidato da un'altra start up innovativa che abbiamo fondato poco tempo fa e che ha licenziato la sua proprietà intellettuale dal nostro dipartimento e da IRP.

Ora attorno a questo primo conglomerato, a queste tre colonne e al CN3, se ne sono riunite altre tre: la Regione del Veneto, l'Istituto Oncologico Veneto e la Fondazione Cassa di Risparmio di Padova e Rovigo, in un accordo costruito sapientemente con il coordinamento del professore Antonio Parbonetti, accordo che è a sostegno di un progetto ambizioso che potrà permetterci di essere competitivi nello scenario degli *Advanced Therapy Medicinal Products* (ATMPs), la costruzione di una *cell factory* – una officina farmaceutica per la produzione di ATMPs – nella nuova torre della ricerca di Fondazione Città della Speranza, di cui è stata posata la prima pietra il 28 febbraio scorso.

Abbiamo quindi molto da fare e una grande sfida davanti a noi, ma soprattutto abbiamo una grande opportunità, nata da una visione strategica e da una unione di intenti che dovranno continuare a guidare e sostenere questa iniziativa anche nelle prossime tappe del suo sviluppo.

