

Thierry VandenDriessche: Mi chiamo Thierry VandenDriessche e insegno alla Vrije University Brussels in Belgio. Dirigo il Dipartimento di terapia genica e medicina rigenerativa. Lavoro nel campo della terapia genica da 30 anni, soprattutto sulla terapia genica per l'emofilia. Ed è un piacere per me oggi parlare dei risultati che abbiamo raggiunto in questo campo e dei principali problemi noti e sconosciuti, correlati al futuro della terapia genica per l'emofilia.

Le problematiche comuni della terapia genica sono le seguenti. La terapia genica è efficace per l'emofilia? Funziona? E in che modo confrontiamo gli esiti dei vari studi clinici sulla terapia genica? Qual è la durata prevista degli effetti della terapia genica? Saranno permanenti o transitori? Esistono problemi relativi alla sicurezza che è necessario considerare?

Quando un paziente viene sottoposto a terapia genica, può essere trattato nuovamente se i livelli del fattore VIII o IX si riducono? Possiamo anche considerare il trattamento di pazienti con inibitori del fattore VIII o del fattore IX? Attualmente qual è il rischio di sviluppo di inibitore in seguito alla terapia genica? Il rischio dello sviluppo dell'inibitore sarà maggiore rispetto alla terapia sostitutiva standard o sarà equivalente o inferiore? Infine, potremmo considerare di trattare i bambini con la terapia genica, teoricamente prima dell'insorgenza di problemi alle articolazioni?

Quindi le domande chiave di cui non conosciamo la risposta sono davvero tante ma sicuramente abbiamo alcune indicazioni che si basano sullo stato dell'arte e indicano la direzione verso cui ci stiamo dirigendo. Se consideriamo gli studi clinici sulla terapia genica dell'emofilia, noteremo che la maggior parte di essi utilizza come vettore per trasdurre il gene di interesse un vettore virale adeno-associato...

... che varia leggermente nei diversi studi nella composizione del capsido che viene utilizzato per l'inserimento del gene terapeutico ma anche relativamente al gene terapeutico in sé. Quando osserviamo i dati dei vari studi clinici, notiamo che hanno un elemento in comune: utilizzano un fattore VIII privato del dominio B che viene ottimizzato, ma anche la natura dell'ottimizzazione varia da vettore a vettore.

Anche nella natura del transgene vi sono sottili differenze. Ad esempio, nel costrutto di Freeline, è presente un dominio V3 che si ritiene migliori l'espressione del trasgene. Inoltre, tutti questi vettori si basano sull'uso di un promotore specifico per gli epatociti, HSP, per guidare l'espressione del gene. In termini di capsidi che vengono utilizzati per incapsidare questi geni terapeutici, variano un po' e fungono da chiave molecolare...

... per consentire l'accesso alle cellule ed introdurre in esse il gene terapeutico. Per quanto riguarda l'emofilia A, senza entrare nei dettagli, mi



viene in mente un particolare studio clinico. Si tratta dello studio pubblicato da Rangarajan et al, sul New England Journal of Medicine, in cui è stato utilizzato un vettore AAV5 per veicolare il fattore VIII. Inoltre, è stato possibile apprezzare fin da subito che una singola iniezione endovenosa...

... di questo vettore AAV5 contenente il fattore VIII comportava un incremento costante e significativo nell'attività del fattore VIII anche oltre l'intervallo fisiologico. Ciò era in accordo con una significativa riduzione del numero di emorragie e del numero di infusioni di fattore VIII in questi pazienti. Quindi vi è un progresso molto significativo che mostra davvero quanto la terapia genica per l'emofilia A possa essere promettente.

Se ora osserviamo l'espressione nel tempo, notiamo che sembra ridursi leggermente, ma riprenderemo più avanti questo punto. Per quanto riguarda l'emofilia B, diversi studi clinici sono in corso parallelamente, tutti basati sul vettore virale adeno-associato e contenenti diversi tipi di transgeni terapeutici. Proprio come nel caso del fattore VIII...

... il transgene del fattore IX contiene codoni ottimizzati per l'espressione. Lo scopo di tale ottimizzazione del codone è massimizzare la quantità della proteina che viene prodotta dal vettore. Nella maggior parte degli studi clinici, è stato utilizzato un transgene del fattore IX iperesprimente, il transgene Padua del fattore IX, che contiene una mutazione che aumenta l'attività del fattore IX fino a 5-10 volte. Ciò implica che con la stessa quantità di vettore è possibile ottenere un'attività del fattore IX migliore fino a 5-10 volte.

Inoltre, c'è un altro vettore sviluppato da Sangamo che si basa sul paradigma di modifica del gene. Questo permette che l'espressione del fattore IX sia guidata dal promotore endogeno dell'albumina. Se osserviamo i promotori che vengono utilizzati per guidare il fattore IX Padua o anche la versione non-Padua, notiamo che si tratta di promotori specifici degli epatociti o HSP. Nel caso delle nucleasi a dita di zinco Sangamo...

... è stato utilizzato un promotore specifico degli epatociti. Si può notare che ci sono alcune caratteristiche comuni tra ognuno di questi differenti studi clinici. Quando concentriamo l'attenzione sui capsidi dei vettori virali stessi, notiamo che vi sono sottili differenze, che sono stati utilizzati diversi sierotipi e che, attualmente, le conseguenze di ognuna di queste variazioni molecolari a livello del capsido non sono comprese appieno.

Lo studio clinico con il fattore IX e il vettore virale adeno-associato AAV che ha mostrato una solida attività del fattore IX è stato riportato per la prima volta da Georgee collaboratori sulla rivista New England Journal of Medicine nel 2017. Ed è risultato subito chiaro che dopo l'iniezione di una singola dose di vettore relativamente bassa di  $5 \times 10^{11}$  genomi virali per chilogrammo



l'attività del fattore IX raggiungeva subito un intervallo compreso, più o meno, tra il 30% e il 50%.

Ciò era in accordo con una significativa riduzione dei tassi annuali medi di emorragie e del numero medio di infusioni del fattore IX. Quindi, queste considerazioni rispecchiano molto quello che abbiamo osservato nello studio clinico sull'emofilia A, di cui ho appena parlato. Volevo portare l'attenzione anche sulla significativa variazione da un paziente all'altro, evidente in questo particolare studio. L'abbiamo osservato anche in altri studi clinici e si tratta di qualcosa che dovremo comprendere meglio e affrontare.

Perché alcuni pazienti presentano livelli di fattore IX o fattore VIII superiori dopo la terapia genica rispetto ad altri? Finora non abbiamo ancora una risposta a questa domanda. Ma la buona notizia è che, se consideriamo studi clinici differenti, dei quali non posso parlare nei dettagli per mancanza di tempo, notiamo che livelli di fattore VIII e fattore IX terapeutici sono stati ottenuti in tutti questi studi clinici. E si sono mantenuti per almeno 1 anno.

Si discute ancora del fatto che vi sia un possibile declino più o meno dopo 2 o 3 anni, quindi torneremo più avanti su questo argomento. Questo incremento dei livelli dei fattori VIII e IX terapeutici è associato a una significativa riduzione dei tassi annuali di emorragie e alla riduzione nell'utilizzo del fattore. Sono considerati relativamente sicuri, in quanto non sono presenti eventi avversi importanti. Esistono alcuni dubbi in merito all'epatotossicità su cui tornerò in un secondo momento.

Il vantaggio di utilizzare il gene con la mutazione Padua, che fornisce un'attività più alta rispetto alla versione non Padua, è particolarmente interessante perché ci permette di utilizzare, in teoria, dosi di vettore più basse e sicure. Non è stato segnalato lo sviluppo di inibitori contro il fattore VIII o fattore IX. Questo dato forse non sorprende del tutto perché i pazienti che erano stati arruolati in questi studi clinici erano, ovviamente, selezionati in base all'assenza di storia di sviluppo dell'inibitore.

Gli studi di follow-up a lungo termine in modelli preclinici effettivamente vanno oltre ciò che finora sono riusciti a dimostrare negli esseri umani. Tuttavia, è incoraggiante il fatto che nel modello di cani emofilici, l'espressione compresa tra il 5% e il 10% è stata dimostrata per oltre 12 anni. Negli studi sui primati non umani, gli studi di follow-up non sono ancora così lunghi ma anche qui l'espressione è stata dimostrata durare oltre 6 anni.

Confrontando l'efficacia e la sicurezza della terapia genica in studi clinici differenti, bisogna porsi alcune domande. Quale sarà la risposta corretta? Il confronto è possibile se consideriamo lo stesso dosaggio dei vettori adeno associati e se i vettori vengono prodotti in modo simile. Ma i confronti sono più difficili se si paragonano dosi diverse e vettori prodotti in modo diverso. E'



davvero difficoltoso paragonare sicurezza ed efficacia di protocolli clinici diversi. A quanto pare, nello studio clinico condotto da BioMarin e UniQure, sono state utilizzate dosi di vettore superiori tra 10 e 13 genomi di vettore per chilogrammo rispetto agli studi clinici condotti da Freeline e Spark...

... che si basavano sulle dosi del vettore che rientravano nella gamma di 2 per 10 alla 12 genomi di vettori per chilogrammo o con dosi persino inferiori. Tuttavia, non possiamo effettuare un controllo reale di queste dosi a causa dell'assenza di uno standard per dosare il vettore. Inoltre, vi sono metodi di produzione diversi, differenze nella funzionalità del vettore, a indicare che il rapporto particelle vuote-particelle piene potrebbe davvero differire da studio a studio.

Inoltre, le strategie utilizzate per titolare tali vettori potrebbero variare in questi diversi studi clinici. Non si dovrebbe neanche ignorare la possibilità che nei soggetti stessi degli studi clinici potrebbero esserci differenze relative, ad esempio, all'incidenza di anticorpi anti-AAV preesistenti. Inoltre, in questa fase, sono stati sviluppati saggi per quantificare questi anticorpi anti-AAV...

... ma tali dosaggi non sono standardizzati e mostrano sensibilità e limiti diversi. In breve, in assenza di qualsiasi standard è come se stessi confrontando mele e arance. Pertanto, abbiamo bisogno di farcene una ragione e impegnarci nello sviluppo continuo di metodi standard che potrebbero essere utilizzati per risolvere tali questioni. Inoltre, una delle principali domande sulla terapia genica è:...

... la terapia genica porterà come risultato un'espressione permanente del gene terapeutico o forse solo per alcuni anni, dopo i quali assisteremo al declino della stessa? È proprio questa la domanda da un milione di dollari. Incoraggia il fatto che, negli esperimenti sui cani, l'espressione dura almeno 12 anni e nei primati non umani, almeno 6 anni, mentre nei roditori sappiamo che è permanente.

L'esperienza con il fattore IX nell'ambito degli studi clinici sul fegato per l'emofilia B dura da 8 anni e si vede che l'espressione del fattore IX si sia rivelata molto incoraggiante. Infatti, in uno dei primi studi clinici, vi è persino un'evidenza di espressione di 10 anni. Se valutiamo in maniera critica i livelli di espressione del fattore VIII nello studio clinico del fattore VIII con AAV di BioMarin, notiamo che i livelli non sono stabili di per sé...

... perché se controlliamo il livello dell'espressione del fattore VIII, per un periodo di tempo più lungo, vediamo che i livelli mediani del fattore VIII si sono ridotti fino a un valore inferiore al 50%, partendo da un valore iniziale di 150%. Non conosciamo ancora i motivi di questi parametri cinetici e dobbiamo lavorarci. La domanda attuale è: l'espressione può essere



sostenuta oltre questo intervallo di 2 anni? Si tratta di qualcosa da monitorare da vicino.

Gli epatociti si dividono lentamente negli adulti e ciò potrebbe influire sulla stabilità dell'espressione. Ecco perché, una volta che le cellule si sono divise, i genomi del vettore dell'AAV che esprimono il fattore VIII o il fattore IX vengono diluiti e persino degradati. Di conseguenza, l'espressione del fattore IX o del fattore VIII si ridurrà in funzione della divisione cellulare.

Tuttavia, se una cellula non si è divisa, possiamo intuire che i livelli di fattore VIII o fattore IX rimarranno relativamente stabili. Nei soggetti pediatrici, però, vi è un incremento della proliferazione degli epatociti e, in assenza di qualsiasi integrazione stabile dei geni terapeutici del fattore VIII o fattore IX nel genoma della cellula target degli epatociti,...

... i geni saranno diluiti e si prevede che l'espressione sia transitoria. Sono disponibili alcuni modelli animali preclinici a supporto di questa ipotesi, in quanto i bambini finora non sono stati trattati mediante terapia genica nell'ambito dell'emofilia. Tuttavia, se il vettore si integrasse stabilmente nel genoma della cellula target, l'espressione dovrebbe essere stabile perché l'effetto della diluizione del gene terapeutico sarebbe assente in questo particolare contesto.

Ora, i rischi a lungo termine associati alla terapia genica non sono ancora stati compresi nella loro interezza. Questo rientra nell'ambito dei rischi completamente sconosciuti o forse dei rischi potenziali. Quello che conosciamo e che non conosciamo. Qual è il rischio di tumore al fegato? L'integrazione di un gene terapeutico nel genoma della cellula target è un'arma a doppio taglio.

Da un lato, sappiamo che l'integrazione, molto probabilmente, garantirà un'espressione del gene di interesse a lungo termine se non addirittura a vita, quindi ci si può aspettare un effetto terapeutico permanente. Dall'altro lato, non abbiamo alcun controllo del punto in cui il gene si integrerà nel genoma. E se questa azione avvenisse in prossimità di un oncogene...

... vi sarebbe un rischio almeno teorico che possa favorire la formazione di tumori: in tal caso si parla di oncogenesi inserzionale. Quindi, si tratta più che altro di un fenomeno casuale, non siamo in grado di controllare il punto in cui il vettore può integrarsi nel genoma e questo può comportare un rischio teorico di sicurezza. La spiegazione biologica di tutto ciò risiede nel fatto che il gene di interesse...

... potrebbe, se integrato in prossimità di un oncogene, fornire un vantaggio proliferativo alle cellule modificate dall'inserzione del gene, comportando l'attivazione di un oncogene e l'induzione della proliferazione degli epatociti.



Se non vi è alcun vantaggio di sopravvivenza o proliferativo, non succederà niente, ma si tratta comunque di qualcosa che è necessario considerare. Tuttavia, in questo contesto dobbiamo osservare i dati. Quali sono i dati nei modelli preclinici che riguardano la sicurezza a lungo termine?

In ogni caso, è rassicurante che non vi sia alcuna evidenza di incremento di tumori maligni in tutti gli studi preclinici sulla terapia genica per l'emofilia A o B, nei roditori sani, nei roditori emofilici con deficienza di fattore IX o fattore VIII, nei cani emofilici con deficienza del fattore IX o fattore VIII o nei primati non umani. Quindi, anche se non siamo in grado di escludere formalmente...

...che ciò potrebbe succedere o non succedere, l'evidenza preclinica è davvero molto forte. E non vi sono prove a supporto del fatto che i vettori della terapia genica oggetto di valutazione nei risultati degli studi clinici causino un incremento di tumore maligno in questi modelli. Tornando ai dubbi relativi alla sicurezza, non sappiamo se la somministrazione di fattore VIII o del fattore IX con vettori virali adeno associati AAV possa comportare una tossicità epatica acuta.

Questa informazione è nota. Prendendo ad esempio i dati che sono stati riportati da George e collaboratori, possiamo vedere che in questi pazienti, i livelli del fattore IX aumentano, come vediamo qui evidenziato in verde, ma è presente un incremento concomitante degli enzimi epatici nel sangue di questi pazienti. Qui possiamo vedere due pazienti in cui era presente un incremento degli enzimi epatici nel sangue.

E qui, nel secondo paziente, l'aumento degli enzimi sembra coincidere con una riduzione dell'attività del fattore IX. Dunque, le transaminasi che potrebbero essere presenti nel sangue indicano una tossicità epatica e un'infiammazione del fegato, comportando la morte delle cellule modificate dal gene e la perdita concomitante dell'espressione del fattore IX. In qualche modo, questi eventi avversi potrebbero essere controllati dalla somministrazione di prednisone...

... quindi dal trattamento con corticosteroidi orali. Nella maggior parte degli studi clinici, abbiamo ottenuto questa risposta, anche se il meccanismo non è stato compreso pienamente. Si riteneva che la risposta delle cellule T specifiche per il vettore virale AAV giocasse un ruolo, almeno in alcuni pazienti, ma questa potrebbe non essere l'unica spiegazione. Potrebbero esserci altri meccanismi immunitari che giustificano la riduzione dell'espressione e/o dell'incremento degli enzimi epatici come dimostrato dall'aumento delle transaminasi .

Tuttavia, una delle ipotesi che è stata in qualche modo confermata nei modelli preclinici e potrebbe verificarsi in almeno alcuni dei pazienti, prevede che le cellule T CD8 citotossiche specifiche per l'AAV potrebbero riconoscere



i peptidi del capsido derivati dall'AAV, presentati in associazione al complesso maggiore di istocompatibilità di classe 1 (MHC1) del sistema immunitario dei pazienti...

... e eliminare queste cellule con la conseguente perdita di espressione del transgene. Tuttavia, se ad esempio si esegue una soppressione immunitaria transitoria mediante corticosteroidi, questa reazione immunitaria indesiderata potrebbe essere eliminata, ottenendo un'espressione stabile. Ora sappiamo che questa non è l'unica spiegazione e che altri meccanismi immunitari potrebbero giustificare l'aumento delle transaminasi ...

... poiché in alcuni pazienti non vi è evidenza di una risposta delle cellule T specifica per l'AAV, anche se l'aumento di transaminasi si verifici ugualmente. Quindi è un effetto collaterale comune negli studi clinici sull'emofilia A. Questo è stato visto su tutta la linea. È stato rilevato anche in altri studi clinici diversi da quelli sull'emofilia, soprattutto quando sono state utilizzate alte dosi di vettore per trattare i pazienti. Anche negli studi clinici sull'emofilia B c'è evidenza dell'aumento delle transaminasi .

Ed è questa, infatti, la ragione per cui si somministrano steroidi ai pazienti: per evitare che ciò accada. Tuttavia, la somministrazione di corticosteroidi orali non è sempre sufficiente a ridurre l'aumento delle transaminasi . In uno degli studi clinici, era presente una perdita di espressione del fattore VIII nonostante l'impiego di corticosteroidi orali. In alcuni studi clinici basati sull'uso di AAV per l'emofilia, è stata rilevata persino una grave tossicità epatica e, pertanto, tali studi sono stati interrotti.

Le discussioni sull'impiego di corticosteroidi in regime di profilassi per assicurarsi che non vi sia rischio di aumento delle transaminasi sono varie. Infine, vi è il problema degli inibitori del fattore VIII o del fattore IX. È interessante il fatto che in diversi studi sia stato rilevato che la terapia genica con il fattore IX o il fattore VIII comporta l'induzione di una tolleranza immunologica.

In alcuni casi, gli anticorpi verso il fattore VIII o verso il fattore IX potevano persino scomparire dopo la terapia genica. Desidero focalizzare l'attenzione su uno studio pubblicato dal gruppo di Arruda e collaboratori, ma anche molti altri studi supportano questa ipotesi. E' stato dimostrato che se trattiamo i roditori con fattore VIII o fattore IX, questi sviluppano anticorpi verso il fattore VIII o il fattore IX. Tranne nel caso in cui si trattino questi animali mediante terapia genica...

... non si sviluppano anticorpi verso il fattore IX o il fattore VIII, probabilmente perché c'è un'induzione delle cellule T regolatorie. E ciò che il dott. Arruda e collaboratori hanno dimostrato è che anche in caso di terapia genica con il fattore VIII in un modello animale di grandi dimensioni, gli anticorpi contro il



fattore VIII potevano essere eliminati. Questo è un chiaro esempio in cui gli anticorpi inibitori contro il fattore VIII possono essere eliminati dopo terapia genica...

... e questo aspetto rappresenta una prospettiva molto interessante di questo problema. Vi sono diverse questioni chiave risolte dalla terapia genica e altre che sono ancora in fase di risoluzione. La terapia genica è efficace? Sì, sicuramente per l'emofilia ma anche per altre patologie genetiche e persino per i tumori. La terapia genica è stata approvata dall'EMA e dall'FDA per diverse patologie diverse dall'emofilia.

Ed è solo questione di tempo: a breve si otterrà anche l'autorizzazione della prima terapia genica per emofilia. Qual è la durata prevista degli effetti della terapia genica? Non sappiamo se l'effetto sarà di molti anni o permanente, ma i dati per ora supportano l'espressione per almeno 8 anni. Quali sono i principali dubbi sulla sicurezza? Sono relativi al rischio di epatite e infiammazione.

Nonostante tutto, questi disturbi possono essere controllati mediante somministrazione transitoria di cortisone. Un altro rischio sulla sicurezza a lungo termine risiede nell'integrazione casuale nel genoma del vettore. Anche se diversi studi preclinici hanno mostrato che il rischio di oncogenesi inserzionale è molto basso sia nei modelli emofilici che in altri modelli preclinici che si basano sull'utilizzo di vettori, che successivamente sono stati utilizzati negli studi clinici.

I pazienti possono essere trattati nuovamente? Per il momento non è possibile. Il motivo sta nel fatto che questi pazienti trattati mediante terapia genica svilupperanno anticorpi contro il vettore, precludendo una nuova somministrazione del vettore stesso. Quindi, non possono ricevere una nuova somministrazione dello stesso vettore che hanno ricevuto in precedenza. Tuttavia, vi sono alcuni sviluppi nei modelli preclinici che mostrano dei metodi per aggirare questo ostacolo. Quindi, forse è solo questione di tempo...

... e si troveranno altri modi per trattare nuovamente pazienti nel caso in cui l'espressione si riduca dopo la terapia genica. Possiamo trattare i pazienti con inibitori? Per il momento, i pazienti con inibitori non sono inclusi negli studi clinici. Anche i pazienti attualmente senza inibitori ma che hanno una storia pregressa di inibitore non sono ancora stati trattati. È probabile che questi pazienti che attualmente non presentano inibitori ma ne hanno avuti in passato...

... possano essere infine inclusi in alcuni degli studi clinici imminenti sull'emofilia. Tuttavia, è incoraggiante che gli studi su animali hanno mostrato un'induzione di tolleranza in seguito alla terapia genica e persino la



scomparsa o l'eliminazione di inibitori preesistenti verso il fattore IX o il fattore VIII. Quindi, forse il rischio di inibitori dopo la terapia genica è inferiore rispetto a quanto ci si aspetterebbe nell'ambito della terapia sostitutiva .

Ma questo elemento sarà analizzato ulteriormente. Dunque, qual è il rischio di sviluppo di un inibitore in seguito alla terapia genica? In base agli attuali studi clinici, non siamo davvero in grado di affrontare questo problema perché tutti i pazienti sono stati sottoposti a screening preliminare per assenza di inibitori. Tuttavia, come ho menzionato in precedenza, gli studi preclinici indicano che forse il rischio di sviluppo di inibitori potrebbe essere inferiore dopo la terapia genica. Possiamo trattare i bambini con la terapia genica, teoricamente prima dell'insorgenza di disturbi alle articolazioni?

In tal caso, abbiamo bisogno di un fattore di integrazione. Tuttavia, si sollevano anche dubbi associati al rischio di integrazione genomica casuale o forse il "gene editing" (modifica genetica) in cui possiamo modificare specificamente il genoma in una posizione molto precisa. Un'altra opzione prevede la capacità di somministrare nuovamente i vettori AAV. Tuttavia, per fare tutto questo abbiamo bisogno di ulteriori approcci per eliminare gli anticorpi che...

... si sviluppano al momento dell'iniezione del vettore AAV. Forse si tratta ancora una volta di questione di tempo prima che gli studi preclinici ci indichino in che modo possiamo mettere in pratica nella clinica questi risultati. In conclusione, la buona notizia è che livelli notevoli di fattore IX e fattore VIII possono essere ottenuti in seguito a terapia genica. Il livello massimo dell'attività del fattore IX finora raggiunta oscilla tra il 30% e il 40%.

L'espressione a lungo termine indica almeno 8 anni di espressione nell'intervallo compreso tra 2% e 5% in uno dei primi studi clinici condotti. Ovviamente sarebbe molto interessante scoprire in che modo tale percentuale svolga il suo ruolo in queste coorti di pazienti studiate a lungo termine. Nel caso del fattore VIII, i livelli oscillano attualmente intorno al 50%, dopo 2 anni dalla terapia genica. Questi incrementi nei livelli di fattore IX e fattore VIII sono coerenti con una correzione significativa del fenotipo emorragico...

... e un'interruzione della profilassi. È presente un utilizzo ridotto del fattore mancante e nessun sviluppo di inibitore del fattore IX o fattore VIII. L'evidenza in modelli preclinici indica anche la tolleranza immunologica al fattore VIII o fattore IX che è molto incoraggiante. Sicuramente però la terapia genica non è una bacchetta magica, dobbiamo considerare alcuni rischi o altri parametri completamente sconosciuti.

Esistono problemi relativi alla sicurezza a lungo termine, alla risposta immunologica contro il vettore e alle cellule modificate con il gene, alla



tossicità epatica che richiede l'uso di corticosteroidi, ai problemi relativi alla sicurezza a lungo termine e alla diversità tra un paziente e l'altro. Non dimentichiamo che serve anche un pizzico di fortuna. Alcuni pazienti potrebbero avere livelli normali, altri potrebbero raggiungere livelli inferiori al 10%. Infatti, non comprendiamo ancora del tutto quale sia il motivo di questa diversità tra un paziente e l'altro.

Possiamo concludere dicendo che dovremmo essere ottimisti ma con i piedi di piombo. Vorrei citare Winston Churchill a tal proposito. "Non è la fine. Non è neanche il principio della fine. Ma è, forse, la fine del principio". Grazie mille.

