

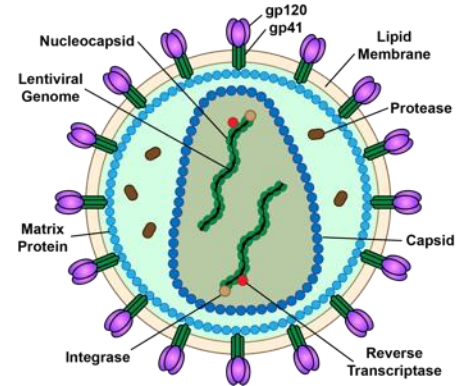


**Naldini Luigi**  
 Professore ordinario  
 Medicina  
 BIO/17



**UniSR**  
 Università Vita-Salute  
 San Raffaele

# Lentiviral Vectors



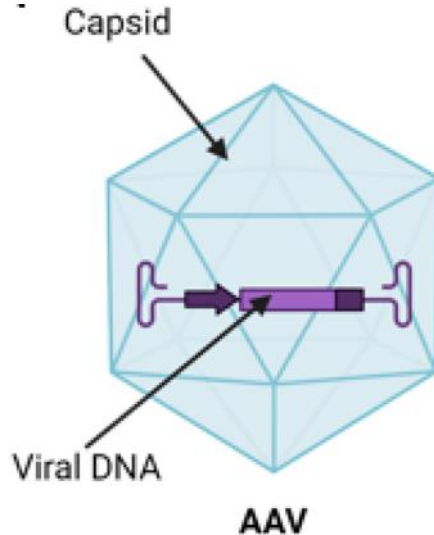
## Tigem, Alberto Auricchio è il nuovo direttore

Si apre un nuovo capitolo di una storia lunga 30 anni: Andrea Ballabio, alla guida dell'Istituto fin dalla sua nascita nel 1994, passa il testimone

di Francesca Cerati  
 15 aprile 2024



# Adeno-Associated Vectors





“I geni diventano  
farmaci che noi somministriamo  
ad una cellula per correggere  
un difetto genetico  
o per istruire  
una nuova funzione”

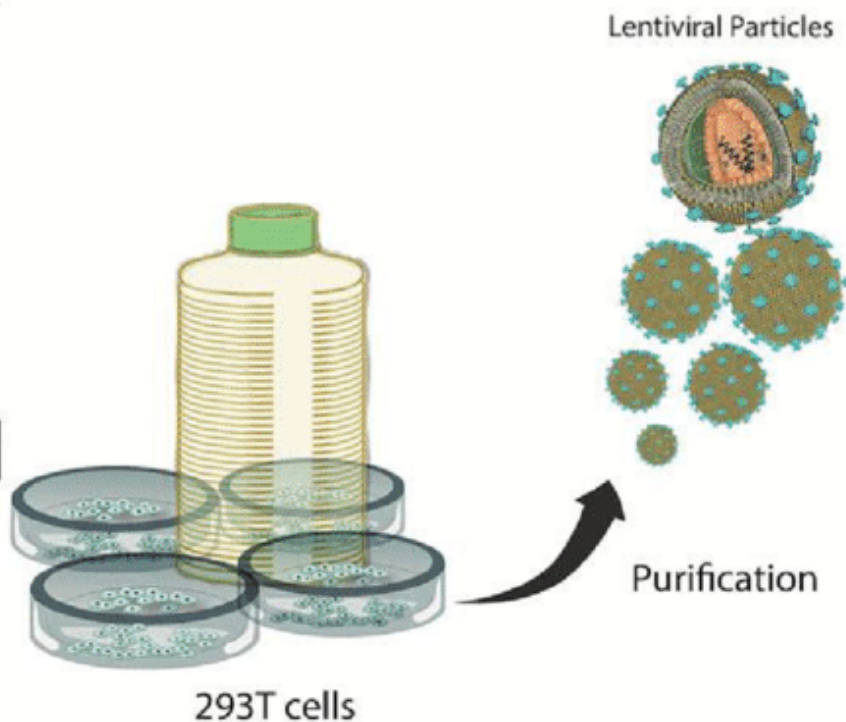
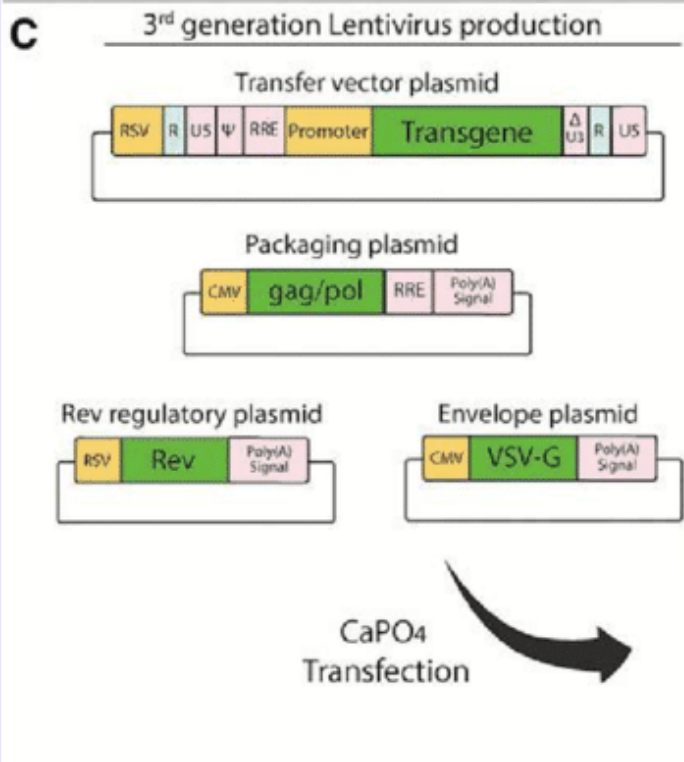
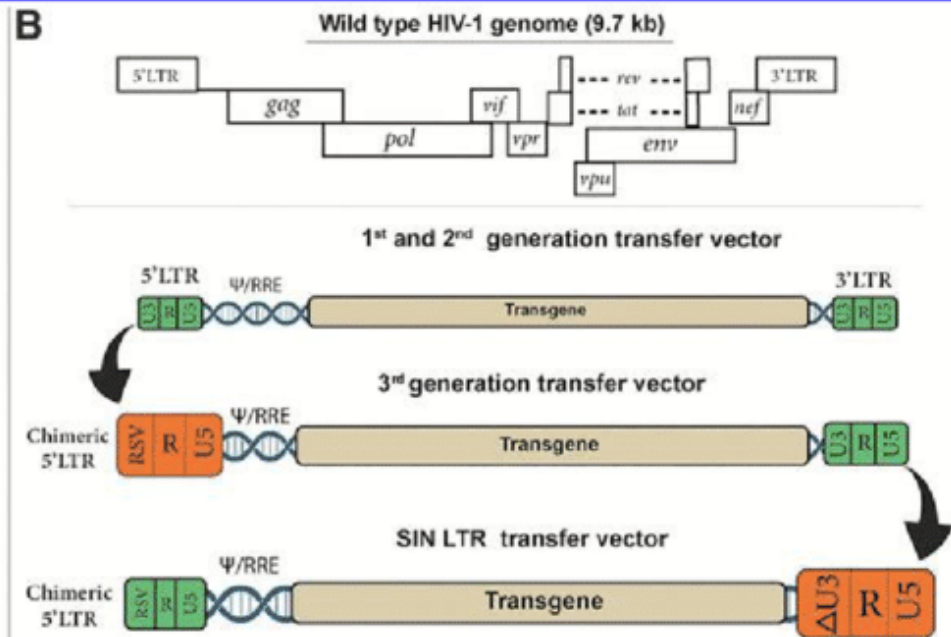
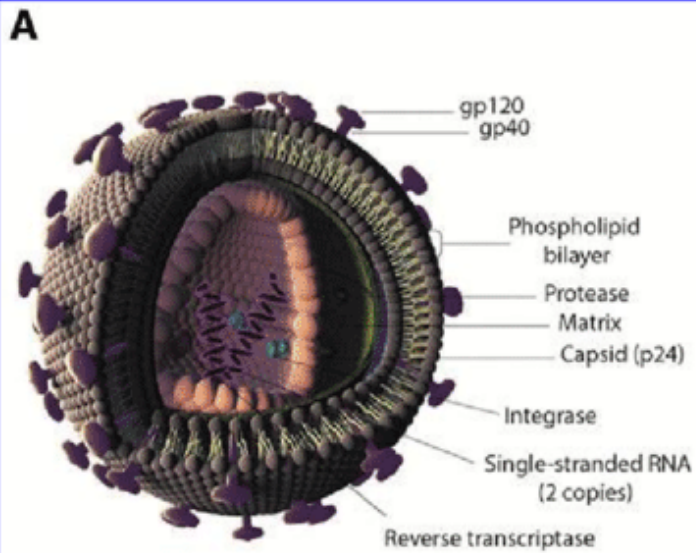


FARMACEUTICAYOUNGER.SCIENCE



LUIGI NALDINI

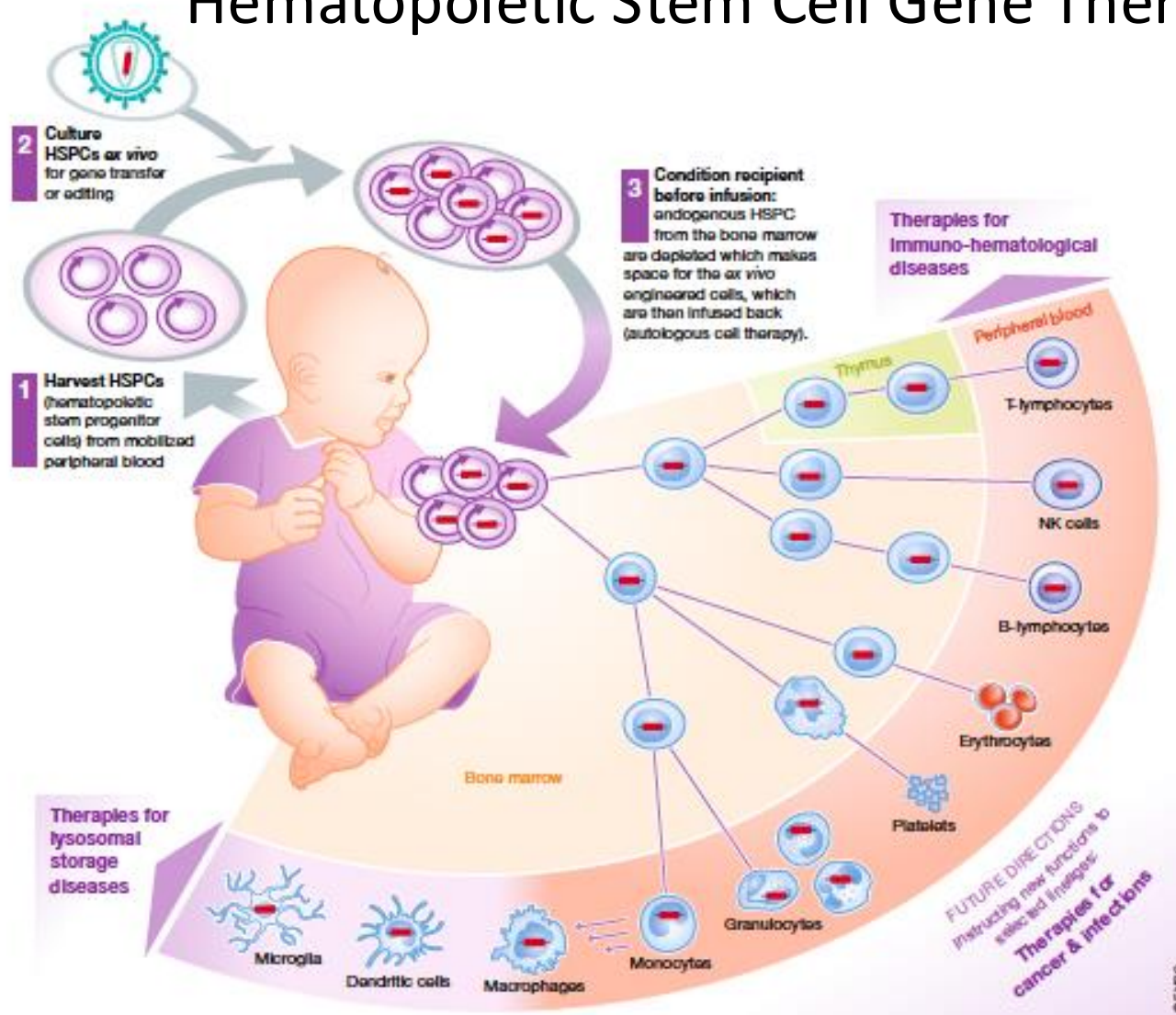
**Direttore dell'Istituto Telethon San Raffaele per la Terapia Genica (SR-Tiget) e della Divisione Medicina Rigenerativa, Cellule Staminali e Terapia Genica  
Istituto Scientifico San Raffaele a Milano**



### HSC-based gene therapy

|   |  |    |           |  |   |   |
|---|--|----|-----------|--|---|---|
| Wiskott–Aldrich syndrome                  | Lentiviral vector; <i>ex vivo</i> gene transfer into CD34 <sup>+</sup> cells.              | 7  | 10 to 60  | All patients AAW; stable engraftment with transduced cells; persistent clinical benefit and safety.  | NCT01515462                               | 16 and L.N.†                                |
| Wiskott–Aldrich syndrome                  | Lentiviral vector; <i>ex vivo</i> gene transfer into CD34 <sup>+</sup> cells.              | 7  | 9 to 42   | 6 patients AAW, 1 patient died of a pre-existing infection; stable engraftment with transduced cells; persistent clinical benefit and safety.  | NCT01347242<br>NCT01347346<br>NCT02333760 | 17  |
| X-linked severe combined immunodeficiency | Self-inactivating $\gamma$ -RV; <i>ex vivo</i> gene transfer into CD34 <sup>+</sup> cells. | 9  | 12 to 39  | 8 patients AAW, 1 patient died of an infection; stable engraftment with transduced cells; persistent clinical benefit and safety in 7 patients; 1 patient failed to engraft and underwent HSC transplantation. | NCT01410019<br>NCT01175239<br>NCT01129544 | 18  |
| $\beta$ -Thalassaemia major               | Lentiviral vector; <i>ex vivo</i> gene transfer into CD34 <sup>+</sup> cells.              | 3‡ | 24 to 72  | 2 patients stably engrafted with transduced cells, 1 patient became transfusion independent; 1 patient failed to engraft and received rescue cells.  | N/A                                       | 19,<br>M. Cavazzana<br>and BlueBird<br>Bio† |
| $\beta$ -Thalassaemia major               | Lentiviral vector; <i>ex vivo</i> gene transfer into CD34 <sup>+</sup> cells.              | 2‡ | 15        | Stable engraftment with transduced cells; transfusion independence and safety in both patients.  | NCT02151526                               | M. Cavazzana<br>and BlueBird<br>Bio†        |
| $\beta$ -Thalassaemia major               | Lentiviral vector; <i>ex vivo</i> gene transfer into CD34 <sup>+</sup> cells.              | 5§ | 1 to 6    | Stable engraftment with transduced cells; safety and transfusion independence in the first 2 evaluable patients.   | NCT01745120                               | BlueBird Bio†                               |
| Adrenoleukodystrophy                      | Lentiviral vector; <i>ex vivo</i> gene transfer into CD34 <sup>+</sup> cells.              | 4  | 54 to 101 | Stable engraftment with transduced cells and safety in all patients; persistent clinical benefit in 3 patients.  | N/A                                       | 20, 21 and<br>P. Aubourg†                   |
| Metachromatic leukodystrophy              | Lentiviral vector; <i>ex vivo</i> gene transfer into CD34 <sup>+</sup> cells.              | 20 | 3 to 60   | Stable engraftment with transduced cells and safety in all patients; persistent clinical benefit in all late-infantile patients who were treated when presymptomatic.  | NCT01560182                               | 22 and L.N.†                                |

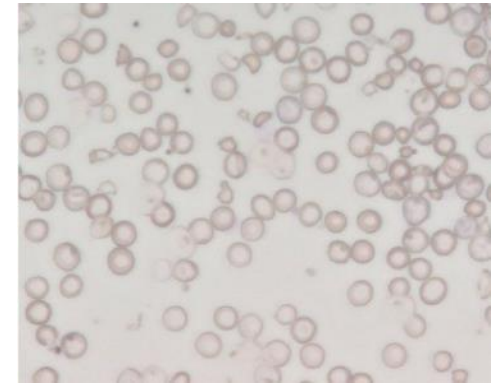
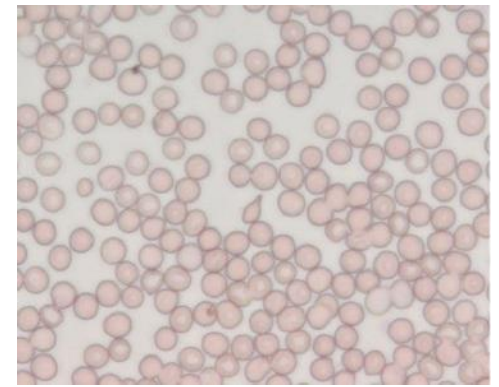
# Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy



*The mature gene corrected cells repopulate vascular and extravascular compartments with functional cells that can reverse pre-existing pathologies affecting the lymphoid system, such as primary immunodeficiencies, the erythroid lineages, such as thalassemia and sickle cell disease, scavenger cells of myeloid lineage found throughout peripheral organs and, in part, the central nervous system and suffering from storage disease due to a lysosomal enzyme deficiency*

# LA TERAPIA GENICA nella $\beta$ -talassemia ed in altri difetti dell'emoglobina

Autori & editori principali:  
Dr Androulla Eleftheriou  
Dr Michael Angastiniotis



La  $\beta$ -talassemia (o anemia mediterranea) è una malattia ereditaria del sangue ed è caratterizzata da un'anemia cronica dovuta alla sintesi ridotta o assente di una delle catene polipeptidiche (alfa o beta) presenti nella molecola dell'emoglobina.

La mutazione genetica collegata alla malattia, in particolare, causa una scarsa ossigenazione di tessuti, organi e muscoli che determina stanchezza e una crescita ridotta.

Si tratta di una malattia che colpisce in media uno su centomila neonati l'anno nel mondo, con un'incidenza maggiore nei Paesi mediterranei, in Cina e nel sud-est asiatico.

La talassemia era tipicamente presente tra le popolazioni residenti nelle aree paludose o acquitrinose infestate dalla malaria. Questo perché l'anomalia dei globuli rossi dei talassemici ostacola la riproduzione del plasmodio, così da rendere la persona più resistente alla malattia.

## Che cos'è

L'anemia mediterranea o beta-talassemia è una malattia ereditaria legata ad alterazioni nella produzione dell'emoglobina (proteina contenuta nei globuli rossi del sangue)

## LE CONSEGUENZE

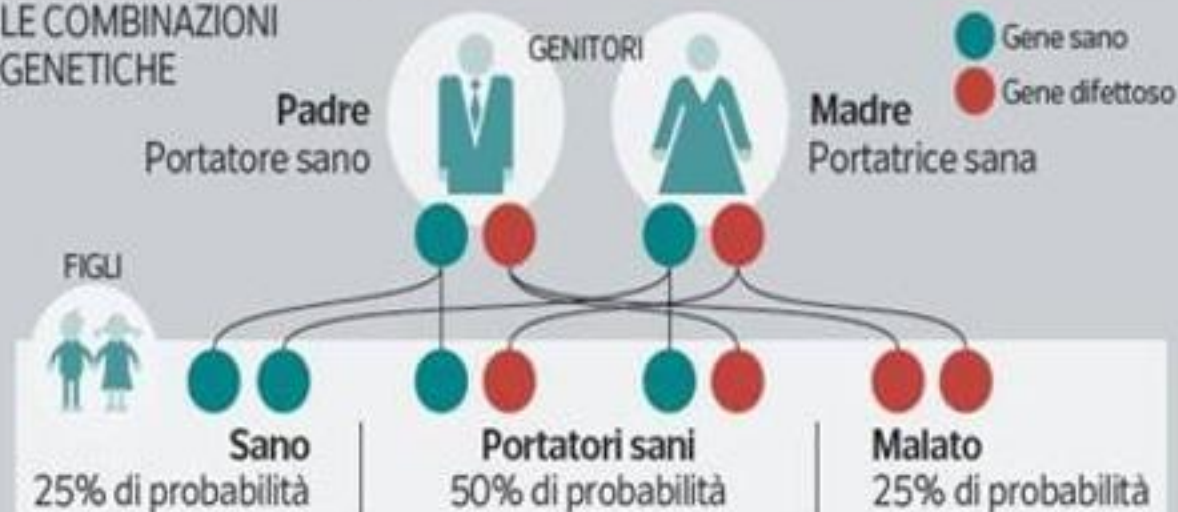


La malattia comporta una gravissima anemia che richiede continue trasfusioni con diverse ricadute su tutto l'organismo

## COME SI TRASMETTE

Quando il bambino eredita due geni difettosi per la catena dell'emoglobina beta, uno dal padre e l'altro dalla madre, la malattia si manifesta in forma grave. I genitori che hanno un solo gene difettoso sono portatori sani o hanno al massimo sintomi trascurabili. A essere malati sono solo i soggetti con due copie difettose del gene per la catena beta dell'emoglobina

## LE COMBINAZIONI GENETICHE



## QUANTI NE SOFFRONO IN ITALIA

**2.500.000**

I portatori sani



**7.000-8.000**

Le persone malate

## Supportive therapy

Transfusion  
Leukoreduction  
Viral testing

Iron overload  
Deferoxamine  
Deferiprone  
Deferasirox

Endocrinopathies  
Hormone replacement

Osteoporosis  
Osteoclast replacement  
Vitamin D



## Complications

Transfusion-transmitted infections

Bone expansion  
("hair on end")

Hypopituitarism

Excessive melanin  
skin pigmentation  
("bronze diabetes")

Hypothyroidism

Hypoparathyroidism

Pulmonary hypertension  
and embolism

Cardiomyopathy

Venous thrombosis

Hemosiderosis and  
cirrhosis of liver

Extramedullary hematopoiesis

Splenomegaly

Diabetes mellitus

Arthropathy

Delayed puberty and  
delayed secondary sexual  
characteristics

Testicular or ovarian failure

Osteoporosis

Short stature

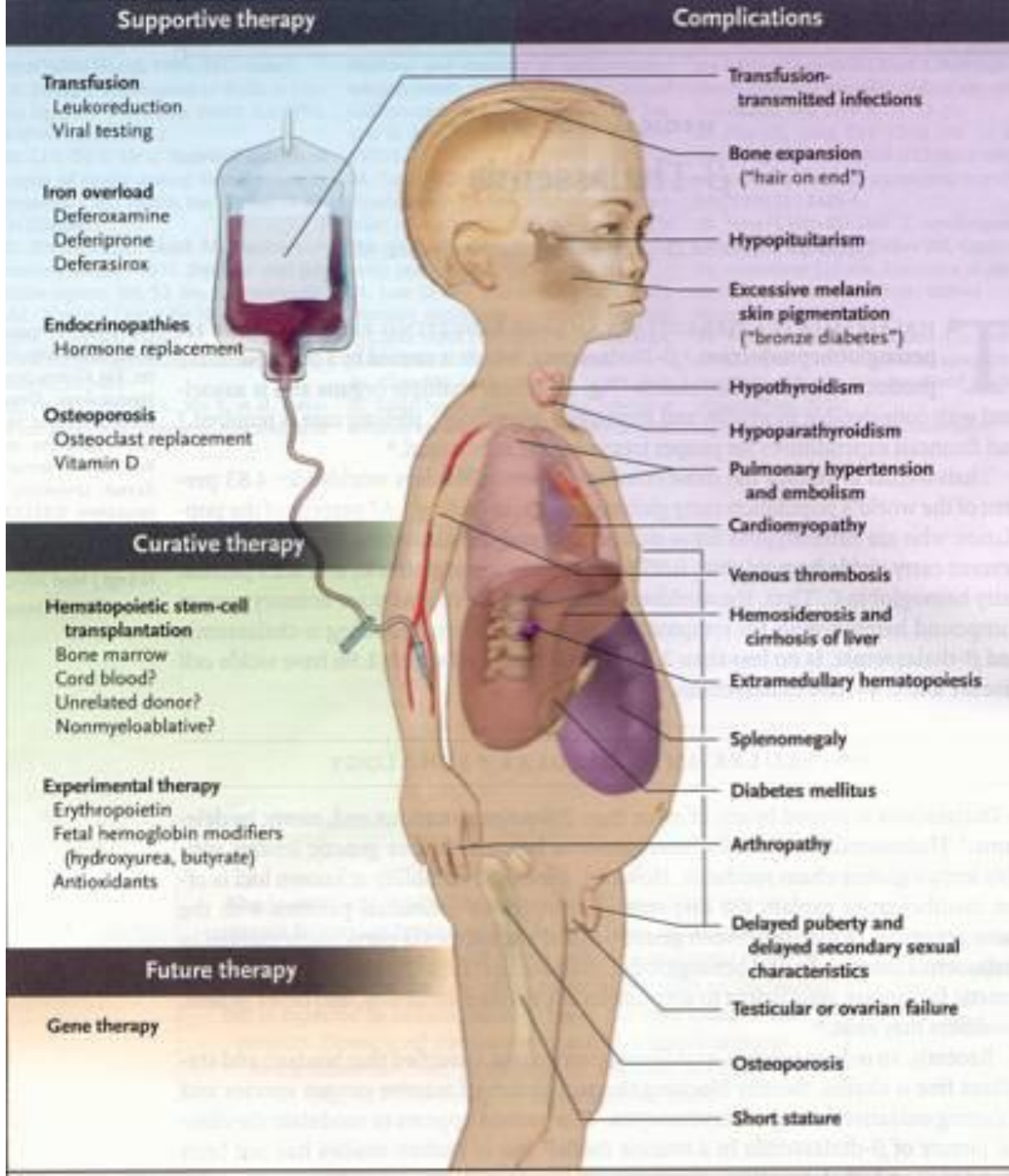
## Curative therapy

Hematopoietic stem-cell  
transplantation  
Bone marrow  
Cord blood?  
Unrelated donor?  
Nonmyeloablative?

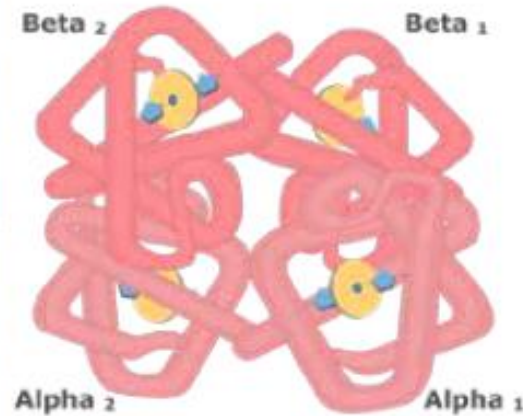
Experimental therapy  
Erythropoietin  
Fetal hemoglobin modifiers  
(hydroxyurea, butyrate)  
Antioxidants

## Future therapy

Gene therapy



Il paziente con questo difetto genetico può sopravvivere solo grazie ad una cura multidisciplinare per tutta la vita comprese regolari trasfusioni di sangue di globuli rossi donati (GR), che contengono emoglobina sana. Oltretutto, poiché i GR trasfusi completano il loro ciclo vitale nel sangue e poi si rompono (un processo biologico normale nel corpo), rilasciano la loro emoglobina ed il ferro. Perciò, in aggiunta, i pazienti necessitano di una terapia giornaliera per rimuovere questo ferro in eccesso che provoca, se non curato, gravi danni ad organi vitali portando a gravi livelli di malattia e morte prematura.



Fino a tempi molto recenti, il solo trattamento approvato per la cura della b-talassemia era il trapianto di cellule staminali dal midollo osseo di un donatore sano, con i migliori risultati se il donatore è un fratello pienamente compatibile.

Sono stati sviluppati diversi approcci alla terapia genica per la cura della talassemia negli ultimi decenni, particolarmente negli ultimi vent'anni. Alcuni di questi hanno raggiunto diversi stadi di sviluppo e sono attualmente in corso di valutazione sotto forma di studi clinici.

Uno di questi, sviluppato dalla Bluebird Bio Inc, un'azienda di biotecnologie in fase clinica, ha completato recentemente con successo tutte le fasi della sperimentazione clinica come stabilito dall'organismo regolatorio europeo - l'Agenzia Europea del Farmaco (EMA). Il suo prodotto, ZYNTEGLO™ ha ricevuto, il 29 Marzo 2019, un parere positivo, o raccomandazione, dall'EMA per l'approvazione finale ed ha ottenuto, il 3 Giugno 2019, l'autorizzazione

**3**  
Le **cellule staminali corrette** sono **re-infuse direttamente nelle ossa**, così da favorire il loro attecchimento nel midollo osseo



**2**

Con l'aiuto di un **virus non patogeno**, una **copia funzionante del gene della beta-globina** è introdotta nelle cellule staminali

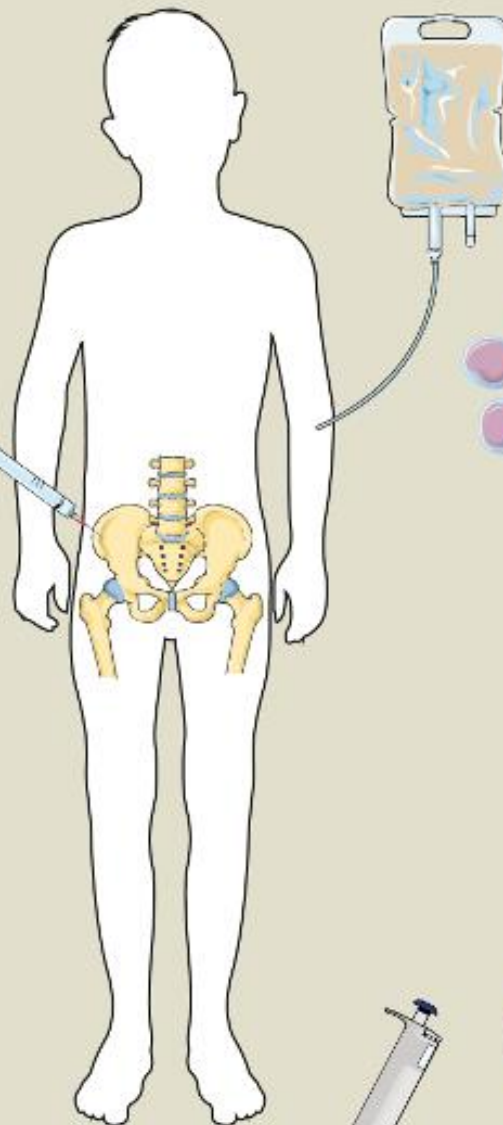


Virus non patogeno

Gene della beta-globina

**1**

Dal sangue del paziente vengono prelevate le **cellule staminali ematopoietiche**



### Raccolta del sangue del paziente

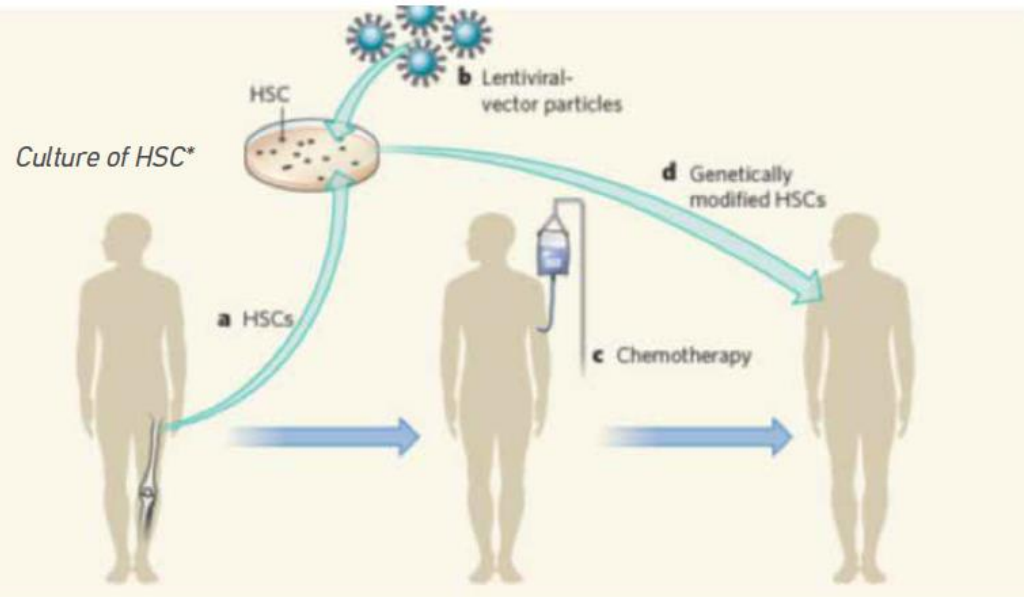
Le cellule staminali derivate dal midollo osseo del paziente vengono raccolte dal sangue periferico e purificate. In precedenza, al paziente vengono somministrati farmaci specifici per mobilizzare o stimolare ed aiutare le loro cellule staminali a spostarsi dal midollo osseo nel sangue per la raccolta (più alta è la “dose” di cellule staminali “corrette” infuse nel paziente, più alta è l’espressione del gene funzionale della  $\beta$ -globina, che alla fine porterà ad una più elevata produzione di emoglobina adulta (HbA) e potrà rendere il paziente indipendente dalle trasfusioni.



### Correzione in laboratorio delle cellule del sangue e TRAPIANTO AUTOLOGO

Una copia sana/funzionale del gene della  $\beta$ -globina, viene trasferito nelle cellule staminali raccolte utilizzando un vettore lentivirale.

Quando questo processo di laboratorio viene completato, il paziente viene reinfuso con le cellule staminali geneticamente modificate (corrette) che contengono il gene funzionale (TRAPIANTO AUTOLOGO). Prima dell’infusione deve essere effettuata un condizionamento mieloablativo completo e le cellule trovano la strada per il midollo del paziente, che è la loro sede naturale, e cominciano presto a produrre globuli rossi che contengono emoglobina normale.



HSC= Haemopoietic stem cells (blood forming)

# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

FEBRUARY 3, 2022

VOL. 386 NO. 5

## Betibeglogene Autotemcel Gene Therapy for Non- $\beta^0/\beta^0$ Genotype $\beta$ -Thalassemia

Franco Locatelli, M.D., Ph.D., Alexis A. Thompson, M.D., M.P.H., Janet L. Kwiatkowski, M.D., John B. Porter, M.D., Adrian J. Thrasher, M.D., Ph.D., Suradej Hongeng, M.D., Martin G. Sauer, M.D., Isabelle Thuret, M.D., Ashutosh Lal, M.D., Mattia Algeri, M.D., Jennifer Schneiderman, M.D., Timothy S. Olson, M.D., Ph.D., Ben Carpenter, M.D., Persis J. Amrolia, M.D., Ph.D., Usanarat Anurathapan, M.D., Axel Schambach, M.D., Ph.D., Christian Chabannon, M.D., Ph.D., Manfred Schmidt, Ph.D., Ivan Labik, M.Sc., Heidi Elliot, Ruiting Guo, M.S., Mohammed Asmal, M.D., Ph.D., Richard A. Colvin, M.D., Ph.D., and Mark C. Walters, M.D.

### BACKGROUND

Betibeglogene autotemcel (beti-cel) gene therapy for transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia contains autologous CD34+ hematopoietic stem cells and progenitor cells transduced with the BE305 lentiviral vector encoding the  $\beta$ -globin ( $\beta^{A-T87Q}$ ) gene.

### METHODS

In this open-label, phase 3 study, we evaluated the efficacy and safety of beti-cel in adult and pediatric patients with transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia and a non- $\beta^0/\beta^0$  genotype. Patients underwent myeloablation with busulfan (with doses adjusted on the basis of pharmacokinetic analysis) and received beti-cel intravenously. The primary end point was transfusion independence (i.e., a weighted average hemoglobin level of  $\geq 9$  g per deciliter without red-cell transfusions for  $\geq 12$  months).

### RESULTS

A total of 23 patients were enrolled and received treatment, with a median follow-up of 29.5 months (range, 13.0 to 48.2). Transfusion independence occurred in 20 of 22 patients who could be evaluated (91%), including 6 of 7 patients (86%) who were younger than 12 years of age. The average hemoglobin level during transfusion independence was 11.7 g per deciliter (range, 9.5 to 12.8). Twelve months after beti-cel infusion, the median level of gene therapy–derived adult hemoglobin (HbA) with a T87Q amino acid substitution (HbA<sup>T87Q</sup>) was 8.7 g per deciliter (range, 5.2 to 10.6) in patients who had transfusion independence. The safety profile of beti-cel was consistent with that of busulfan-based myeloablation. Four patients had at least one adverse event that was considered by the investigators to be related or possibly related to beti-cel; all events were nonserious except for thrombocytopenia (in 1 patient). No cases of cancer were observed.

### CONCLUSIONS

Treatment with beti-cel resulted in a sustained HbA<sup>T87Q</sup> level and a total hemoglobin level that was high enough to enable transfusion independence in most patients with a non- $\beta^0/\beta^0$  genotype, including those younger than 12 years of age. (Funded by Bluebird Bio; HGB-207 ClinicalTrials.gov number, NCT02906202.)

La sperimentazione con questo tipo di terapia – partita nel 2016, ha coinvolto 23 pazienti con  $\beta$ -talassemia dipendenti dalla trasfusione: otto under 12 e quindici di età compresa tra 12 e 50 anni – ha portato a risultati eccezionali.

# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

FEBRUARY 3, 2022

VOL. 386 NO. 5

## Betibeglogene Autotemcel Gene Therapy for Non- $\beta^0/\beta^0$ Genotype $\beta$ -Thalassemia

Franco Locatelli, M.D., Ph.D., Alexis A. Thompson, M.D., M.P.H., Janet L. Kwiatkowski, M.D., John B. Porter, M.D., Adrian J. Thrasher, M.D., Ph.D., Suradej Hongeng, M.D., Martin G. Sauer, M.D., Isabelle Thuret, M.D., Ashutosh Lal, M.D., Mattia Algeri, M.D., Jennifer Schneiderman, M.D., Timothy S. Olson, M.D., Ph.D., Ben Carpenter, M.D., Persis J. Amrolia, M.D., Ph.D., Usanarat Anurathapan, M.D., Axel Schambach, M.D., Ph.D., Christian Chabannon, M.D., Ph.D., Manfred Schmidt, Ph.D., Ivan Labik, M.Sc., Heidi Elliot, Ruiting Guo, M.S., Mohammed Asmal, M.D., Ph.D., Richard A. Colvin, M.D., Ph.D., and Mark C. Walters, M.D.

### BACKGROUND

Betibeglogene autotemcel (beti-cel) gene therapy for transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia contains autologous CD34+ hematopoietic stem cells and progenitor cells transduced with the BE305 lentiviral vector encoding the  $\beta$ -globin ( $\beta^{A-T87Q}$ ) gene.

### METHODS

In this open-label, phase 3 study, we evaluated the efficacy and safety of beti-cel in adult and pediatric patients with transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia and a non- $\beta^0/\beta^0$  genotype. Patients underwent myeloablation with busulfan (with doses adjusted on the basis of pharmacokinetic analysis) and received beti-cel intravenously. The primary end point was transfusion independence (i.e., a weighted average hemoglobin level of  $\geq 9$  g per deciliter without red-cell transfusions for  $\geq 12$  months).

### RESULTS

A total of 23 patients were enrolled and received treatment, with a median follow-up of 29.5 months (range, 13.0 to 48.2). Transfusion independence occurred in 20 of 22 patients who could be evaluated (91%), including 6 of 7 patients (86%) who were younger than 12 years of age. The average hemoglobin level during transfusion independence was 11.7 g per deciliter (range, 9.5 to 12.8). Twelve months after beti-cel infusion, the median level of gene therapy–derived adult hemoglobin (HbA) with a T87Q amino acid substitution (HbA<sup>T87Q</sup>) was 8.7 g per deciliter (range, 5.2 to 10.6) in patients who had transfusion independence. The safety profile of beti-cel was consistent with that of busulfan-based myeloablation. Four patients had at least one adverse event that was considered by the investigators to be related or possibly related to beti-cel; all events were nonserious except for thrombocytopenia (in 1 patient). No cases of cancer were observed.

### CONCLUSIONS

Treatment with beti-cel resulted in a sustained HbA<sup>T87Q</sup> level and a total hemoglobin level that was high enough to enable transfusion independence in most patients with a non- $\beta^0/\beta^0$  genotype, including those younger than 12 years of age. (Funded by Bluebird Bio; HGB-207 ClinicalTrials.gov number, NCT02906202.)

La sperimentazione con questo tipo di terapia – partita nel 2016, ha coinvolto 23 pazienti con  $\beta$ -talassemia dipendenti dalla trasfusione: otto under 12 e quindici di età compresa tra 12 e 50 anni – ha portato a risultati eccezionali.

E, di conseguenza, all'approvazione del farmaco prima in Europa e a seguire [negli Stati Uniti](#).

# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

FEBRUARY 3, 2022

VOL. 386 NO. 5

## Betibeglogene Autotemcel Gene Therapy for Non- $\beta^0/\beta^0$ Genotype $\beta$ -Thalassemia

Franco Locatelli, M.D., Ph.D., Alexis A. Thompson, M.D., M.P.H., Janet L. Kwiatkowski, M.D., John B. Porter, M.D., Adrian J. Thrasher, M.D., Ph.D., Suradej Hongeng, M.D., Martin G. Sauer, M.D., Isabelle Thuret, M.D., Ashutosh Lal, M.D., Mattia Algeri, M.D., Jennifer Schneiderman, M.D., Timothy S. Olson, M.D., Ph.D., Ben Carpenter, M.D., Persis J. Amrolia, M.D., Ph.D., Usanarat Anurathapan, M.D., Axel Schambach, M.D., Ph.D., Christian Chabannon, M.D., Ph.D., Manfred Schmidt, Ph.D., Ivan Labik, M.Sc., Heidi Elliot, Ruiting Guo, M.S., Mohammed Asmal, M.D., Ph.D., Richard A. Colvin, M.D., Ph.D., and Mark C. Walters, M.D.

### BACKGROUND

Betibeglogene autotemcel (beti-cel) gene therapy for transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia contains autologous CD34+ hematopoietic stem cells and progenitor cells transduced with the BE305 lentiviral vector encoding the  $\beta$ -globin ( $\beta^{A-T87Q}$ ) gene.

### METHODS

In this open-label, phase 3 study, we evaluated the efficacy and safety of beti-cel in adult and pediatric patients with transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia and a non- $\beta^0/\beta^0$  genotype. Patients underwent myeloablation with busulfan (with doses adjusted on the basis of pharmacokinetic analysis) and received beti-cel intravenously. The primary end point was transfusion independence (i.e., a weighted average hemoglobin level of  $\geq 9$  g per deciliter without red-cell transfusions for  $\geq 12$  months).

### RESULTS

A total of 23 patients were enrolled and received treatment, with a median follow-up of 29.5 months (range, 13.0 to 48.2). Transfusion independence occurred in 20 of 22 patients who could be evaluated (91%), including 6 of 7 patients (86%) who were younger than 12 years of age. The average hemoglobin level during transfusion independence was 11.7 g per deciliter (range, 9.5 to 12.8). Twelve months after beti-cel infusion, the median level of gene therapy–derived adult hemoglobin (HbA) with a T87Q amino acid substitution (HbA<sup>T87Q</sup>) was 8.7 g per deciliter (range, 5.2 to 10.6) in patients who had transfusion independence. The safety profile of beti-cel was consistent with that of busulfan-based myeloablation. Four patients had at least one adverse event that was considered by the investigators to be related or possibly related to beti-cel; all events were nonserious except for thrombocytopenia (in 1 patient). No cases of cancer were observed.

### CONCLUSIONS

Treatment with beti-cel resulted in a sustained HbA<sup>T87Q</sup> level and a total hemoglobin level that was high enough to enable transfusion independence in most patients with a non- $\beta^0/\beta^0$  genotype, including those younger than 12 years of age. (Funded by Bluebird Bio; HGB-207 ClinicalTrials.gov number, NCT02906202.)

La sperimentazione con questo tipo di terapia – partita nel 2016, ha coinvolto 23 pazienti con  $\beta$ -talassemia dipendenti dalla trasfusione: otto under 12 e quindici di età compresa tra 12 e 50 anni – ha portato a risultati eccezionali.

E, di conseguenza, all’approvazione del farmaco prima in Europa – [mercato da cui in seguito è stato ritirato](#) per via di un mancato accordo tra l’azienda Bluebird bio e i singoli Paesi – e a seguire [negli Stati Uniti](#).



[Find a Qualified Treatment Center >](#)

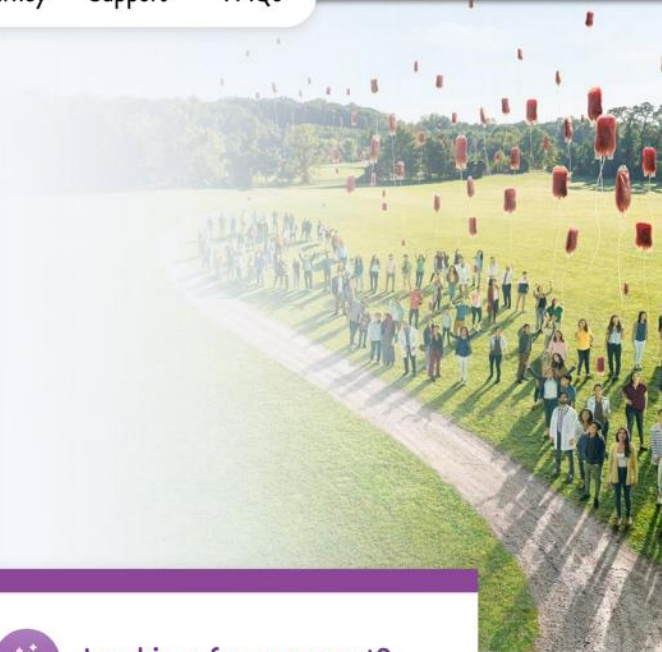
[How ZYNTGLO Works](#)   [Clinical Results](#)   [Safety & Side Effects](#)   [Treatment Journey](#)   [Support](#)   [FAQs](#)

# What if you could let go of your transfusions?

ZYNTGLO™ is an FDA-approved gene therapy that has the potential to free people with beta-thalassemia from regular transfusions.

 [Results from Clinical Studies >](#)

In two phase 3 studies, about 9 out of 10 (89%; 32/36 patients) treated with ZYNTGLO achieved transfusion independence and had a normal or near-normal median total hemoglobin of 11.5 g/dL.\*<sup>†</sup>



## Who is ZYNTGLO for?

ZYNTGLO is for adult and pediatric patients with beta-thalassemia who require regular blood transfusions.

[See how it works >](#)



## The treatment journey

ZYNTGLO is a one-time therapy with a highly coordinated process. Learn more about the treatment journey from start to finish.

[Explore the journey >](#)



## Looking for support?

Download a brochure, view FAQs, or learn how [my bluebird support](#) Patient Navigators can help guide you through your treatment journey.

[Find support >](#)

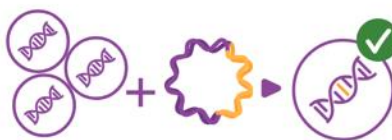
# ZYNTGLO™ is a one-time gene therapy that addresses beta-thalassemia at the genetic level

ZYNTGLO uses your own blood stem cells to treat beta-thalassemia



## Blood stem cells are collected from your body

- ZYNTGLO is made specifically for you using your own cells
- Once collected, your blood stem cells are sent to a lab to begin manufacturing



## ZYNTGLO is manufactured by adding working copies of the beta-globin gene to your collected cells

- The working gene is added to your collected blood stem cells with help from a vector outside of your body
- [Learn more about vectors below](#)



## Your modified stem cells (ZYNTGLO) are returned to your body through an intravenous (IV) infusion

- Blood stem cells move through your bloodstream to your bone marrow
- These blood stem cells then produce new blood stem cells in a process called engraftment

## New red blood cells are produced containing functional adult hemoglobin

- New cells contain working copies of the beta-globin gene leading to the production of functional adult hemoglobin

See Safety and Side Effects [>](#)

*Zynteglo è indicato per il trattamento di pazienti di età pari o superiore a 12 anni affetti da beta talassemia trasfusione-dipendente (TDT), per i quali il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (haematopoietic stem cells, HSC) sia appropriato ma non sia disponibile un donatore consanguineo di HSC antigene leucocitario umano (HLA)-compatibile*

*La dose minima raccomandata di Zynteglo è di  $5,0 \times 10^6$  cellule CD34+/kg. In studi clinici sono state somministrate dosi fino a  $20 \times 10^6$  cellule CD34+/kg. La dose minima raccomandata è la stessa per adulti e adolescenti Zynteglo è per uso autologo e deve essere somministrato una sola volta.*

### *Rischio di oncogenesi inserzionale*

*Non vi sono segnalazioni di mutagenesi inserzionale LVV-mediata con conseguente oncogenesi dopo il trattamento con Zynteglo.*

*Tuttavia, esiste un rischio teorico di mielodisplasia, leucemia o linfoma a seguito del trattamento con Zynteglo.*

*I pazienti devono essere monitorati almeno su base annuale per mielodisplasia, leucemia o linfoma per 15 anni dopo il trattamento con Zynteglo.*

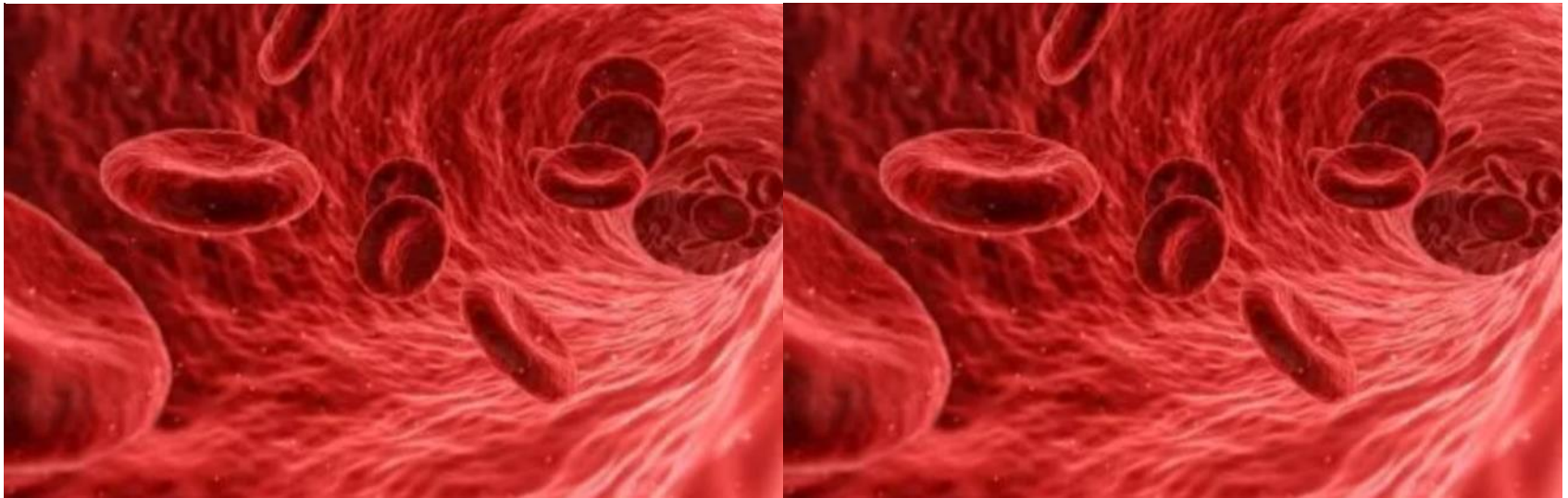
**Tabella 3** Le reazioni avverse attribuite a Zynteglo

| SOC  | Molto comune ( $\geq 10\%$ ) | Comune ( $\geq 1\% - < 10\%$ )           |
|--|------------------------------|--|
| Patologie del sistema emolinfopoietico                                 |                              | Trombocitopenia, Leucopenia, Neutropenia |
| Patologie vascolari  |                              | Vampate di calore                        |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche                      |                              | Dispnea                                  |
| Patologie gastrointestinali  | Dolore addominale            |  |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo      |                              | Dolore a un arto                         |
| Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione |                              | Dolore toracico non cardiaco             |

**la Repubblica**

---

# **Terapia genica contro la talassemia, dopo 3 anni nove pazienti su dieci sono liberi dalle trasfusioni**



Un'altra terapia genica in fase di valutazione da parte dell'Agencia Europea dei Medicinali per la talassemia major e per l'anemia falciforme: **exagamglogene autotemcel** (exa-cel) sviluppata da **Vertex e Crispr Therapeutics**.

Il fine ultimo è lo stesso, ma in questo caso viene sfruttato l'editing genetico con la tecnologia Crispr/Cas9 per fare in modo che le cellule staminali ematopoietiche del paziente stesso, una volta reinfuse e differenziate in globuli rossi, producano elevati livelli di emoglobina fetale.

Oggi, sono in via di sviluppo altri approcci basati sul gene per la cura di malattie genetiche. L'editing del genoma, ad esempio, è un altro di questi. Questo consente agli scienziati in laboratorio di intervenire sulla causa e non solo sui sintomi delle malattie genetiche eseguendo una specie di chirurgia genetica per correggere i difetti del DNA. Tecnicamente, gli strumenti per l'editing del genoma sono in grado di cambiare i geni aggiungendo, sostituendo e/o rimuovendo parti del DNA, correggendo quindi la mutazione responsabile della malattia. Il recentissimo sistema di editing del genoma viene chiamato CRISPR/Cas9. Informazioni pubblicate riferiscono che questa sia una tecnologia più rapida, economica ed accurata di qualunque altra. È anche tecnicamente facile da utilizzare, il che significa che può essere accessibile ad un più ampio numero di scienziati e laboratori. Va detto che questa tecnologia è ancora in via di sviluppo e potrebbero volerci alcuni anni prima che l'editing del genoma possa portare benefici diretti ai pazienti con malattie rare, compresi i talassemici.



## Review

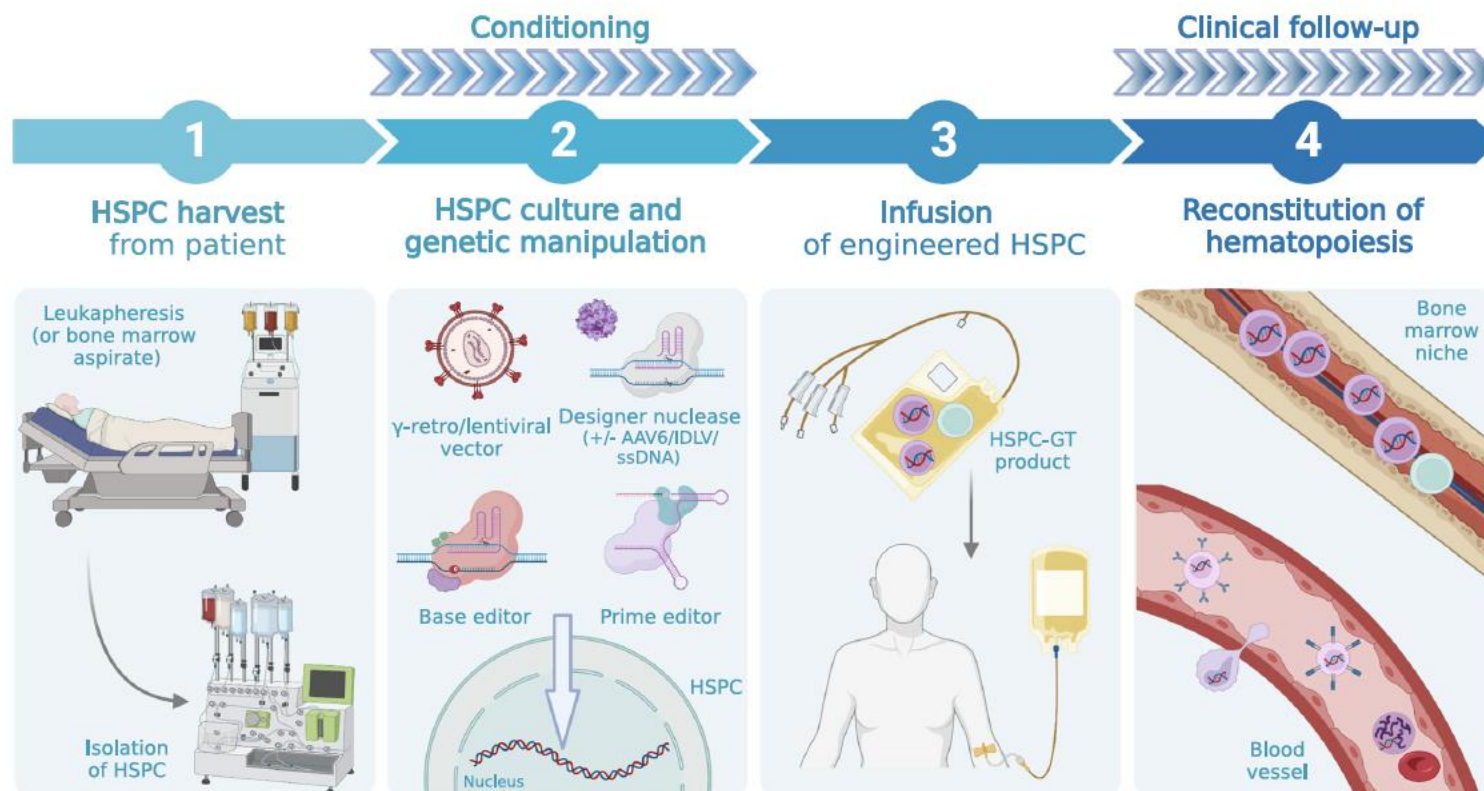
## Genetic engineering meets hematopoietic stem cell biology for next-generation gene therapy

Samuele Ferrari,<sup>1</sup> Erika Valeri,<sup>1</sup> Anastasia Conti,<sup>1</sup> Serena Scala,<sup>1</sup> Annamaria Aprile,<sup>1</sup> Raffaella Di Micco,<sup>1</sup> Anna Kajaste-Rudnitski,<sup>1</sup> Eugenio Montini,<sup>1</sup> Giuliana Ferrari,<sup>1,2</sup> Alessandro Aiuti,<sup>1,2</sup> and Luigi Naldini<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup>San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan 20132, Italy

<sup>2</sup>Vita-Salute San Raffaele University, Milan 20132, Italy

\*Correspondence:  
<https://doi.org/10.1016/j.stem.2023.04.001>



**Figure 1. Representation of the HSPC-GT process**

AAV6, adeno-associated vector serotype 6; IDLV, integrase defective lentiviral vector; ssDNA, naked single-stranded DNA.