



U.T.E.F.

UNIVERSITÀ PER L'EDUCAZIONE PERMANENTE
Riconosciuta dall'Università degli Studi di Ferrara

***"Nuove strategie terapeutiche per la
beta talassemia: uno sguardo al futuro
verso una terapia personalizzata"***

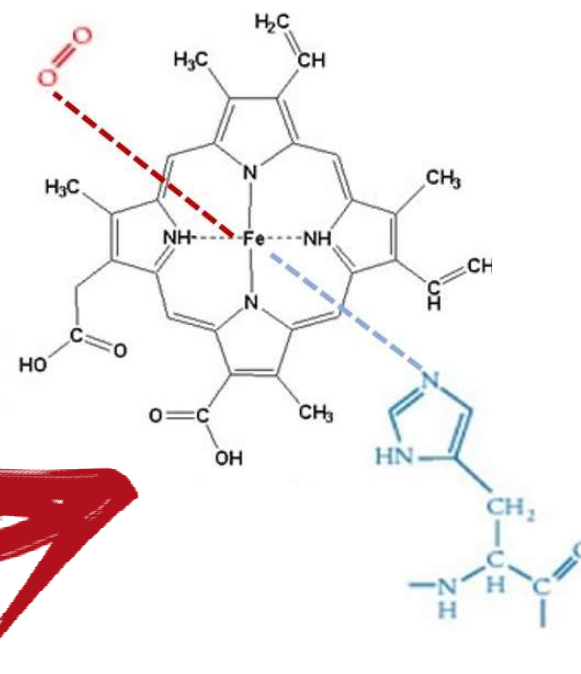
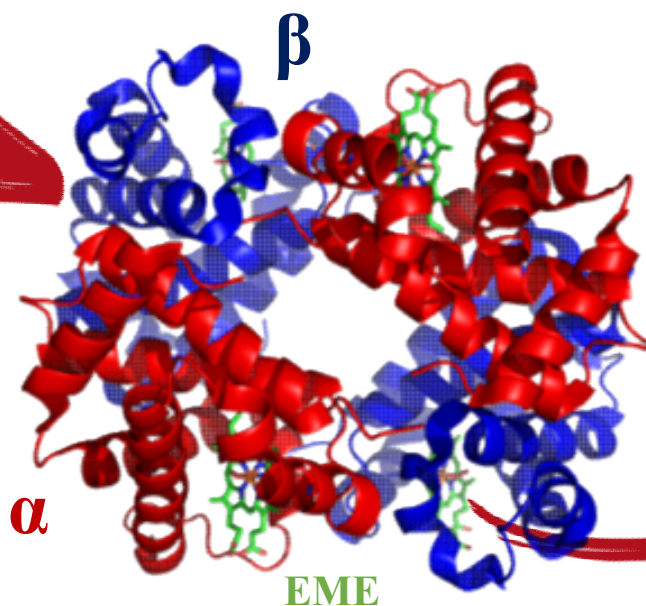
Dott.ssa Cosenza Lucia Carmela
1 dicembre 2023

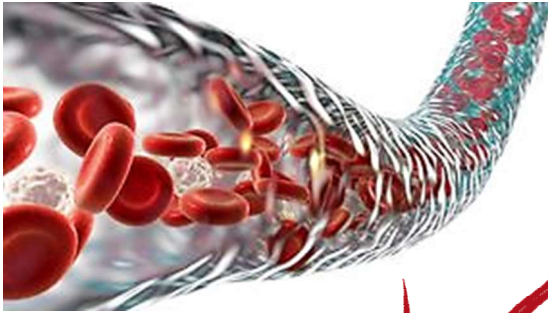


β -TALASSEMIA

Malattia ereditaria autosomica recessiva caratterizzata dalla ridotta (β^+) o mancata sintesi (β^0) delle catene β -globiniche costituenti l'emoglobina adulta HbA ($\alpha_2\beta_2$).

L'emoglobina è una proteina del sangue presente nei globuli rossi la cui funzione principale è il trasporto dell'ossigeno in tutto l'organismo.



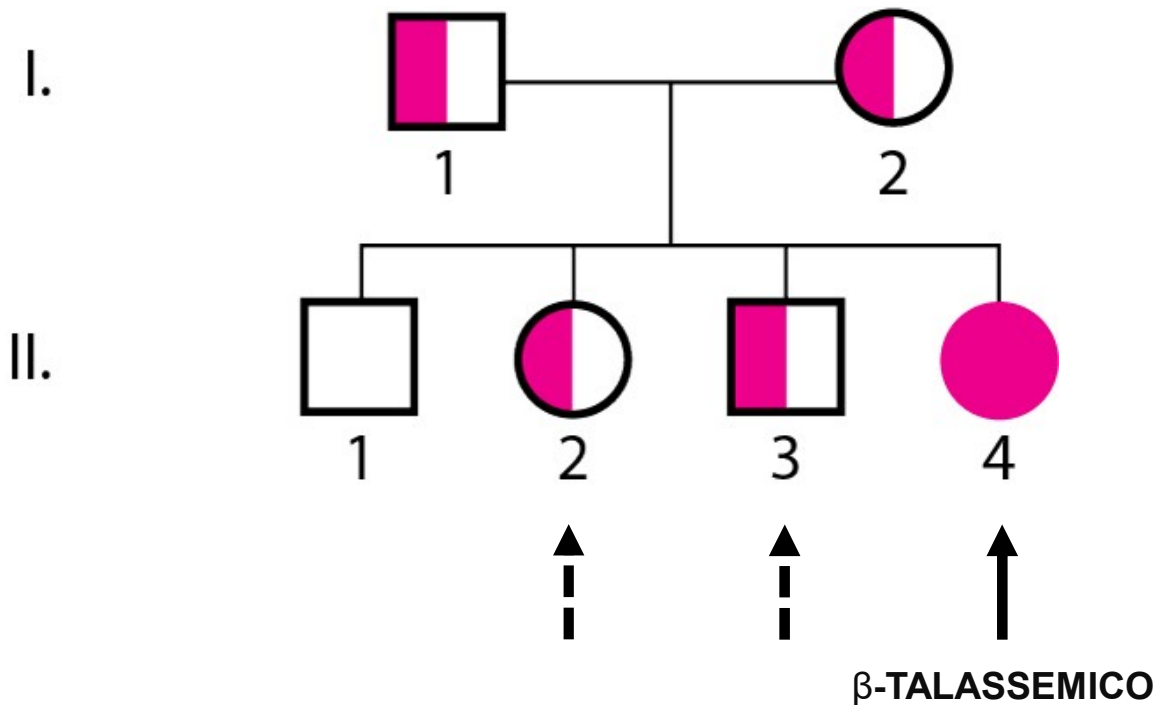


β -TALASSEMIA

Malattia ereditaria autosomica recessiva caratterizzata dalla ridotta (β^+) o mancata sintesi (β^0) delle catene β -globiniche costituenti l'emoglobina adulta HbA ($\alpha_2\beta_2$).

Le malattie autosomiche recessive compaiono quando vengono ereditati due alleli mutati dello stesso gene.

Questo vuol dire che è necessario che sia il padre sia la madre siano portatori (carrier) della malattia, cioè che in entrambi esista una copia alterata del gene e che l'abbiano entrambi trasmessa al figlio.

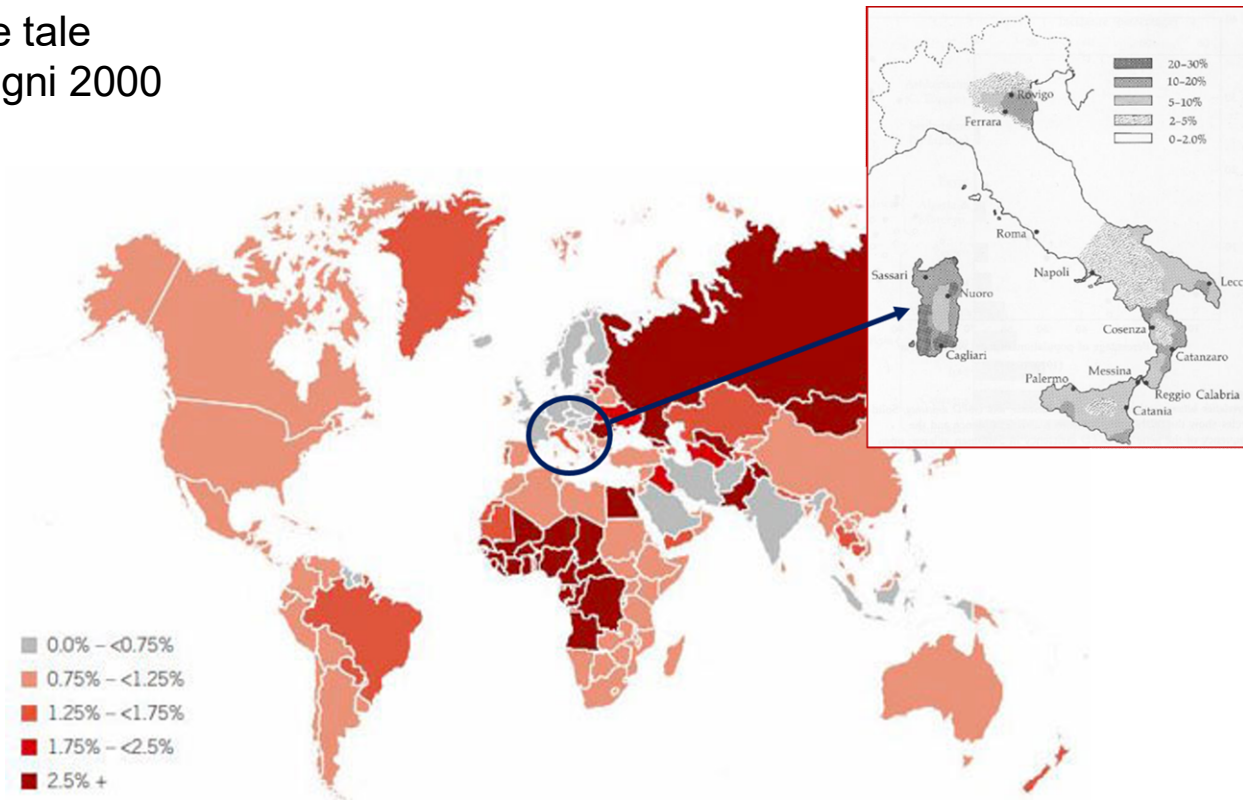


EPIDEMIOLOGIA

- ✓ La β -talassemia è principalmente diffusa nelle regioni del mondo a pregressa endemia malarica a causa di un fenomeno di polimorfismo bilanciato.
- ✓ Malattia genetica rara: l'Unione Europea definisce tale soglia di 5 persone ogni 10.000 abitanti (1 caso ogni 2000 abitanti)
- ✓ Colpisce l'1,5% della popolazione globale [Origa, 2016].



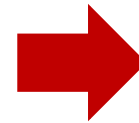
Italia 100.000 nuovi casi
ogni anno



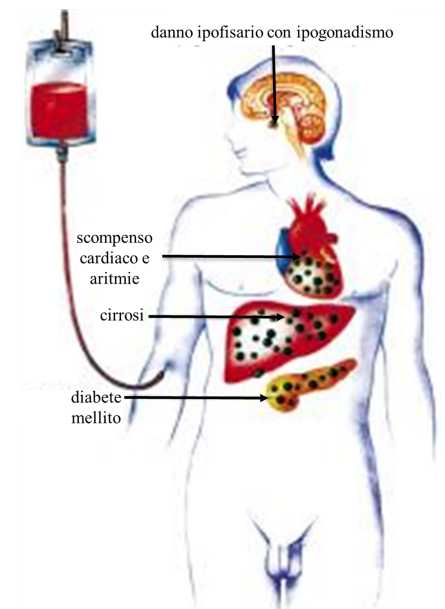
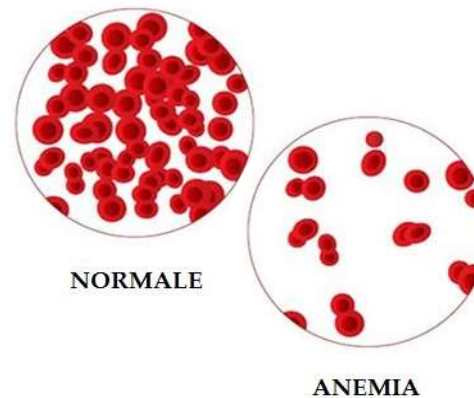
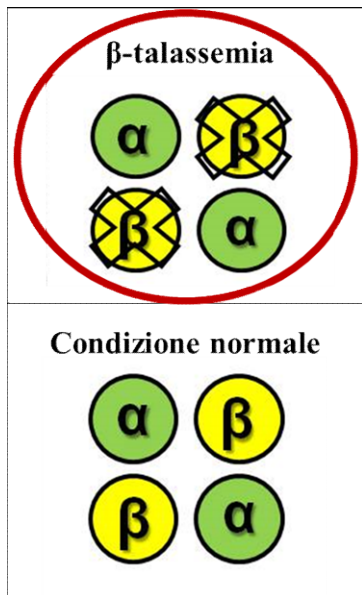
FISIOPATOLOGIA

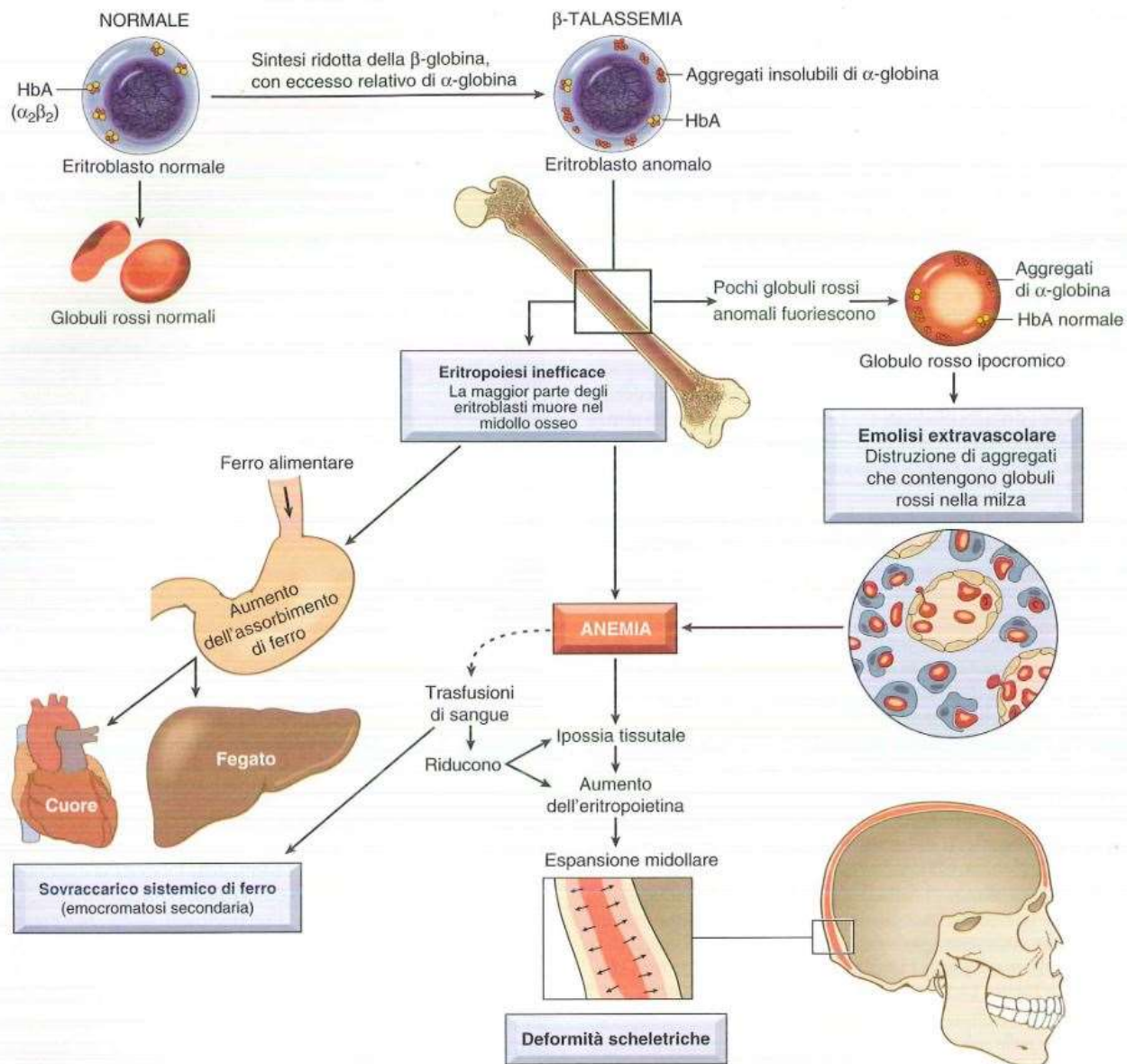
✓ Ridotta (β^+) o mancata sintesi (β^0) delle catene β -globiniche

✓ Eccedenza delle catene α -globiniche

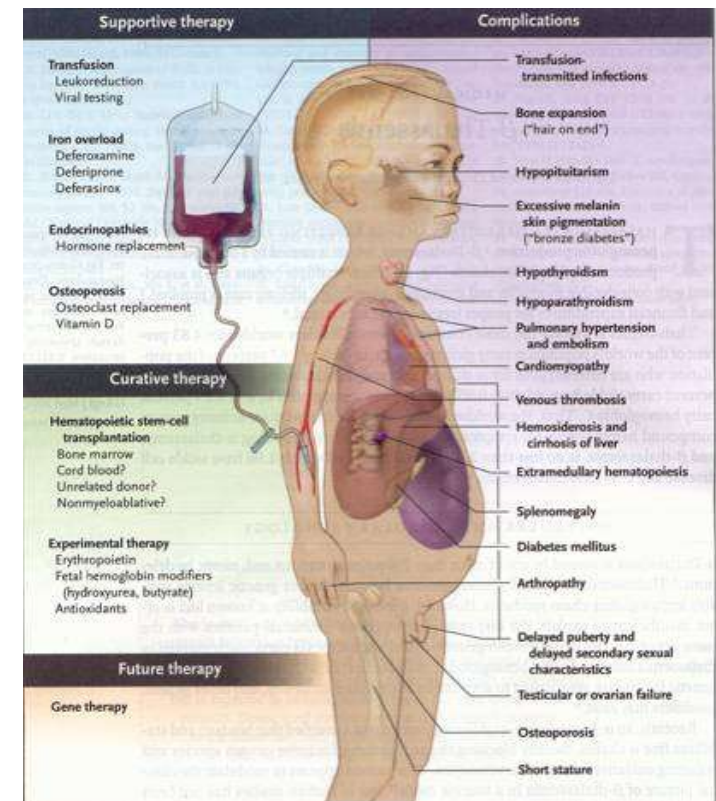


- Eritropoiesi inefficace
- Severa anemia
- Ipossia tissutale
- Iperplasia midollare
- Siderosi





- Eritropoiesi inefficace
- Severa anemia
- Ipossia tissutale
- Iperplasia midollare
- Siderosi
- ETC.....



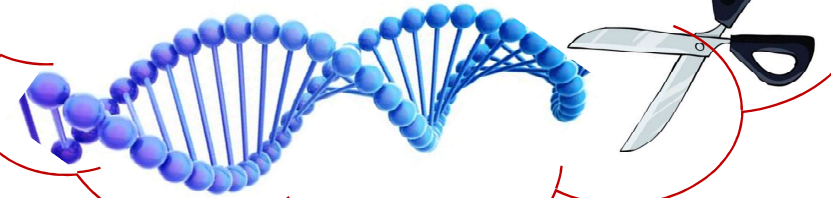
APPROCCI TERAPEUTICI

Terapia
trasfusionale



Trattamento
ferro-chelante

Trapianto autologo di cellule
staminali geneticamente modificate



Trapianto di midollo osseo
da donatore compatibile



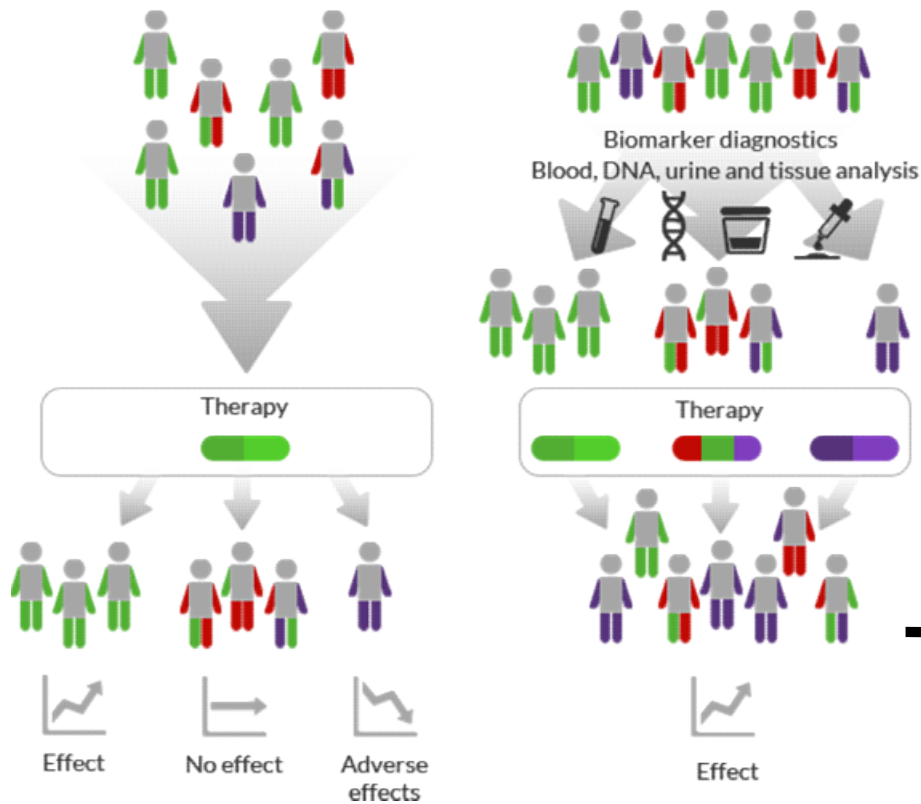
Induzione di
HbF



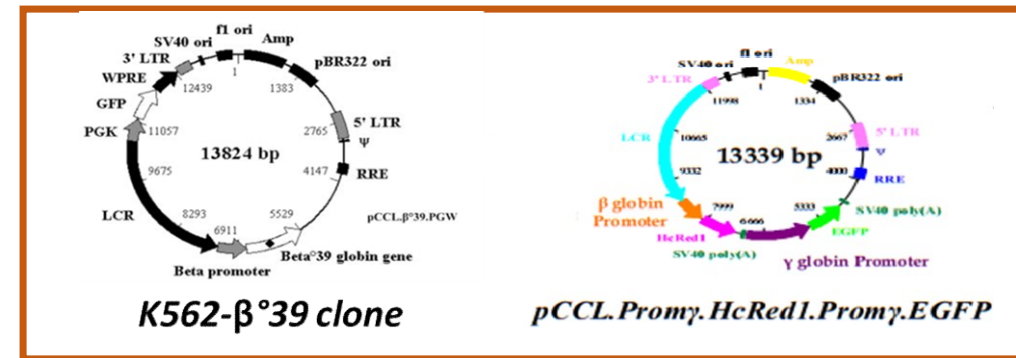
Riattivazione del
gene γ-globinico

β TALASSEMIA TERAPIA PERSONALIZZATA

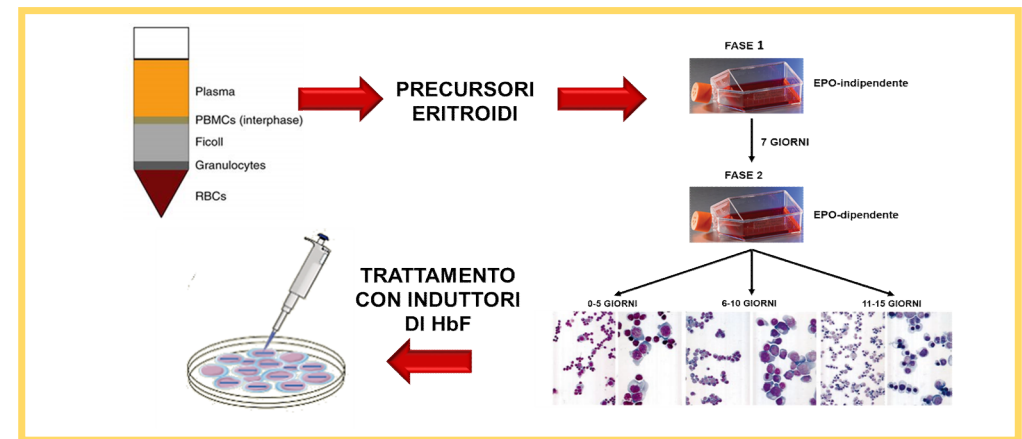
Studi Preclinici



Modelli cellulari per testare molecole terapeutiche in β - THAL

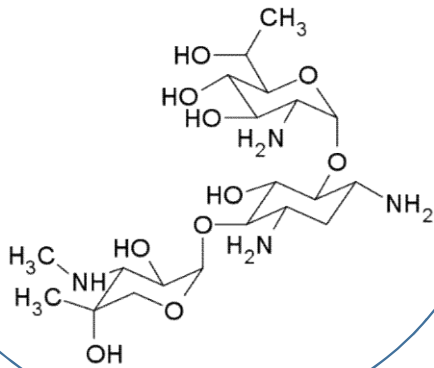


Precursori eritroidi isolati da pazienti β Talassemici



TERAPIE INNOVATIVE

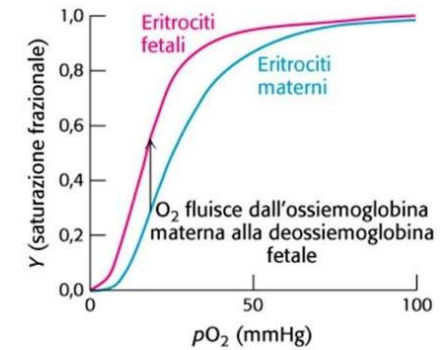
Read-through



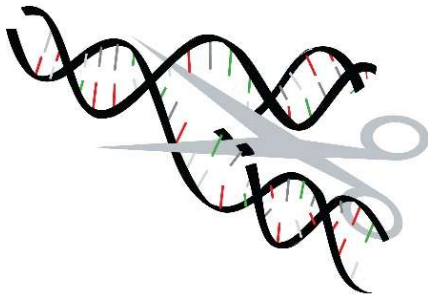
Approcci molecolari



HbF induction



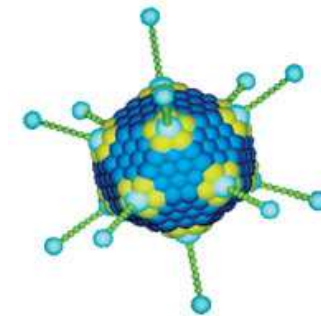
Gene-editing



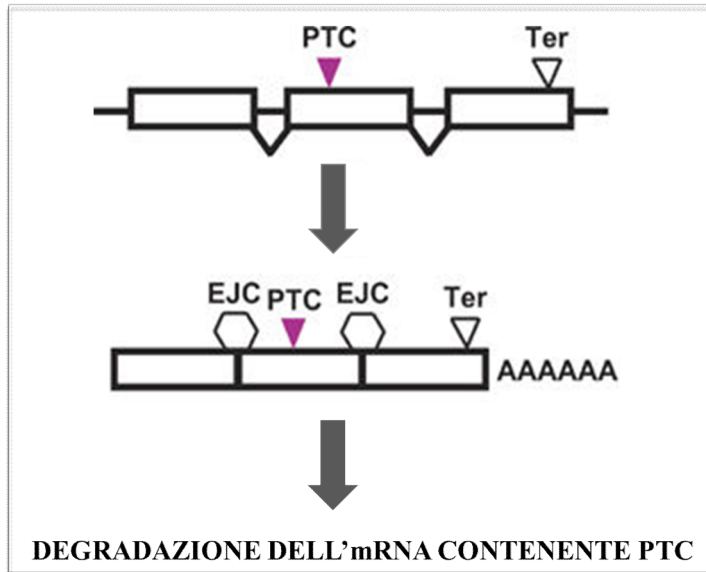
Terapia Genica



Viral Vector



Non-sense Mediated Decay (NMD)



- NMD è un sistema di controllo cellulare atto alla degradazione dei trascritti che contengono codoni di stop prematuri (PTC), i quali, se tradotti, potrebbero produrre proteine tronche potenzialmente deleterie.
- Svartati studi hanno dimostrato come molecole ad **attività read-through** possano essere in grado di incrementare la stabilità degli mRNA contenenti PTC limitando il processo di NMD.

[J Gene Med.](#) 2008 Feb;10(2):217-24.

Drug-induced readthrough of premature stop codons leads to the stabilization of laminin alpha2 chain mRNA in CMD myotubes.

[Allamand V¹](#), [Bidou L](#), [Arakawa M](#), [Floquet C](#), [Shiozuka M](#), [Patureau-Jouas M](#), [Gartioux C](#), [Butler-Browne GS](#), [Mouly V](#), [Rousset JP](#), [Matsuda R](#), [Ikeda D](#), [Guicheney P](#).

[Nucleic Acids Res.](#) 2011 Apr;39(8):3350-62. doi: 10.1093/nar/gkq1277. Epub 2010 Dec 10.

Rescue of non-sense mutated p53 tumor suppressor gene by aminoglycosides.

[Floquet C¹](#), [Deforges J](#), [Rousset JP](#), [Bidou L](#).

[Haematologica.](#) 2011 Jun;96(6):905-13. doi: 10.3324/haematol.2010.039206. Epub 2011 Feb 28.

Control of human beta-globin mRNA stability and its impact on beta-thalassemia phenotype.

[Peixeiro I¹](#), [Silva AL](#), [Romão L](#).

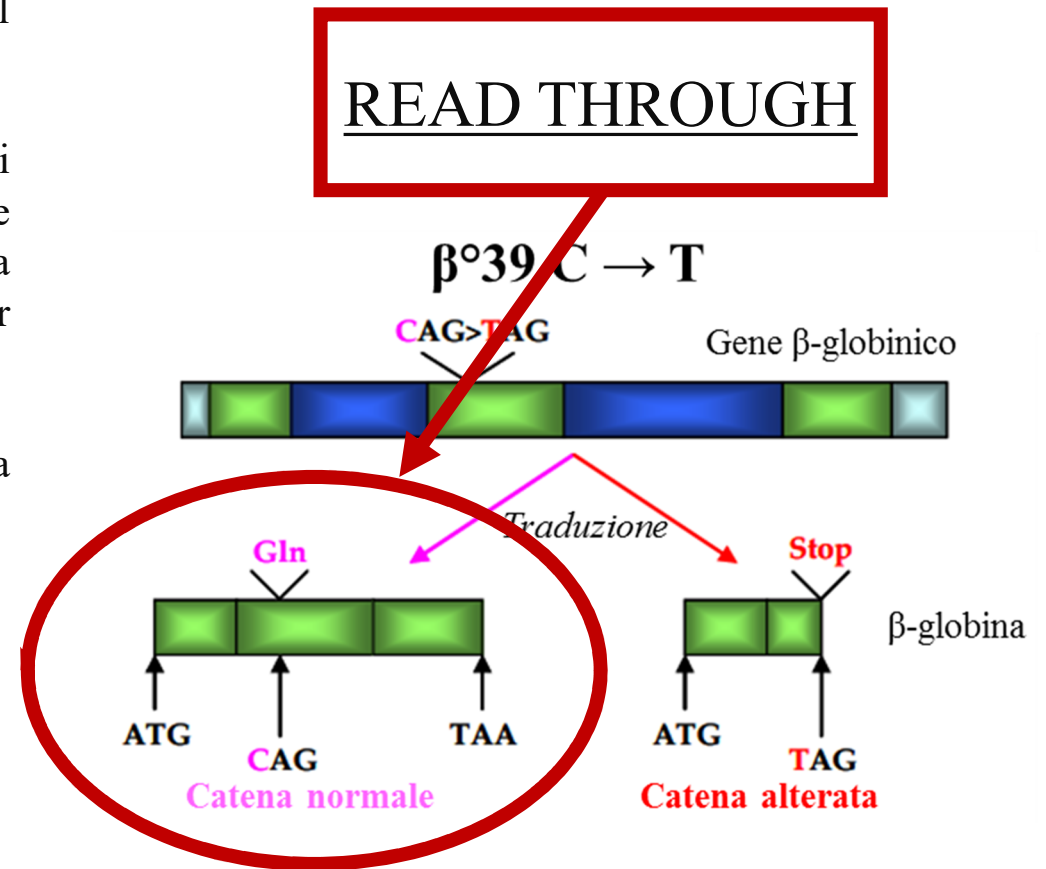
[Nat Med.](#) 1996 Apr;2(4):467-9.

Aminoglycoside antibiotics restore CFTR function by overcoming premature stop mutations.

[Howard M¹](#), [Frizzell RA](#), [Bedwell DM](#).

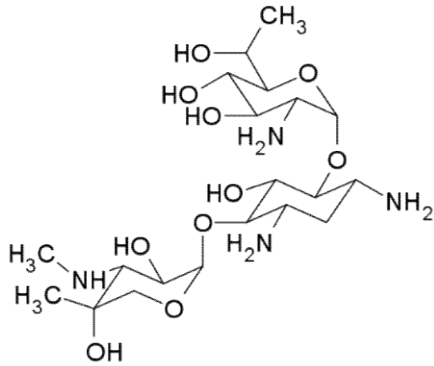
TERAPIE INNOVATIVE

- È la mutazione più diffusa in Italia, con un'incidenza del 66,8% [HbVar].
- Mutazione puntiforme non-senso in cui la sostituzione di una citosina con una timina in corrispondenza del codone 39 del secondo esone del gene β -globinico implica la conversione del codone CAG, codificante per l'amminoacido glutammina, nel codone di stop TAG.
- Determina l'arresto prematuro della sintesi proteica della β -globina e lo sviluppo di un fenotipo β^0 talassemico



TERAPIE INNOVATIVE

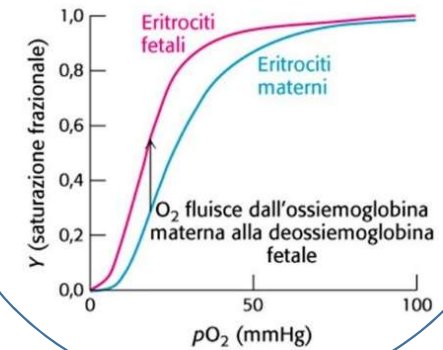
Read-through



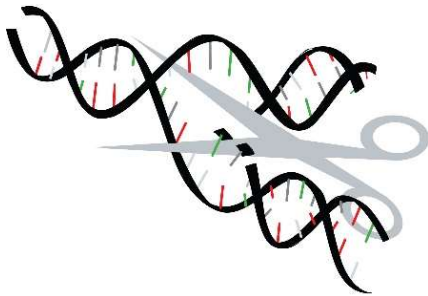
Approcci molecolari



HbF induction



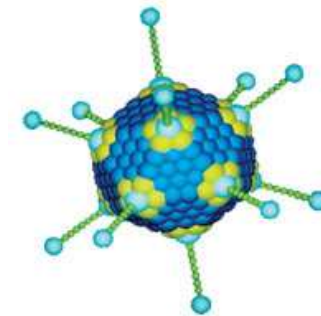
Gene-editing



Terapia Genica



Viral Vector

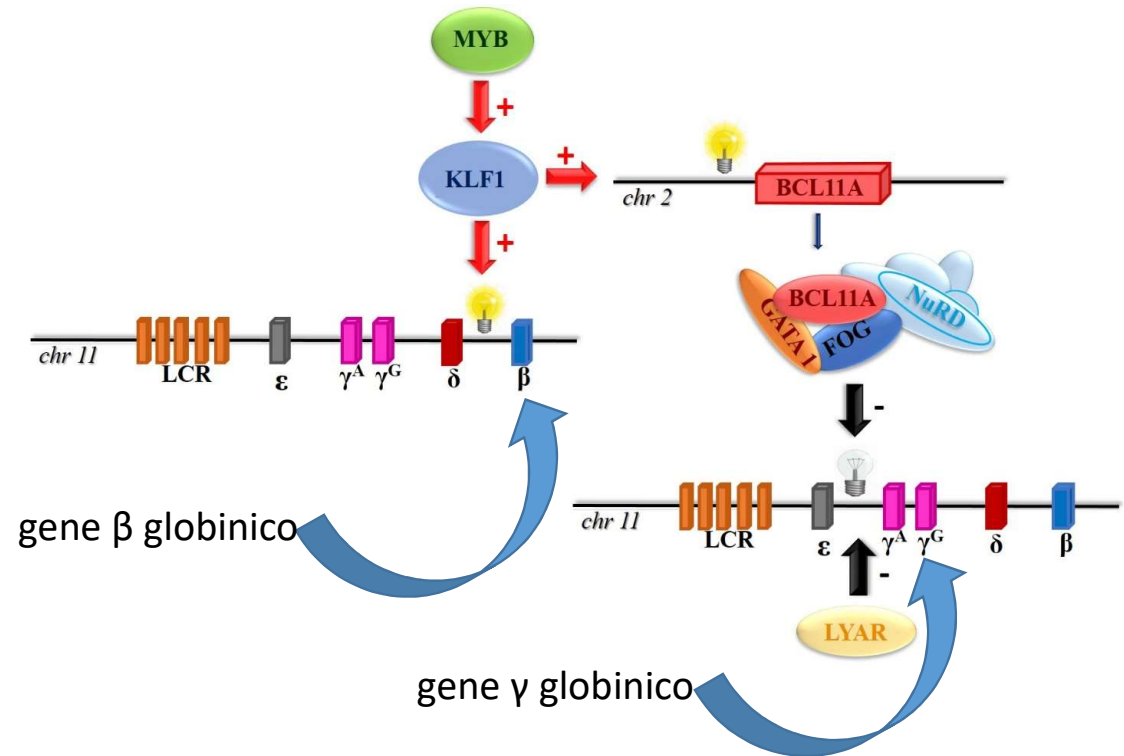
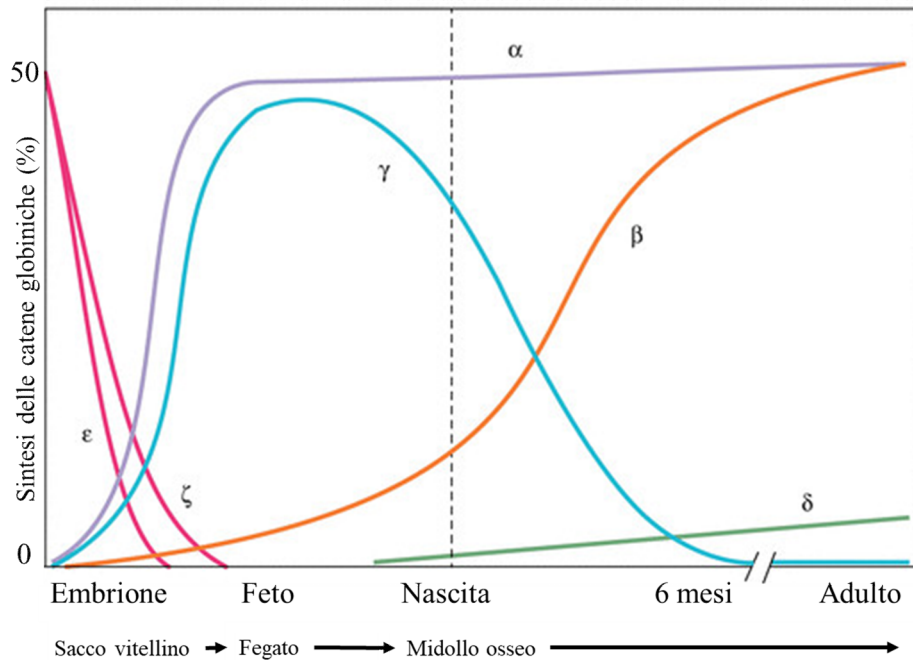


SISTEMI DI REGOLAZIONE ALLA BASE DELLO SWITCHING GLOBINICO

Emoglobine embrionali
 Gower I $\rightarrow \zeta_2\varepsilon_2$
 Portland $\rightarrow \zeta_2\gamma_2$
 Gower II $\rightarrow \alpha_2\varepsilon_2$

Emoglobine in periodo
 perinatale (%)
 HbF $\rightarrow \alpha_2\gamma_2$ (75)
 HbA $\rightarrow \alpha_2\beta_2$ (25)

Emoglobine in età adulta (%)
 HbA $\rightarrow \alpha_2\beta_2$ (98)
 HbA₂ $\rightarrow \alpha_2\delta_2$ (2)
 HbF $\rightarrow \alpha_2\gamma_2$ (<1)



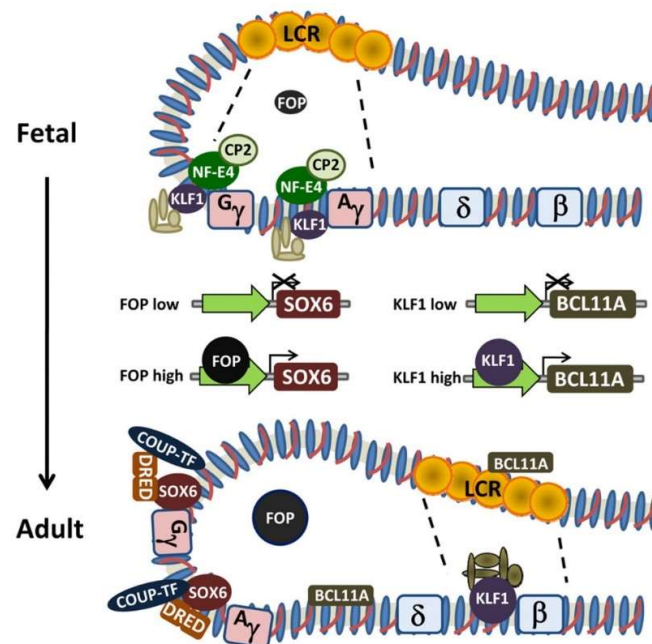
Hereditary Persistence Fetal Hemoglobin (HPFH) e alti livelli di HbF

Mutazioni sui geni dei fattori di trascrizione:

- i) **BCL11A** (chromosome 2)
- ii) **HBS1L-MYB** (chromosome 6)

Delezione sul cluster β :

- i) $\delta\beta^0$ -Thalassemia
- ii) 5' HBB promoter

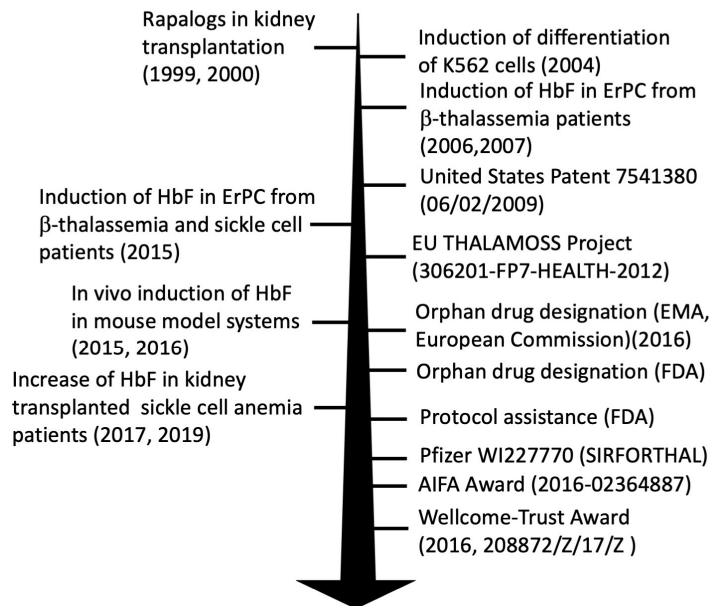
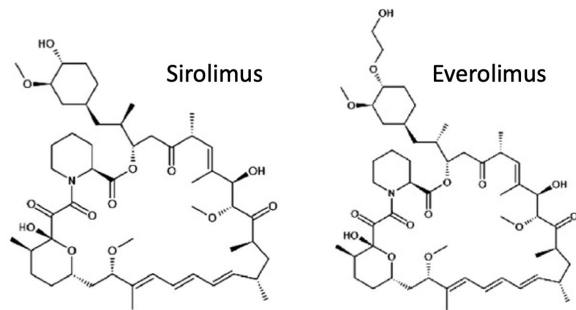


Mutazioni puntiformi e
polimorfismi su gene
 γ^A -globina e
 γ^G -globina (e.g. **XmnI**
rs7482144 at
-158nt C→T)

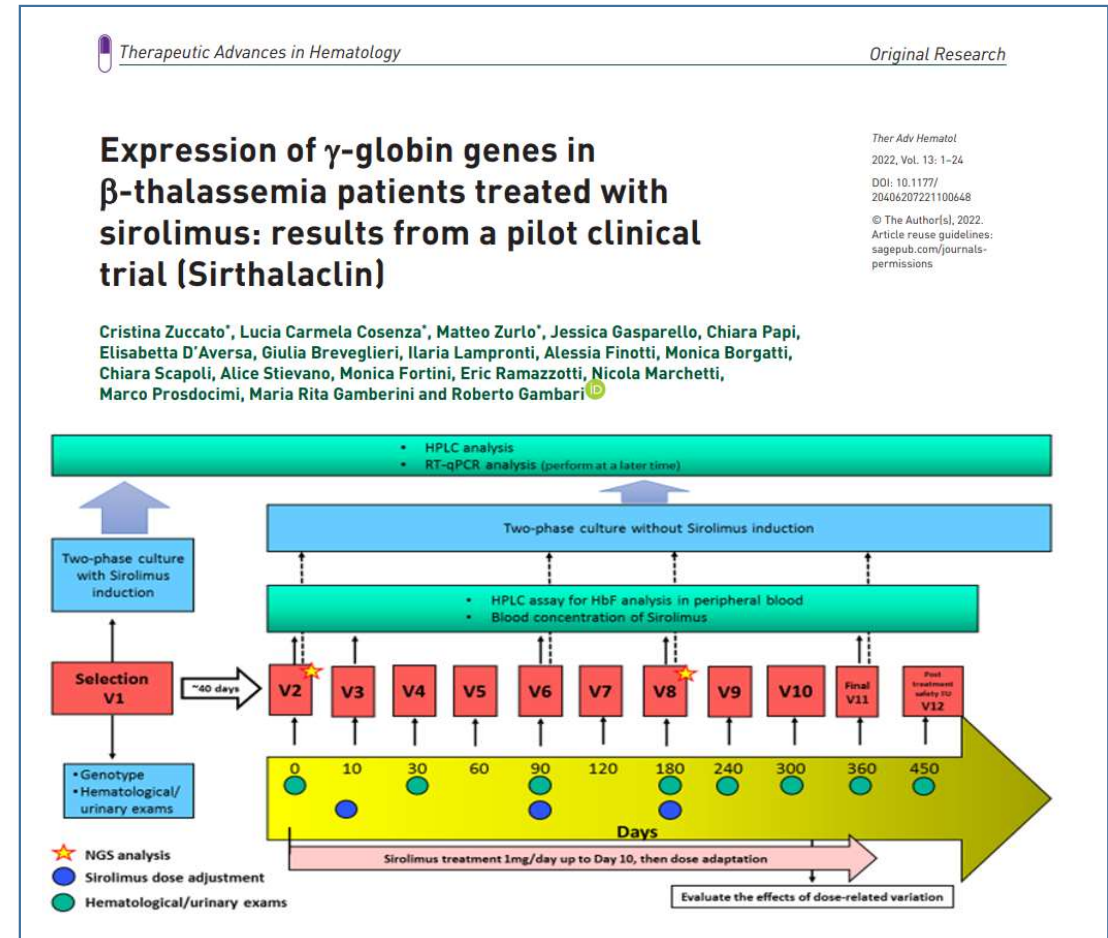
RIATTIVAZIONE DI EMOGLOBINA FETALE

INDUTTORI	MECCANISMO D'AZIONE
Idrossiurea	Inibitore della ribonucleotide reductasi
Sodio butirato	Inibitore dell'istone deacetilasi (HDAC)
5-azacitidina	Agente di ipometilazione
Decitabina	Agente di ipometilazione
Cromomicina	Composto che agisce legando il DNA
Tallimustina	Composto che agisce legando il DNA
Cisplatino e derivati	Composti che agiscono legando il DNA
Distamicina e analoghi	Composti che agiscono legando il DNA
Angelicina	Composto che agisce legando il DNA
Mitramicina	Composto che agisce legando il DNA
Rapamicina (Sirolimus)	Composto che agisce legando le proteine
Everolimus	Composto che agisce legando le proteine
Resveratrolo	Antiossidante
Eritropoietina (EPO)	Ormone

Uso del sirolimus (RAPACINA) nella β -talassemia: una collaborazione UNIFE-RARE PARTNERS-AVLT-ALT



NCT03877809 and NCT04247750 clinical trials



Ther Adv Hematol
2022, Vol. 13: 1-24
DOI: 10.1177/
20406207221100648
© The Author(s), 2022.
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-
permissions

Studi clinici basati sul Sirolimus in aumento Produzione di mRNA della γ -globina

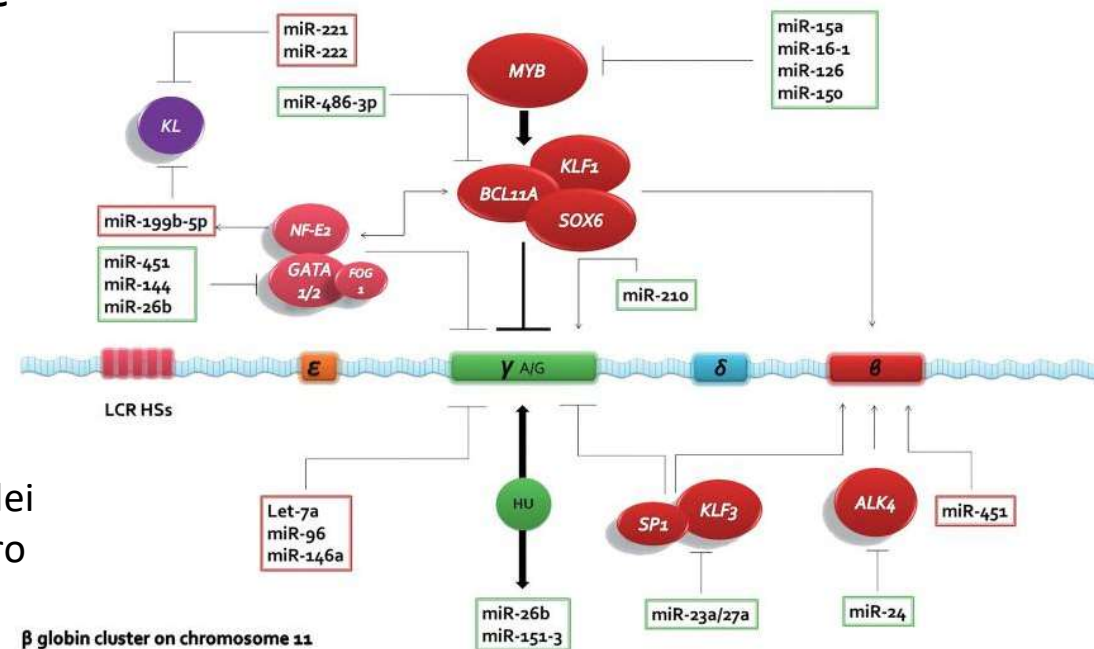
microRNA: UNA STRATEGIA PER LA RIATTIVAZIONE DELL' HbF

Famiglia di piccoli RNA non codificanti che **regolano l'espressione genica in maniera sequenza-specifica**.

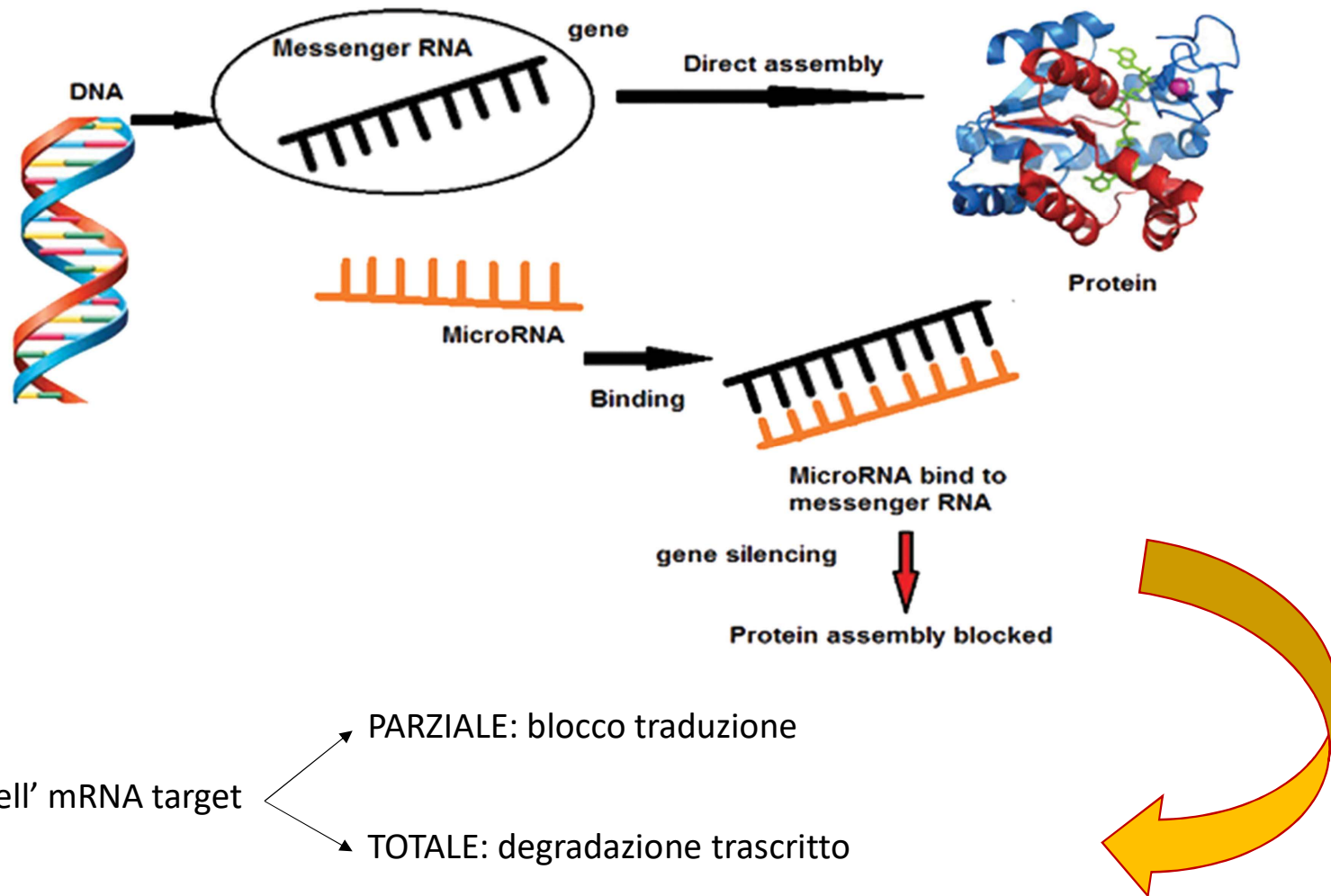
Sono lunghi da 21 a 25 nucleotidi e sono a singolo filamento. Il miRNA maturo regola l'espressione post-trascrizionale in genere legandosi al mRNA bersaglio in modo impreciso, bloccandone la traduzione, oppure in modo perfetto determinandone la degradazione.

Nell'uomo sono stati a oggi identificati ca. 400 miRNA che potenzialmente sono in grado di regolare l'espressione del 30% dei geni presenti nel genoma. Alcuni miRNA regolano un gran numero (decine) di mRNA bersaglio, e alcuni di questi mostrano una espressione strettamente tessuto-specifica.

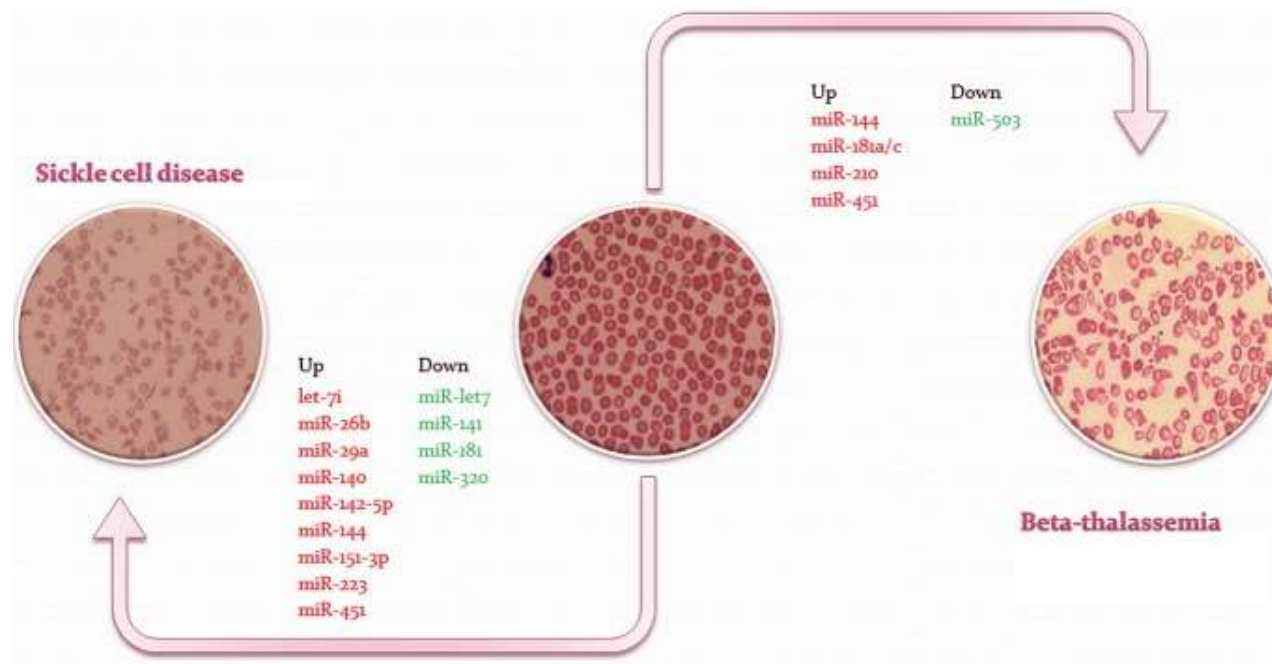
Tra le funzioni riconosciute dei geni per i miRNA vi è il controllo della proliferazione cellulare, della apoptosi, del metabolismo dei lipidi, del patterning neuronale e della differenziazione delle linee emopoietiche.



Meccanismo d'azione microRNA



microRNA: Espressione modulata in β -Talassemia e Anemia Falciforme

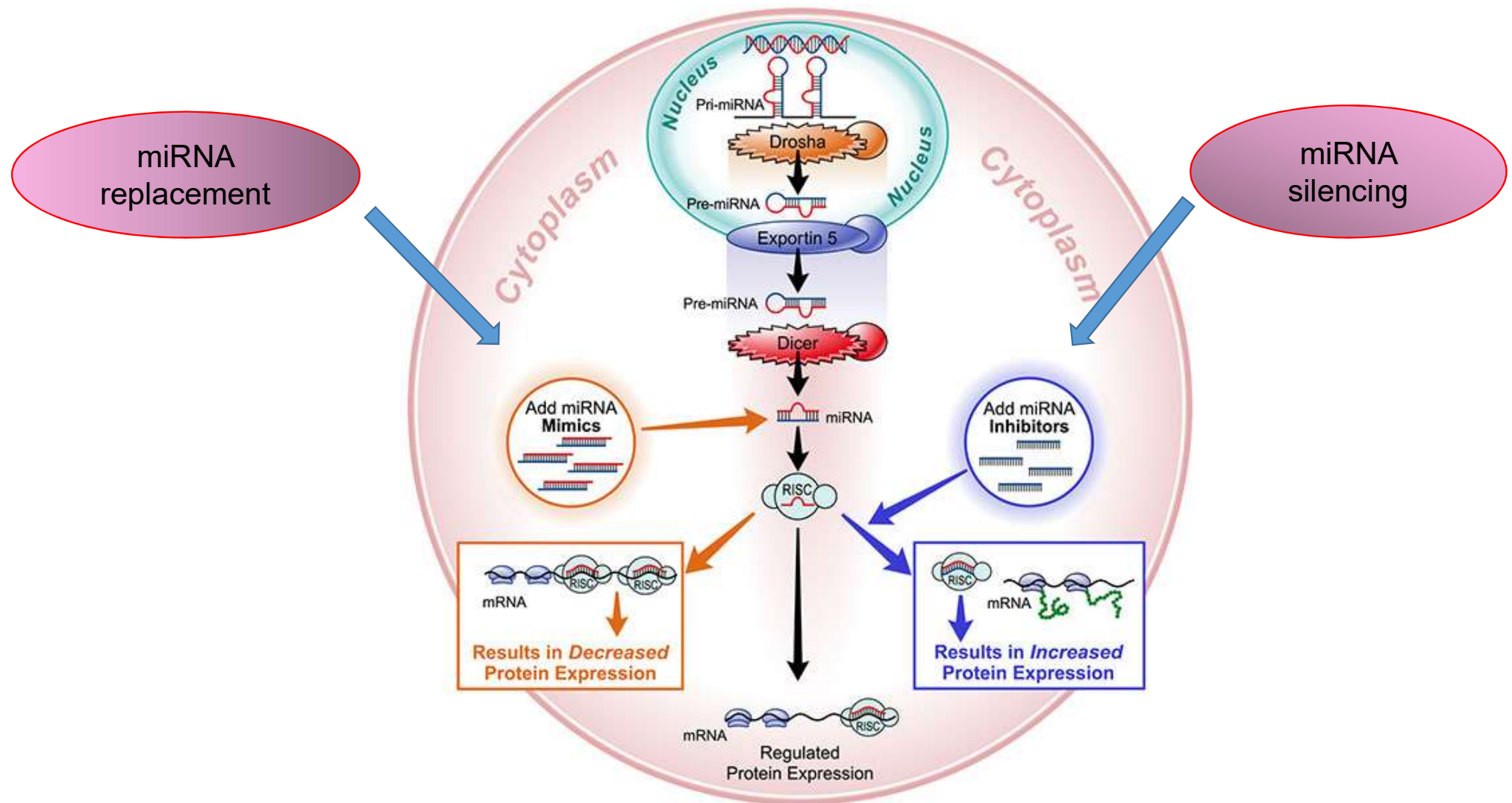


Cell J. 2016 Winter; 17(4): 583–592.

Published online 2016 Jan 17. doi: 10.22074/cellj.2016.3808

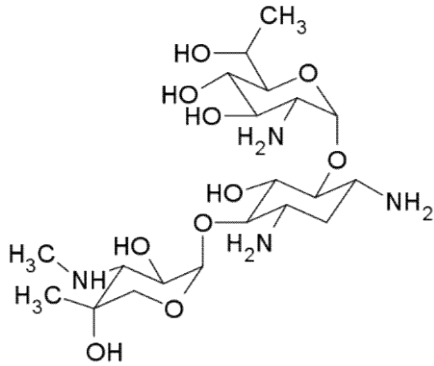
MicroRNA Expression in β -Thalassemia and Sickle Cell Disease: A Role in The Induction of Fetal Hemoglobin. Najmaldin Saki, et al.

Strategie terapeutiche basate sui miRNA



TERAPIE INNOVATIVE

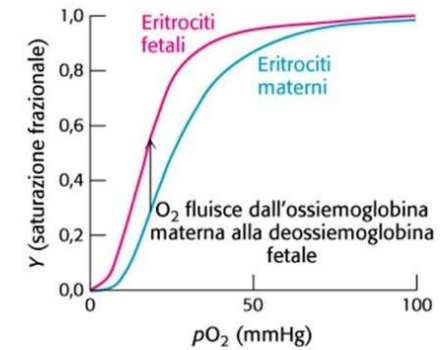
Read-through



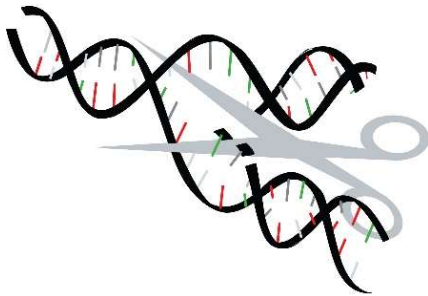
Approcci molecolari



HbF induction



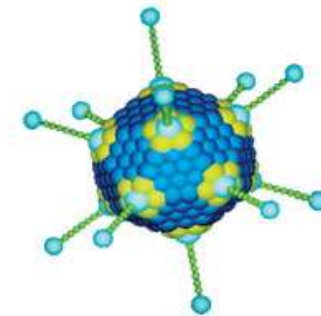
Gene-editing



Terapia Genica



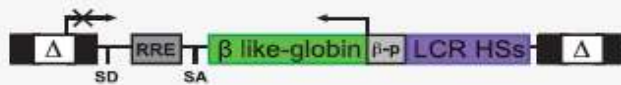
Viral Vector



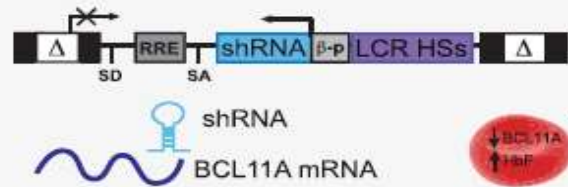
Correzione del gene β -globinico

Lentiviral vector

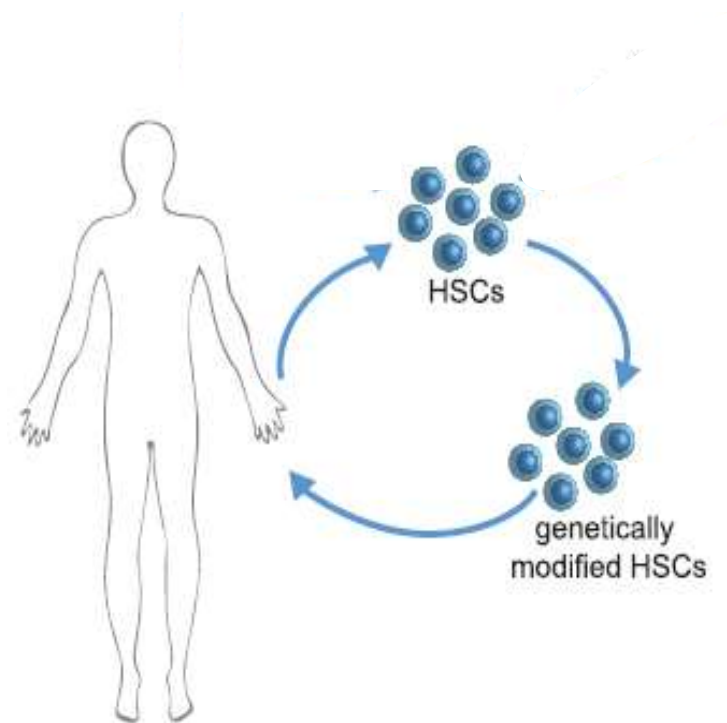
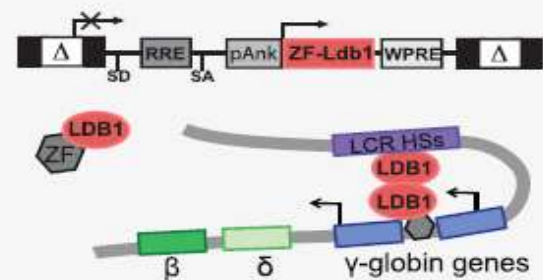
1a. Gene addition



1b. shRNA-mediated BCL11A KD

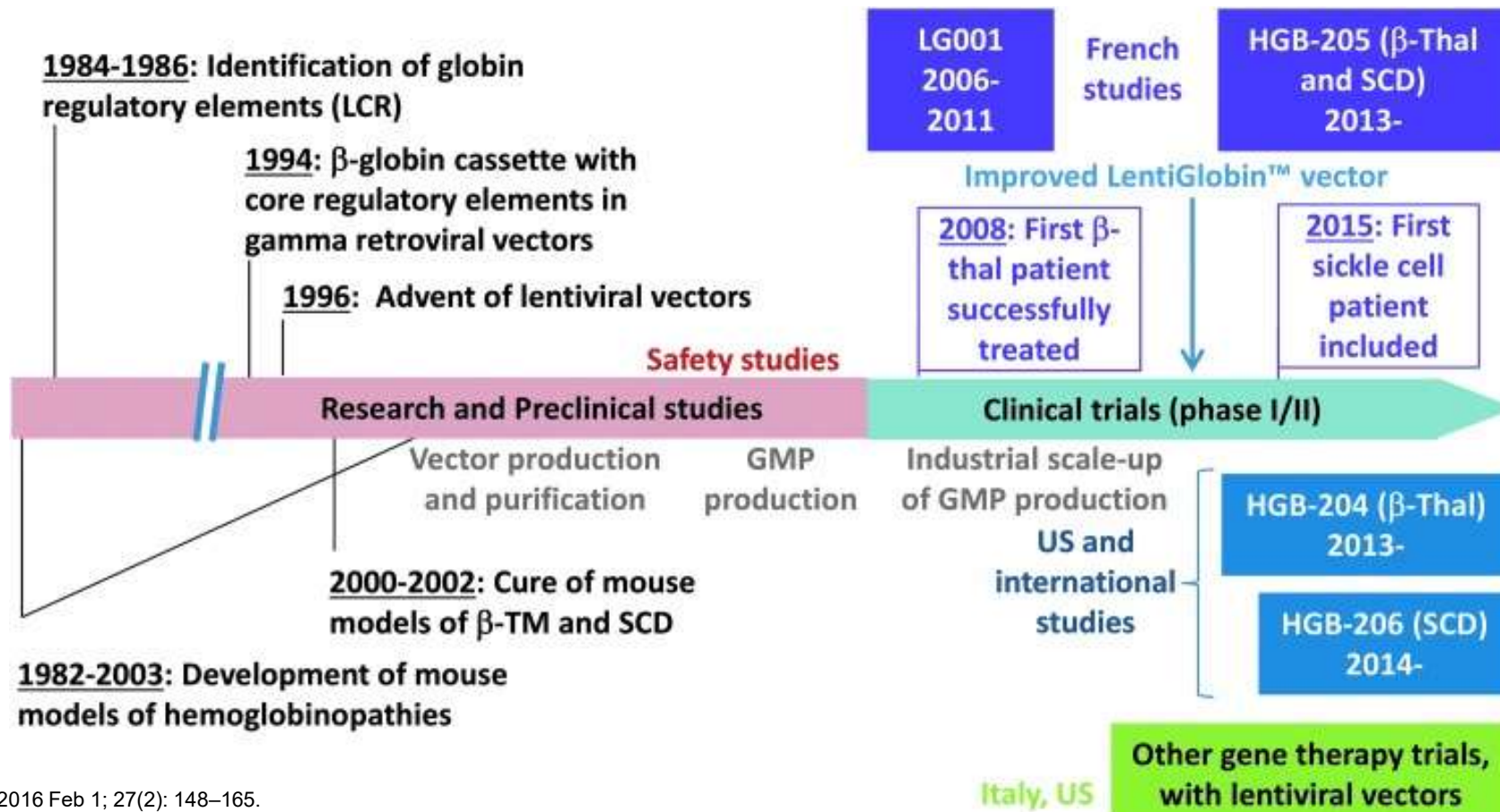
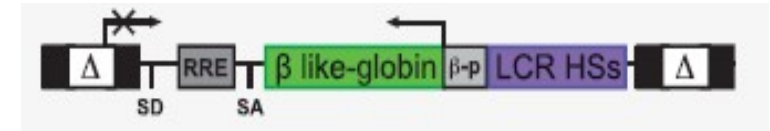


1c. Forced LCR- γ -globin looping



Terapia genica nella β -talassemia: vettori virali

Gene addiction



Hum Gene Ther. 2016 Feb 1; 27(2): 148–165.

Published online 2016 Jan 22. doi: [10.1089/hum.2016.007](https://doi.org/10.1089/hum.2016.007)

Gene Therapy of the β -Hemoglobinopathies by Lentiviral Transfer of the $\beta^{A(T87Q)}$ -Globin Gene

Trial clinico fase 3

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù in Rome

Gene addition

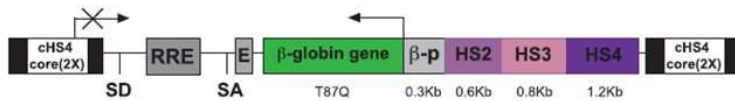


doi: <https://doi.org/10.1038/d43978-022-00010-7>

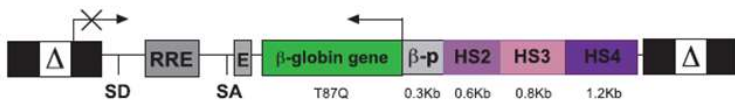
- In un trattamento chiamato **Beti-cel**, abbreviazione di *Betibeglogene autotemcel*, le cellule staminali vengono raccolte dal sangue del paziente e i geni funzionali vengono aggiunti al loro DNA tramite un vettore virale. Il corpo del paziente viene ripulito dalle cellule staminali anormali mediante la chemioterapia e le cellule staminali modificate vengono reinfuse.
- Nel maggio 2019, l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) aveva concesso un'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata a Beti-cel, per pazienti di età pari o superiore a 12 anni
- Nel febbraio 2021, l'autorizzazione è stata temporaneamente sospesa dopo che due partecipanti a una sperimentazione clinica su un trattamento simile per l'anemia falciforme hanno sviluppato leucemia mieloide acuta e sindrome mielodisplastica. Il rilascio del gene da parte di vettori virali comporta un rischio diverso da zero di oncogenesi, perché l'inserimento potrebbe alterare i siti del DNA che regolano proliferazione cellulare.
- Da un'indagine e da una revisione dell'EMA è emerso che i due casi di cancro del sangue erano probabilmente dovuti all'infiammazione indotta dalla malattia stessa. L'EMA ha ripristinato l'autorizzazione per Beti-cel nel luglio 2021.
- Gli ultimi dati (in cui sono stati trattati anche pazienti inferiori ai 12 anni) hanno dimostrato che 20 pazienti su 22 trattati sono stati in grado di interrompere le trasfusioni di sangue, e in particolare 6 partecipanti su 7 di età inferiore a 12 anni.
- Ora la cura potrebbe essere autorizzata anche per i bambini

Example of viral vector in gene therapy for β thalassemia

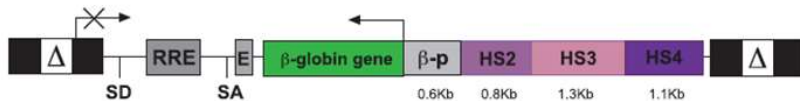
HPV569 (LG001)



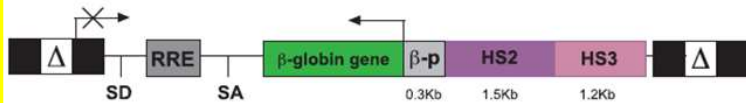
BB305 (HGB-204, HGB-205 and HGB-205)



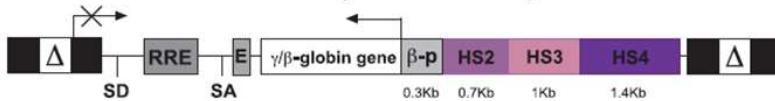
TNS9.3.55 (NCT01639690)



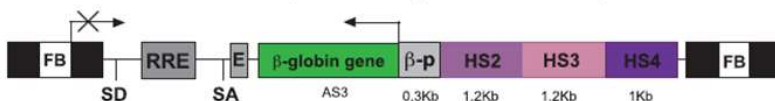
GLOBE (NC702453477)



sGbG (NCT02186418)



Lenti- β AS3-FB (NCT02247843)



Gene Therapy for Transfusion Dependent Beta-thalassemia (TIGET-BTHAL)

ClinicalTrials.gov ID NCT02453477

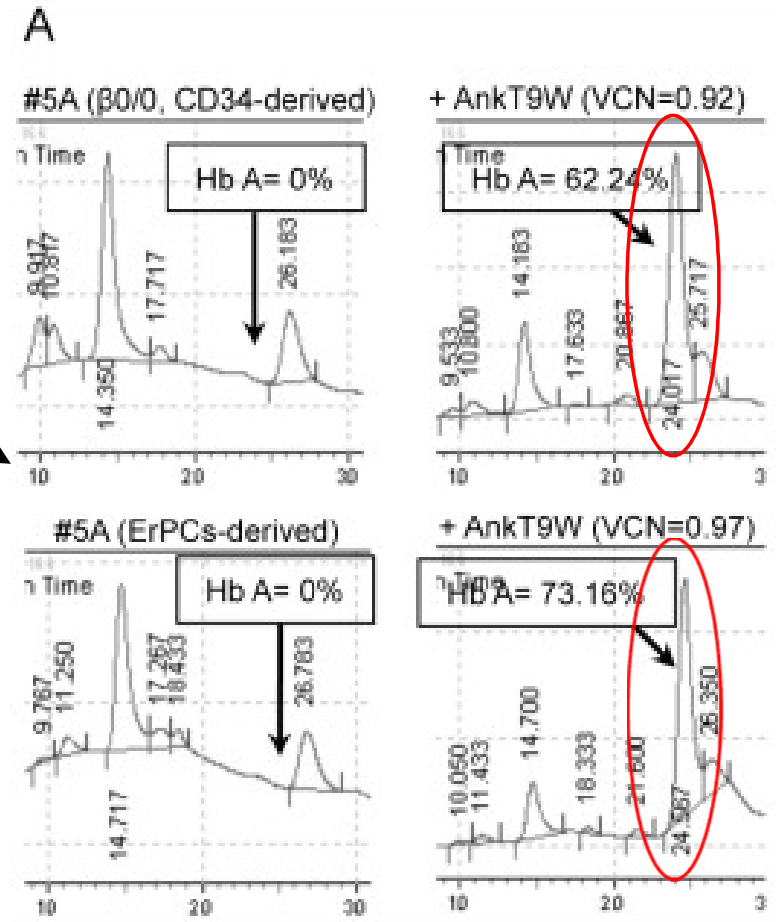
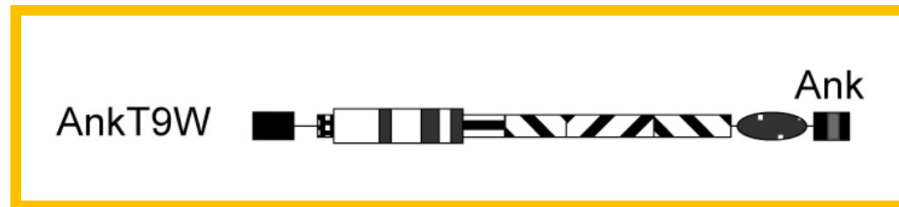
Sponsor IRCCS San Raffaele

Information provided by Alessandro Aiuti, IRCCS San Raffaele

Last Update Posted 2019-06-28

A Phase I/II Study Evaluating Safety and Efficacy of Autologous Hematopoietic Stem Cells Genetically Modified With GLOBE Lentiviral Vector Encoding for the Human Beta-globin Gene for the Treatment of Patients Affected by Transfusion Dependent Beta-thalassemia

Example of viral vectors in gene therapy for β thalassemia



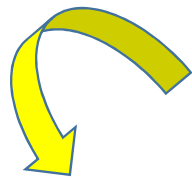
Therapeutic Hemoglobin Levels after Gene Transfer in β -Thalassemia Mice and in Hematopoietic Cells of β -Thalassemia and Sickle Cells Disease Patients Laura Breda, et al. Plos One Published: March 27, 2012 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032345>

Trial titles	Protocol number	Vector	Conditions	Phase	Sponsor	Status	Description
Gene Therapy for Transfusion Dependent Beta-thalassemia	NCT02453477	GLOBE Lentiviral Vector official	Beta Thalassemia	II	IRCCS San Raffaele	on	Autologous hematopoietic stem cells genetically modified with GLOBE lentiviral vector encoding for the human beta-globin gene
A Long-term Safety and Efficacy follow-on Study in Beta-thalassemia patients Who have Previously Received GSK2696277	NCT03275051	GLOBE Lentiviral Vector	Beta Thalassemia	II	GlaxoSmithKline	on	Safety and Efficacy A(utologous Hematopoietic Stem Cells Genetically Modified With GLOBE Lentiviral)
LentiGlobin BB305 Drug Product	NCT02906202	Lentiviral vector encoding the human β A-T87Q-globin gene	Beta Thalassemia	III	bluebird bio	on	Autologous CD34+ hematopoietic stem cells transduced with LentiGlobin BB305 lentiviral vector encoding the human β A-T87Q-globin gene
Efficacy and Safety of the LentiGlobin® BB305 Drug in β -Thalassemia β 0/ β 0	NCT03207009	LentiGlobin® BB305	Beta Thalassemia	III	bluebird bio	on	β 0/ β 0 Thalassemia patients LentiGlobin BB305 lentiviral vector encoding the human β A-T87Q-globin gene)
Efficacy and Safety of LentiGlobin BB305 Drug Product in Beta-Thalassemia Major and Sick Cell Disease	NCT02151526	LentiGlobin® BB305	Sickle Cell Disease and Beta Thalassemia	II	bluebird bio	on	HbS/ β -thal β -Thalassemia patients LentiGlobin BB305 lentiviral vector encoding the human β A-T87Q-globin gene)
TNS9.3.55 a Lentiviral Vector Encoding the Normal Human β -Globin Gene	NCT01639690			I		completed	β -Thalassemia Major With Autologous CD34+ Hematopoietic Progenitor Cells Transduced With TNS9.3.55 a Lentiviral Vector Encoding the Normal Human β -Globin Gene
Clinical Research Study of Autologous Bone Marrow Transplantation for Sickle Cell Disease (SCD) Using Bone Marrow CD34+ Cells Modified With the Lenti/ β AS3-FB Lentiviral Vector	NCT02247843	Lenti TNS9.3.55	Sickle Cell Disease	I			Genetic: β AS3-FB vector transduced BM CD34+ cells
Biological: single infusion of autologous bone marrow derived CD34+ HSC cells transduced with the lentiviral vector containing a short-hairpin RNA targeting BCL11a	NCT03282656			I		on	

- clinicaltrials.gov
- www.clinicaltrialsregister.eu

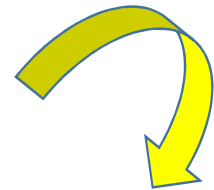
Approcci combinati.....

Induzione di HbF + Terapia genica

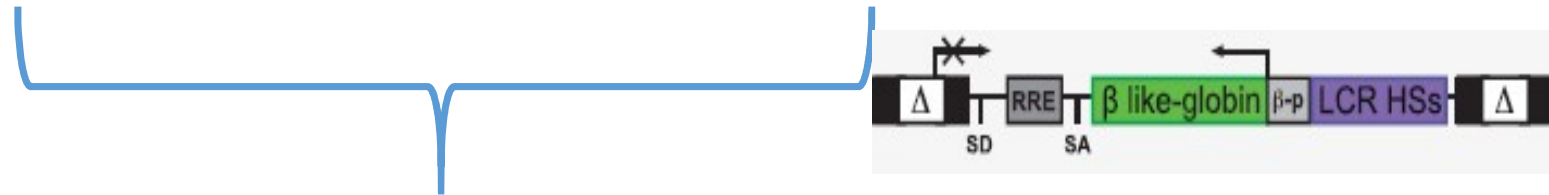


HbF

- ❖ DNA-binding inhibitor
- ❖ Histone deacetylase inhibitor
- ❖ Protein-binding inhibitor
- ❖ DNA hypomethylation
- ❖ Ribonucleotide-reductase inhibitor
- ❖ Antioxidants
- ❖ Hormones

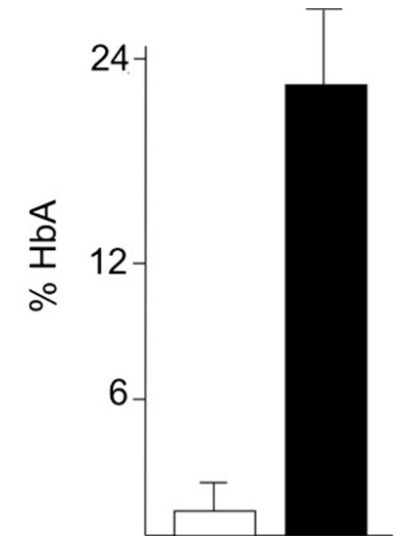
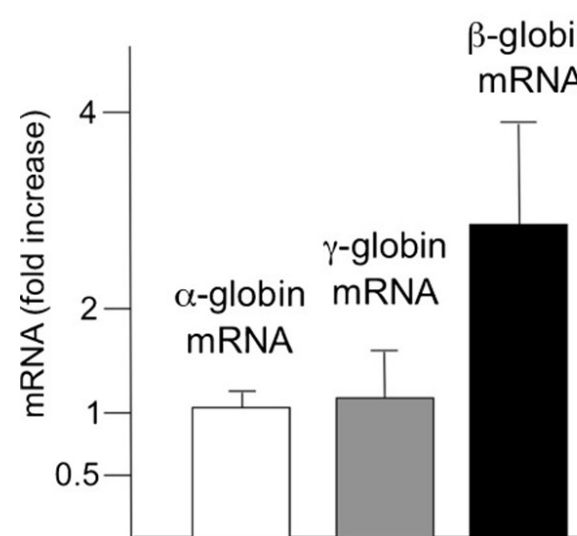
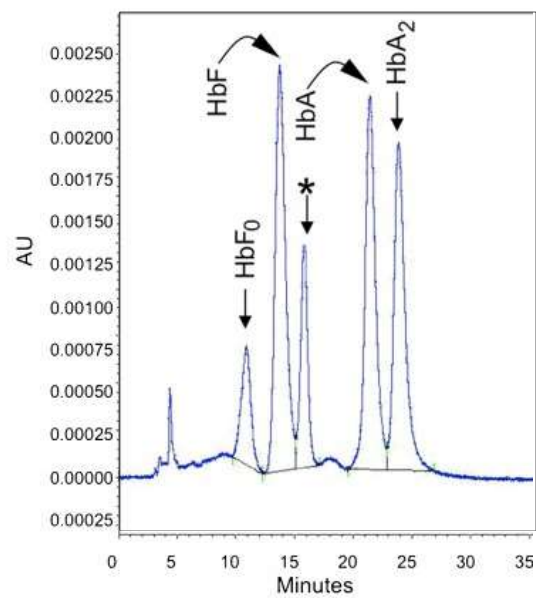
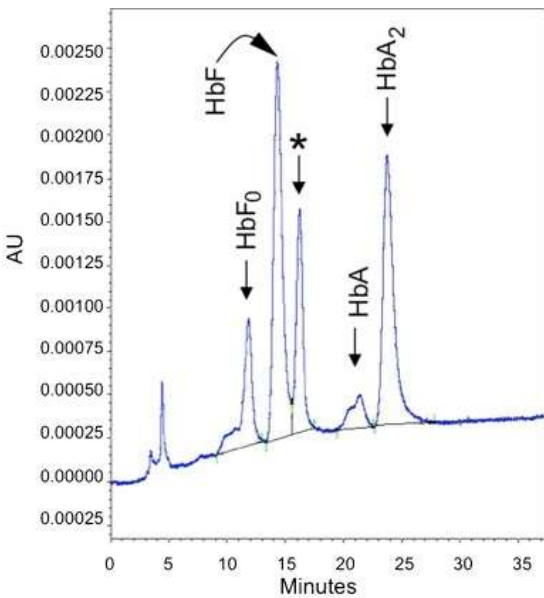
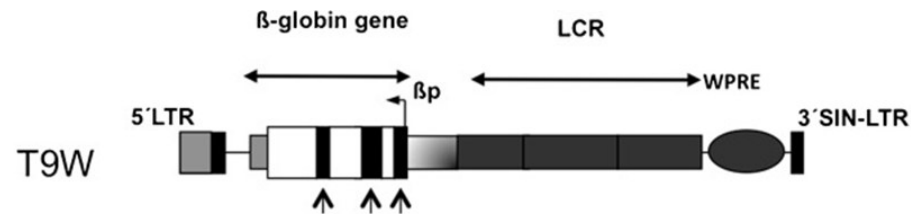


HbA



Effetto potenziato?????

β^039 -thalassemic ErPCs

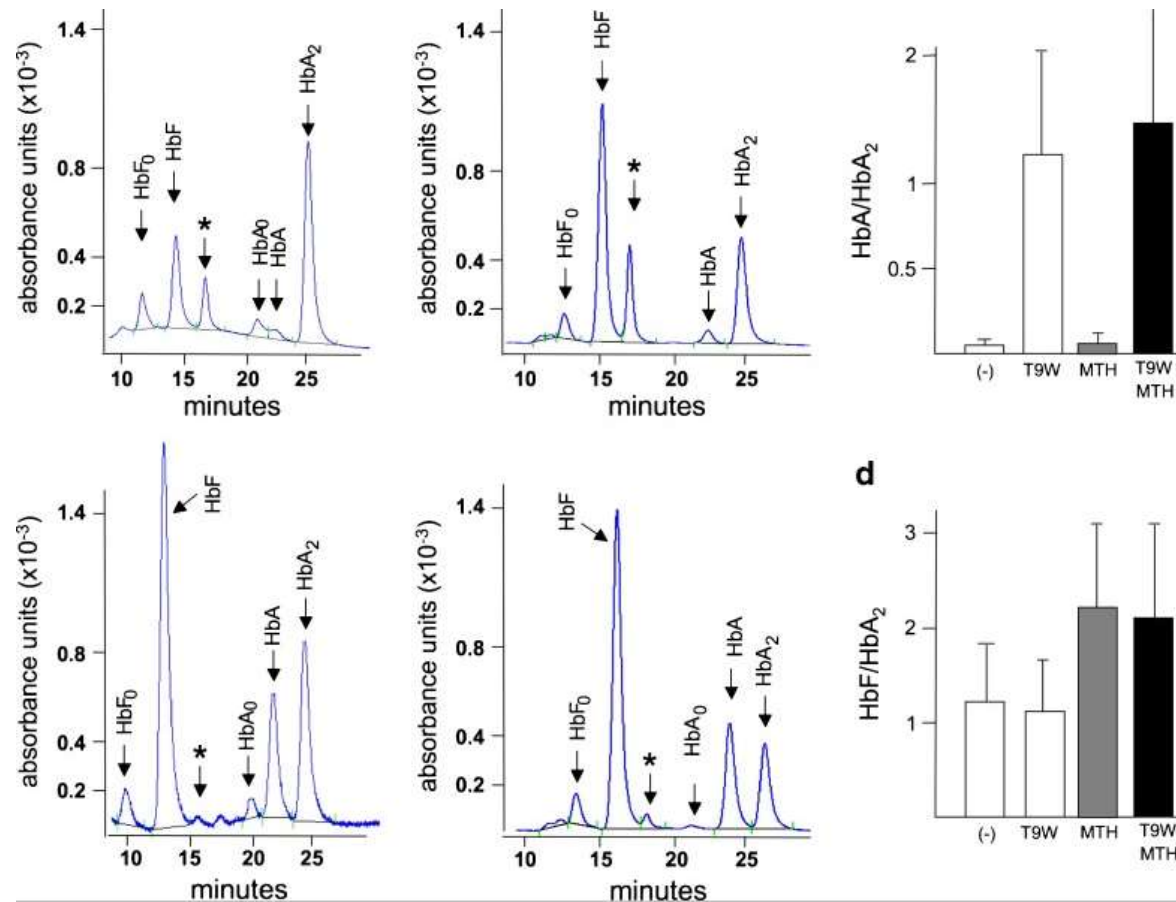


Breda L, Kleinert DA, Casu C, Casula L, Cartegni L, Fibach E, Mancini I, Giardina PJ, Gambari R, Rivella S. **A preclinical approach for gene therapy of beta-thalassemia.** Ann N Y Acad Sci. 2010;1202:134–140. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05594.x.

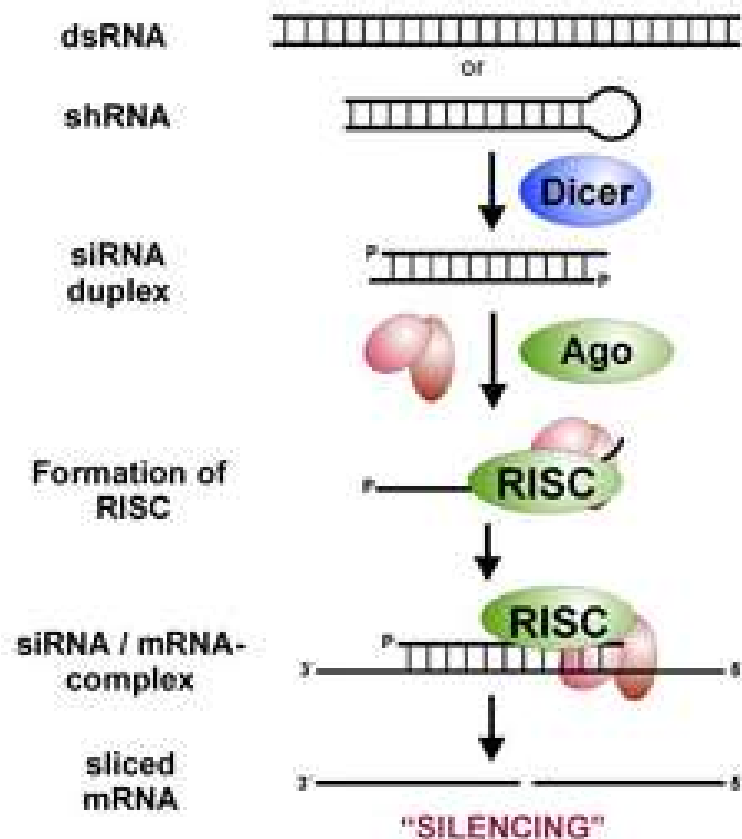
Ann Hematol. 2012 Aug; 91(8): 1201–1213. Published online 2012 Mar 31. doi: 10.1007/s00277-012-1430-5 PMID: PMC3389244

A combined approach for β -thalassemia based on gene therapy-mediated adult hemoglobin (HbA) production and fetal hemoglobin (HbF) induction Cristina Zuccato, et al.

β^0 39-thalassemic ErPCs : MTH + T9W



Small interfering RNAs (siRNAs and shRNAs)

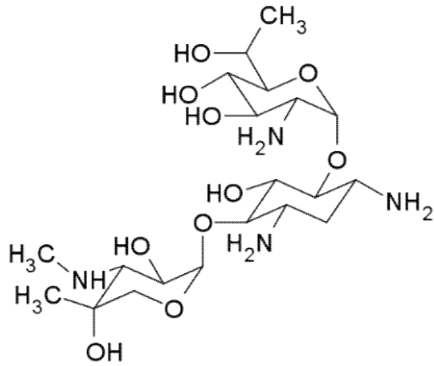


- Le molecole di RNA a doppio filamento (dsRNA) vengono elaborate dall'endonucleasi Dicer in costrutti corti e attivi di circa 21-25 nt.
- Una volta generato, un siRNA duplex viene caricato da Dicer, con l'aiuto della proteina TRBP che lega l'RNA, su Argonaute (AGO2), il cuore del complesso di silenziamento indotto dall'RNA (che qui è rappresentato solo da AGO2).
- Al momento del caricamento, AGO2 seleziona il filamento guida del siRNA, quindi taglia ed espelle il filo passeggero. Mentre è legato ad AGO2, il filamento guida successivamente si accoppia con i suoi mRNA bersaglio complementari abbastanza a lungo da consentire ad AGO2 di tagliare il bersaglio.
- Dopo il taglio, l'mRNA bersaglio scisso viene rilasciato e il RISC viene riciclato, utilizzando lo stesso filamento guida caricato per altri pochi cicli di affettamento

Silenziare le proteine che inibiscono l'espressione del gene gamma globinico per controbilanciare la mancanza di beta

TERAPIE INNOVATIVE

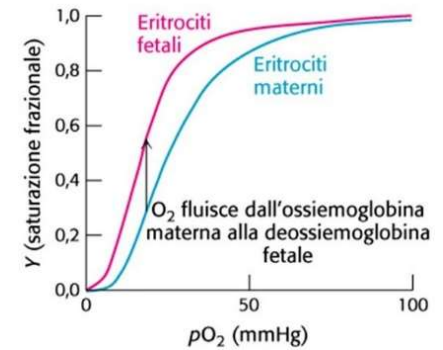
Read-through



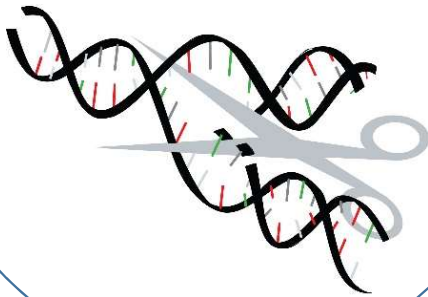
Approcci molecolari



HbF induction



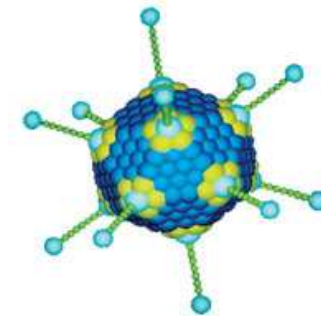
Gene-editing



Terapia Genica



Viral Vector



Genome Editing



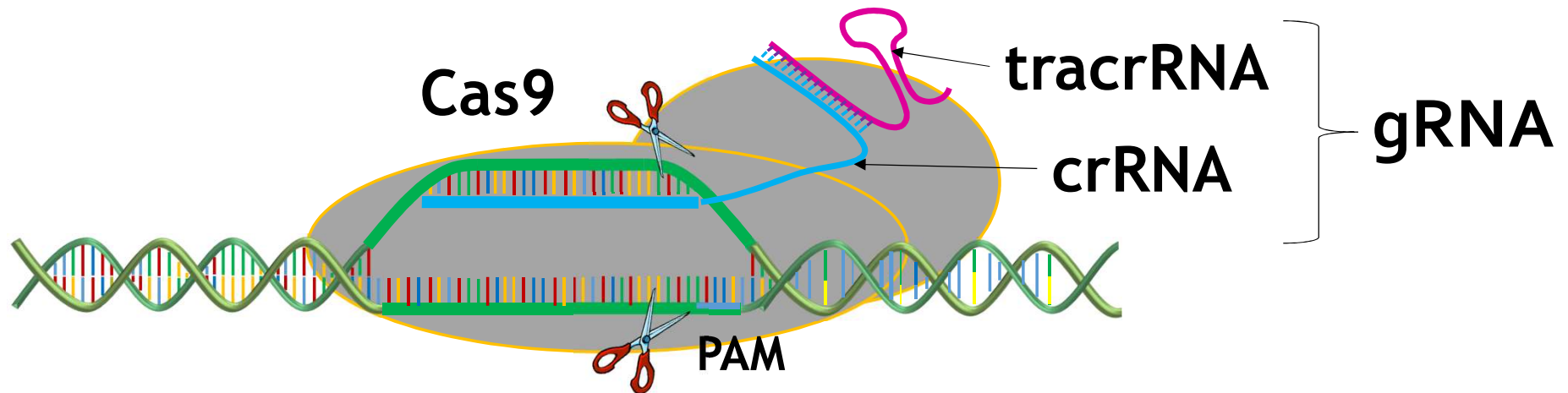
Il sistema **CRISPR** (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats), identificato per la prima volta all'interno nei batteri, si basa sull'impiego della **proteina Cas9**, una sorta di forbice molecolare in grado di tagliare un DNA bersaglio per effettuare specifiche modifiche al genoma di una cellula.

Genome editing CRISPR / Cas9 system

Il taglio da parte della Cas9 consente di eliminare sequenze di DNA «danneggiate» andando a correggere o sostituire delle sequenze che causano malattia.

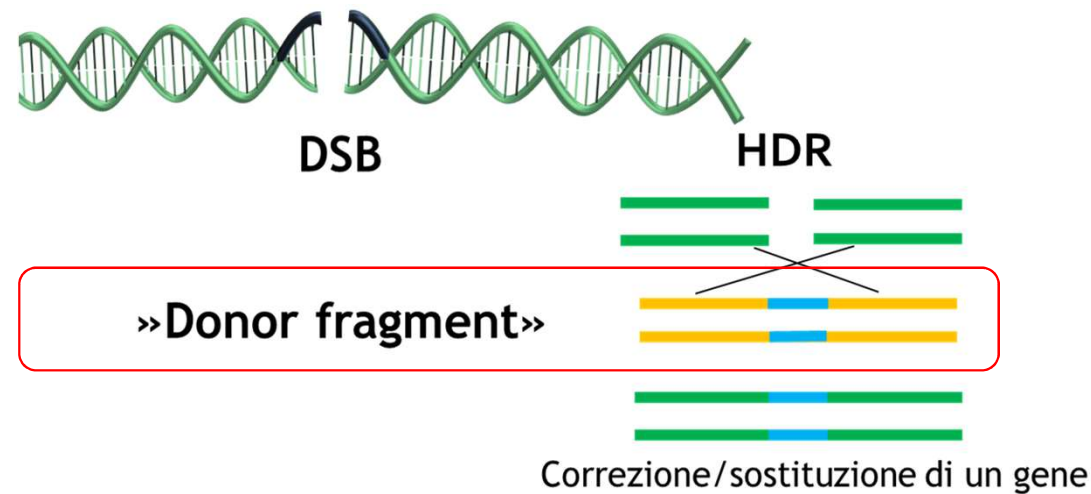
Il meccanismo d'azione prevede l'attività sinergica di diversi componenti: **Cas9**, un target-specific CRISPR RNA (**crRNA**) e un trans-attivatore del crRNA (**tracrRNA**), RNA che possono essere combinati in un'unica guide-RNA (**gRNA**) essenziale per il riconoscimento della sequenza genomica da modificare.

Per ottimizzare il funzionamento del sistema CRISPR, la sequenza genomica da modificare deve presentare al 5' una corta sequenza **PAM** (Protospacer Adjacent Motifs) **NGG**, al fine di garantire e ottimizzare il taglio da parte della Cas9.



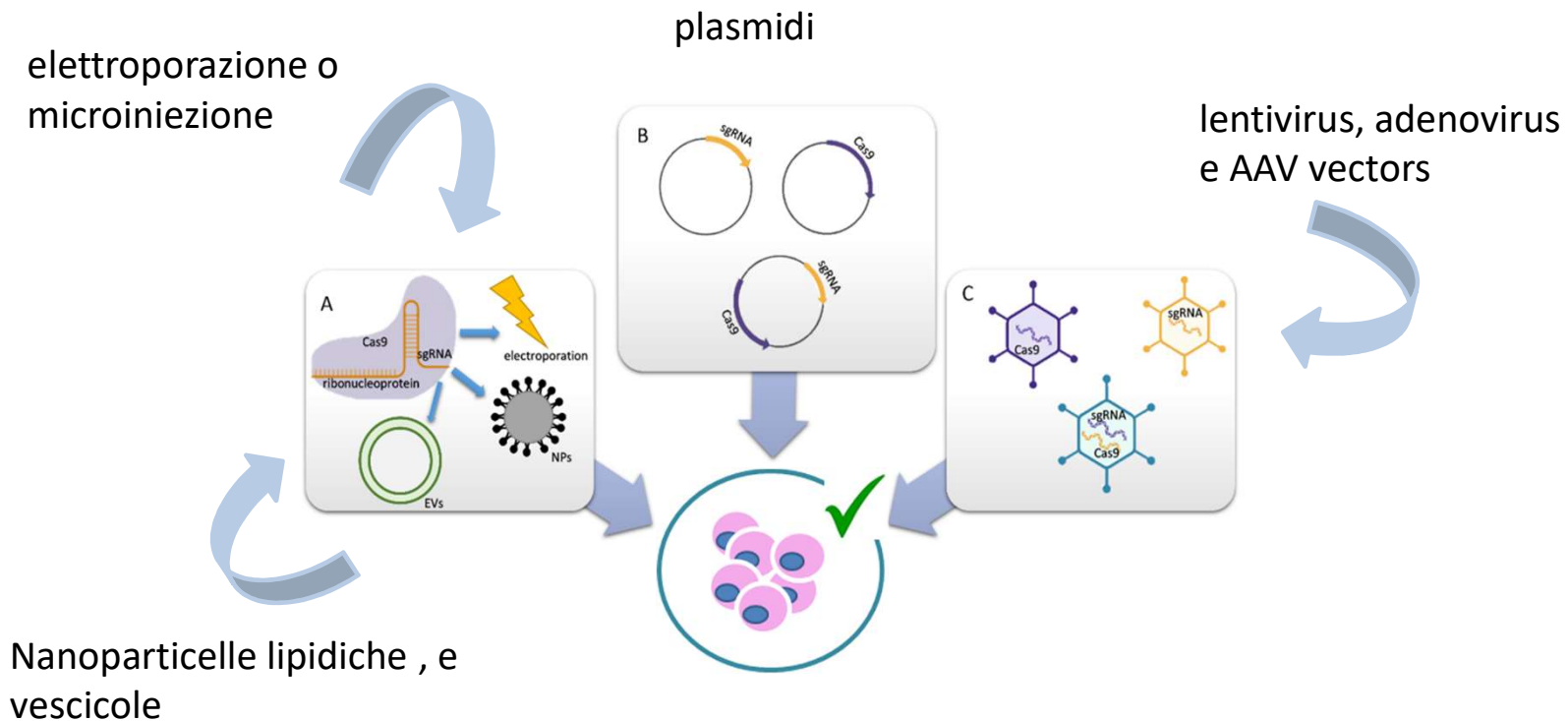
❑ Meccanismi di riparazione del taglio sulle due eliche del DNA generato dalla Cas9:

- HDR (Homology Directed Repair)



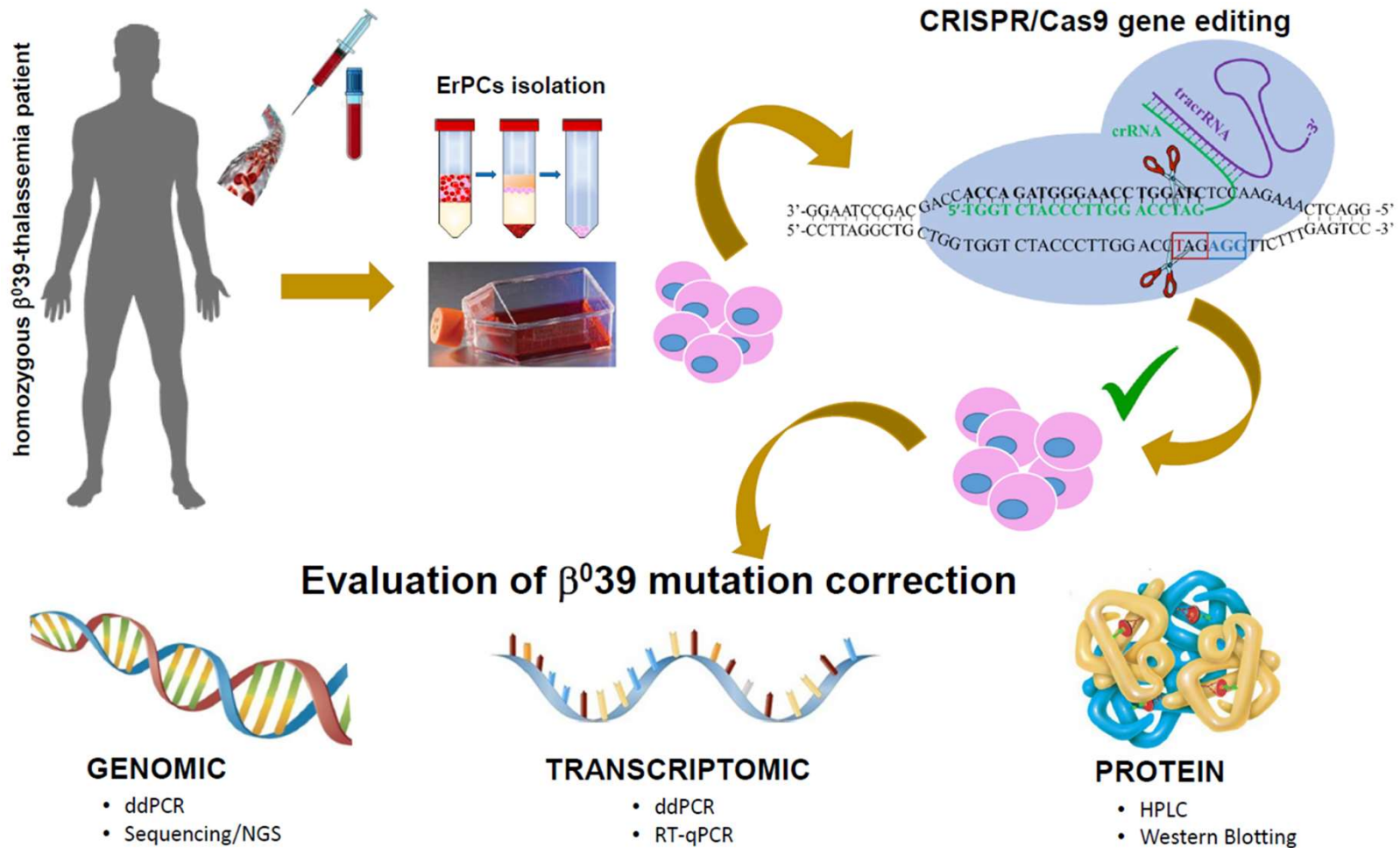
HDR
Permette di inserire una sequenza nucleotidica
Preciso
Necessita di un »donor fragment«
Possibile nelle fasi G2 e S del ciclo cellulare

Genome editing CRISPR / Cas9 : assemblaggio e strategie di *delivery*

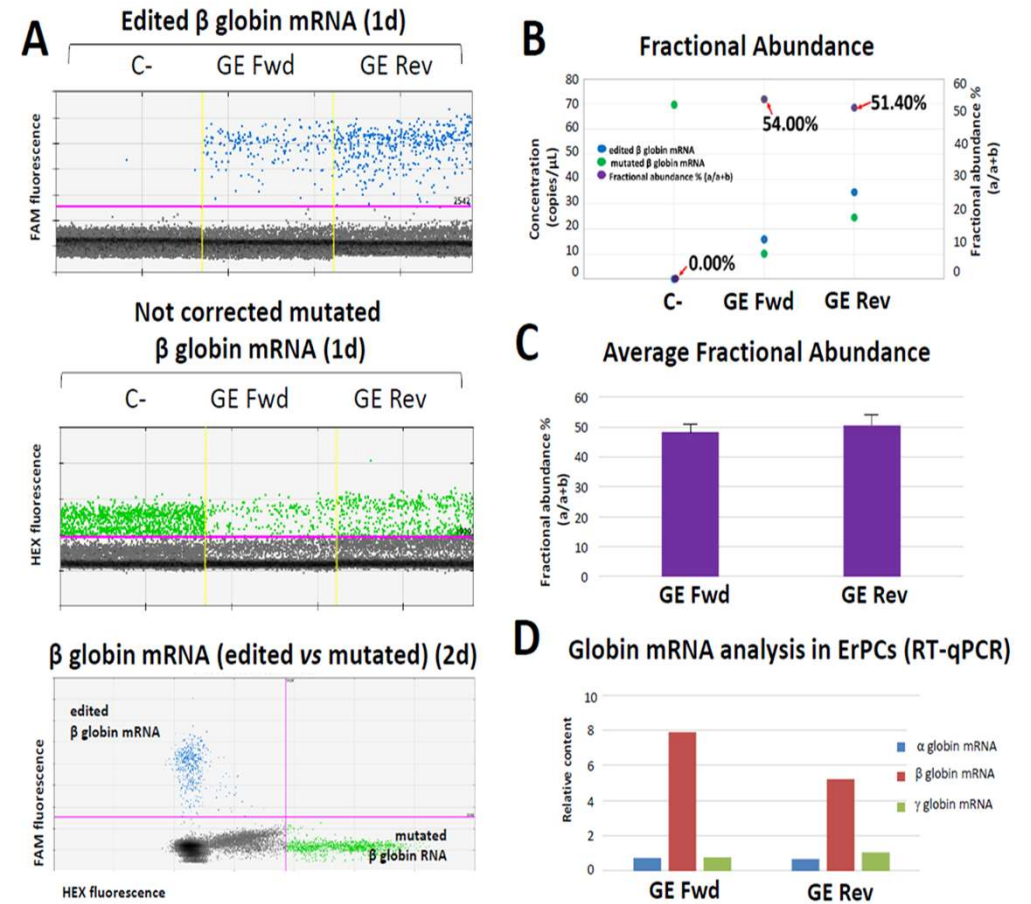
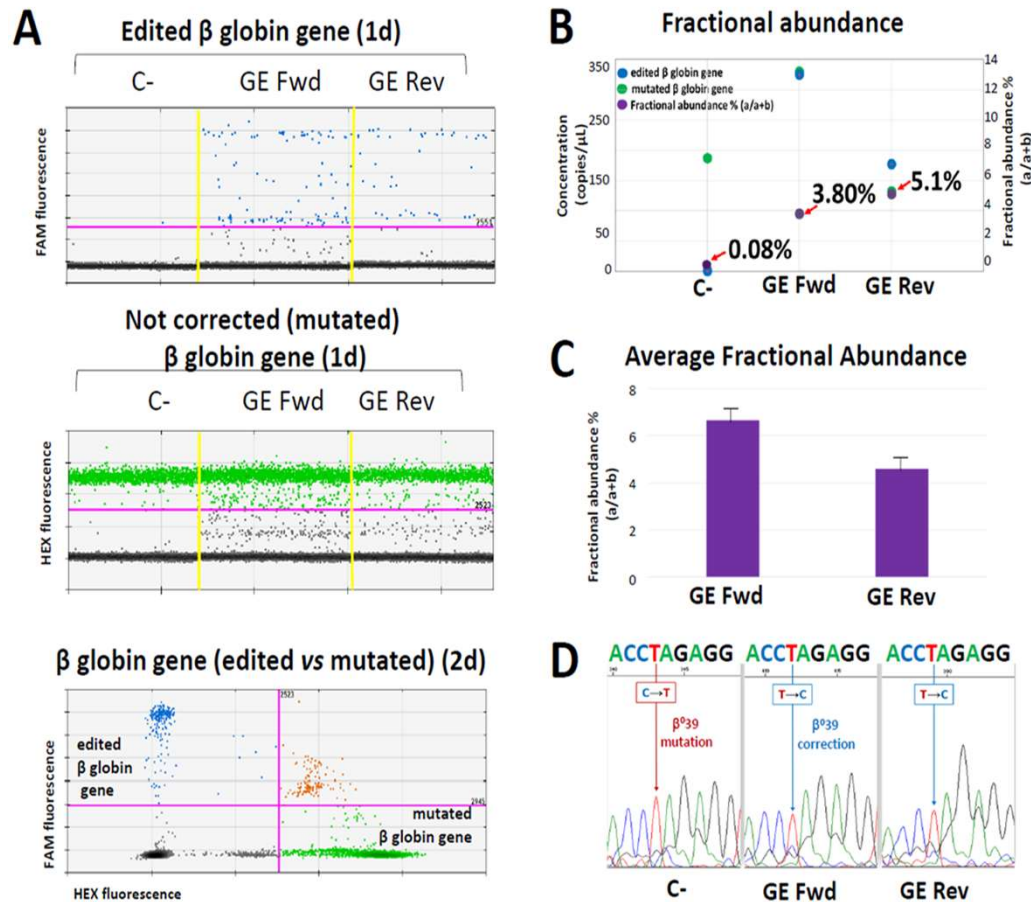


CRISPR / Cas9: Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats /CAS9

β^0 39-CRISPR/Cas9: esempio terapeutico in talassemia

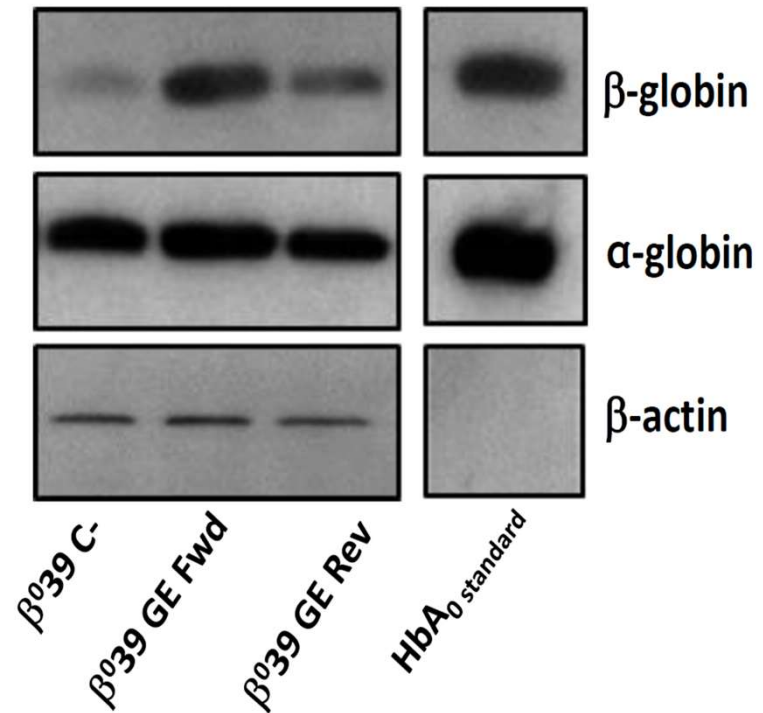
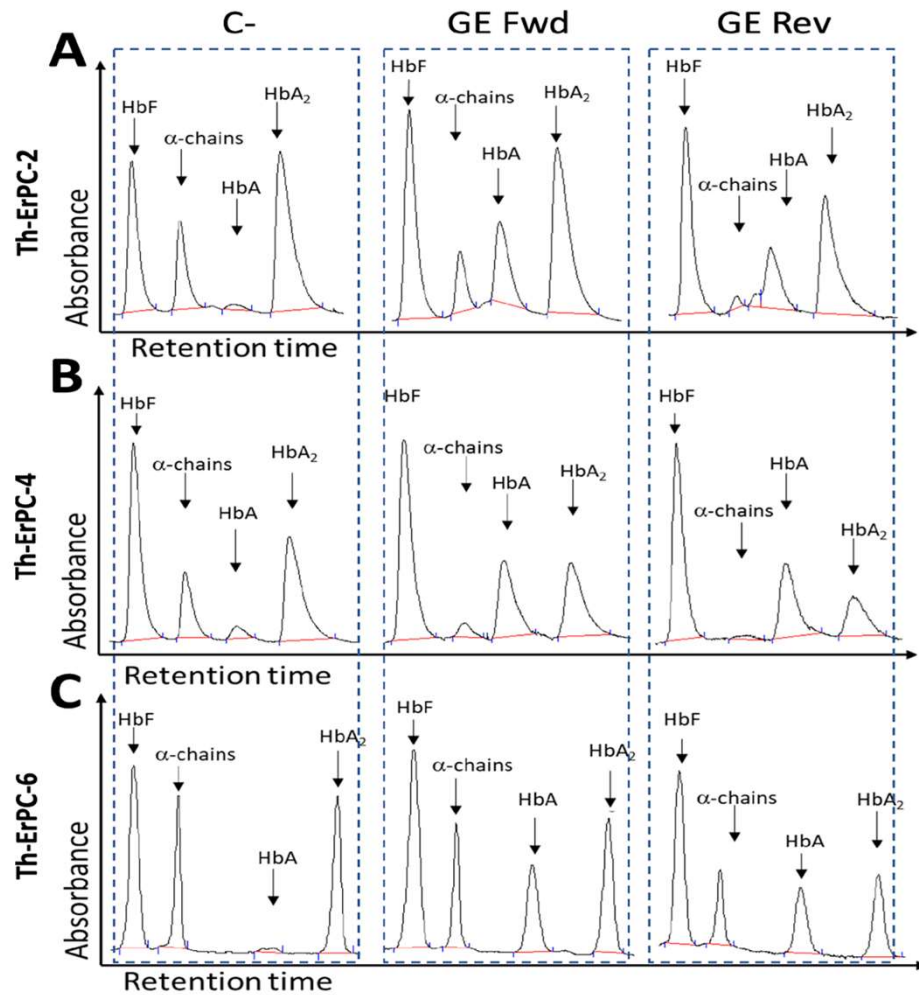


$\beta^{\circ}39$ -CRISPR/Cas9: esempio terapeutico in talassemia



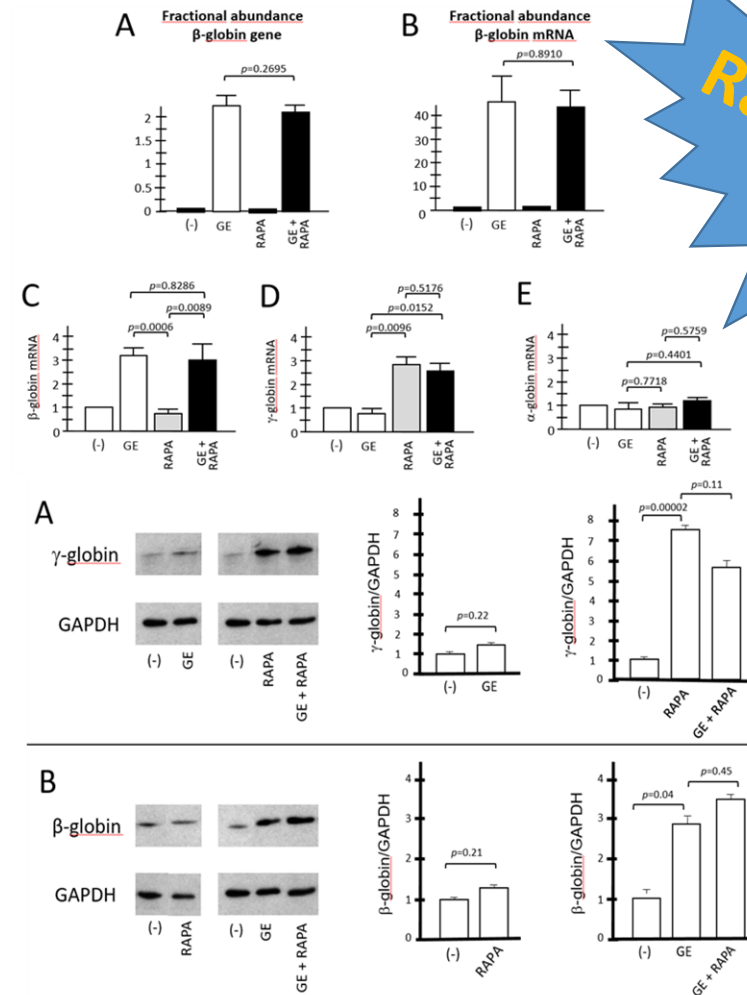
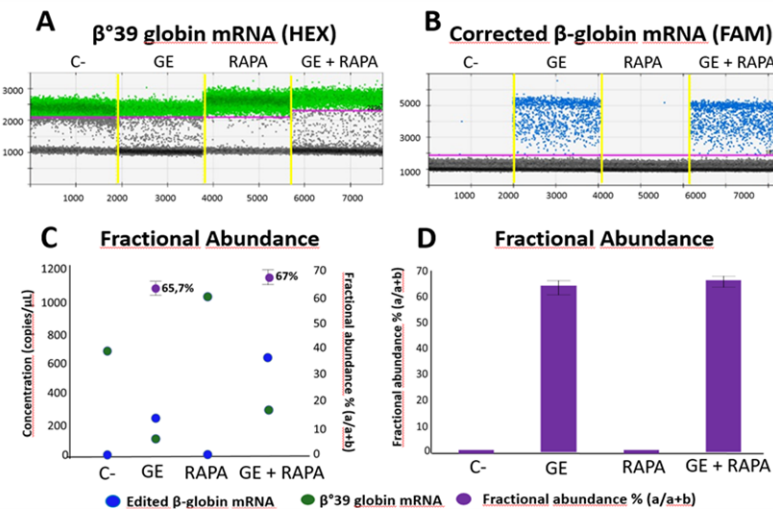
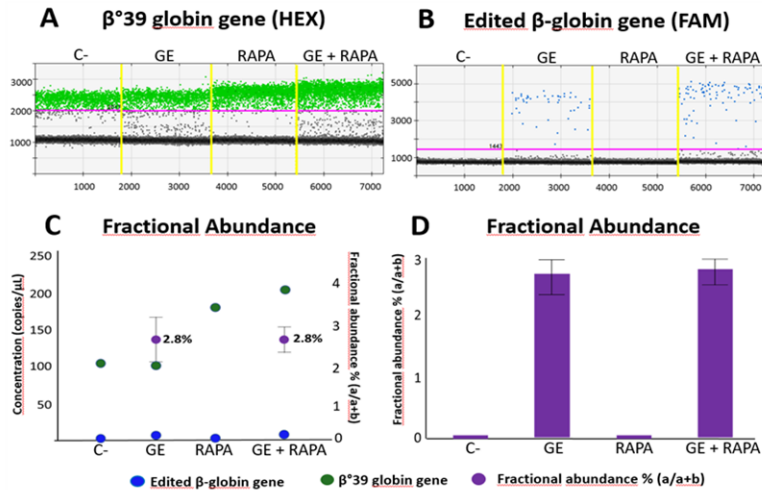
Lucia Carmela Cosenza*. Efficient CRISPR/Cas9 based genome editing of β -globin gene on erythroid cells from homozygous $\beta^{\circ}39$ -thalassemia patients -Mol Ther Methods Clin Dev. 2021 Apr 3;21:507-523. doi: 10.1016/j.omtm.2021.03.025. PMID: 33997100; PMCID: PMC8091488.

$\beta^{\circ}39$ -CRISPR/Cas9: esempio terapeutico in talassemia



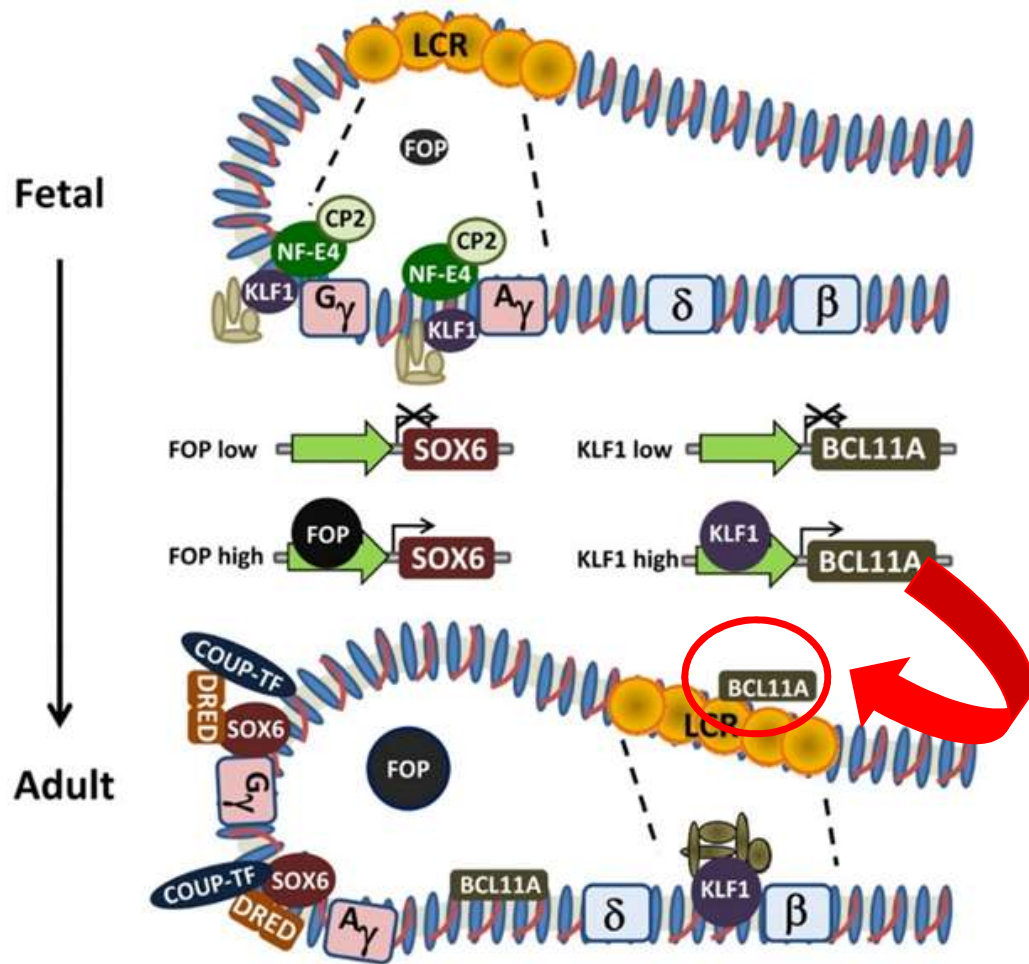
Lucia Carmela Cosenza*. Efficient CRISPR/Cas9 based genome editing of β -globin gene on erythroid cells from homozygous β^039 -thalassemia patients -Mol Ther Methods Clin Dev. 2021 Apr 3;21:507-523. doi: 10.1016/j.omtm.2021.03.025. PMID: 33997100; PMCID: PMC8091488.

$\beta^{\circ}39$ -CRISPR/Cas9 system e induzione di HbF



Rapamicina

EXA-CEL OK DELL'EMA novembre 2023



> Hum Gene Ther. 2023 May;34(9-10):341-344. doi: 10.1089/hum.2023.29241.bfs.

CRISPR Therapeutics, Vertex Complete Rolling Biologics License Applications for Exa-Cel in Sickle Cell Disease, Beta Thalassemia

Alex Philippidis ¹

Affiliations + expand

PMID: 37219993 DOI: 10.1089/hum.2023.29241.bfs

No abstract available

PubMed Disclaimer



Sei qui: Home » Malattie rare » Talassemia » Talassemia e anemia falciforme: via libera in UK alla prima terapia CRISPR in assoluto

Talassemia: news su farmaci, terapie, sperimentazioni e qualità della vita

Talassemia e anemia falciforme: via libera in UK alla prima terapia CRISPR in assoluto

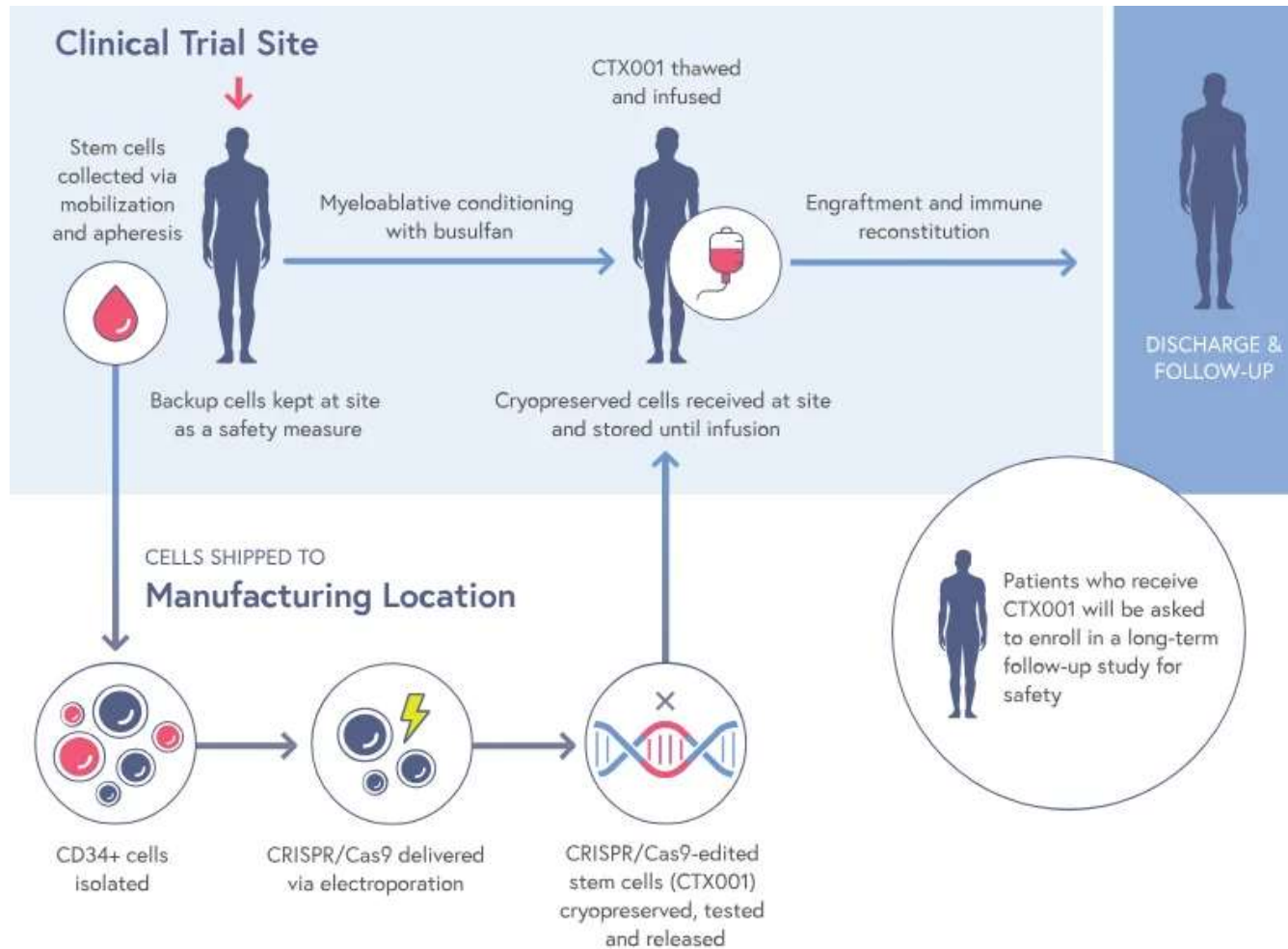
Autore: Rachele Mazzaracca, 23 Novembre 2023



In Europa e Stati Uniti è tuttora in corso il processo di valutazione di questo innovativo trattamento di editing genomico

Giovedì 16 novembre 2023, una data che verrà ricordata nel mondo delle terapie avanzate e delle malattie rare: nel Regno Unito l'Agenzia Regolatoria dei Medicinali e dei Prodotti Sanitari (MHRA) ha approvato la prima terapia basata su CRISPR. Il farmaco exagamglogene autotemcel (exa-cel, precedentemente noto come CTX001) è stato sviluppato da Vertex Pharmaceuticals e CRISPR Therapeutics, biotech che si aggiudicano il primato di aver portato un trattamento di editing genomico dal laboratorio ai pazienti. L'obiettivo sono due malattie rare genetiche che colpiscono l'emoglobina: la beta talassemia e l'anemia falciforme. L'Italia, Paese che ha il maggior numero di diagnosi di emoglobinopatie in Europa, attende che il farmaco superi il processo di valutazione dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA).

CTX001: nome commerciale **EXA CEL**



FDA accepts BLAs for the first ever CRISPER gene-editing technology-based therapeutic, exagamglogene autotemcel (exa-cel) for sickle cell disease and beta thalassemia

Regulatory Submissions

Vertex Pharmaceuticals (Zug) and CRISPR Therapeutics (Boston), 8 June 2023

FDA has accepted the two Biologics License Applications (BLAs) for the first ever therapeutic based on CRISPER gene-editing technology: **exagamglogene autotemcel (exa-cel)** for **severe sickle cell disease (SCD)** or **transfusion-dependent beta thalassemia (TDT)**. The PDUFA date for SCD BLA has been set for 8 December 2023 for priority review and for TDT BLA, 30 March 2024, for standard review. ([here](#), [here](#))

The companies had earlier submitted Marketing Authorization Applications (MAAs) to European Medicines Agency (EMA) and the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) in January 2023.

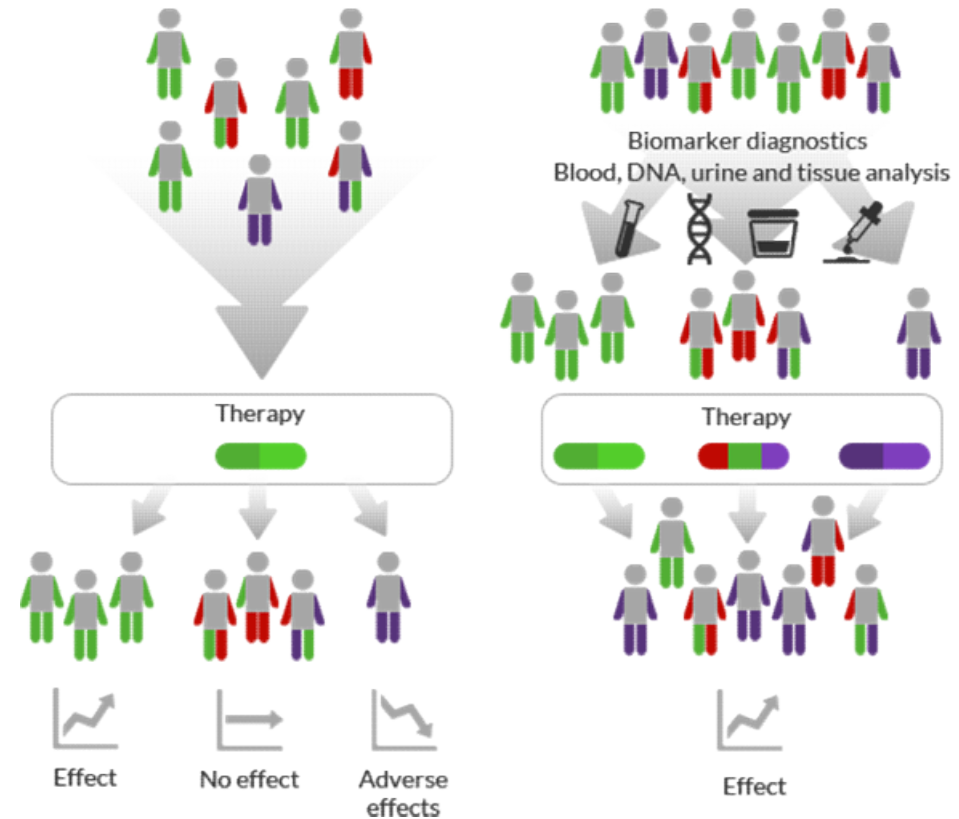
Significance of this BLA: If approved, exa-cel will be the first CRISPR gene-edited therapy to come to market.

Exa-cel is the first ever therapeutic based on CRISPR/Cas9 gene-editing technology. The technology involves isolating CD34+ stem cells from people with sickle cell disease or beta thalassemia, using CRISPR/Cas9 to edit the genetic defect in blood stem cells in vitro, and transfusing the gene-corrected stem cells back into the patient (engraftment and reconstitution). The clinical data from several CLIMB studies (CLIMB-111, -121, -131, -141, -151, and -161) are included in the BLAs; these studies are briefly summarized in the press releases ([here](#), [here](#)) and in the CRISPR Therapeutics' Investor deck, [here](#).

β TALASSEMIA TERAPIA PERSONALIZZATA

- 1 Analisi dell'effetto di molecole su modelli cellular della patologia
- 2 Analisi del genotipo e del fenotipo di ciascun paziente
- 3 Uso di cellule derivate da paziente, test *in vitro*
- 4 Selezione delle molecole o terapie realmente efficaci per ciascun paziente

→ Terapia standard





Grazie per l'attenzione

