

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia



Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo

ASST Pavia

ATS Pavia



UNIVERSITÀ
DI PAVIA

GRAND ROUNDS CLINICI DEL MERCOLEDÌ con il Policlinico San Matteo

Aula Magna “C. Golgi” & WEBINAR

OLTRE LE TERAPIE AVANZATE: UN APPROCCIO OLISTICO ALLA CURA DEI BAMBINI E DEGLI ADOLESCENTI

Marco Zecca

Direttore SC Ematologia 2 - Oncoematologia Pediatrica

Alessandra Balestra

Psiconcologa, Psicoterapeuta, Esperta in Psicologia Pediatrica Oncoematologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo; Libera Professionista Fondazione Soleterre ETS

Margherita Volpini

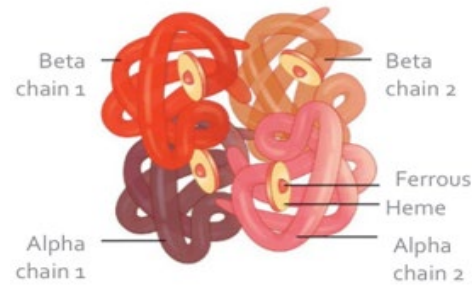
Ortoterapeuta e Esperta di Orti e Giardini del Benessere. Libera professionista Oncoematologia Pediatrica



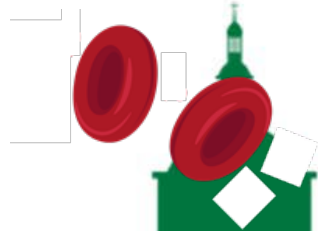
Beta-thalassaemia AND Sickle cell disease are Caused by Mutations in the Beta-Globin Gene^{1,2}

Normal Haemoglobin¹

Beta-globin is a key component of haemoglobin, the oxygen-carrying protein in red blood cells



Leads to normal red blood cells



Beta-Thalassaemia¹



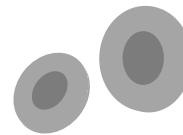
MUTATION IN THE BETA-GLOBIN GENE



Leads to reduced or **no** beta-globin



Loss of beta-globin prevents red blood cell development, reducing number and function of red blood cells



Sickle Cell Disease²



MUTATION IN THE BETA-GLOBIN GENE



Leads to haemoglobin polymerisation



Polymerised haemoglobin deforms red blood cells into their characteristic sickle shape

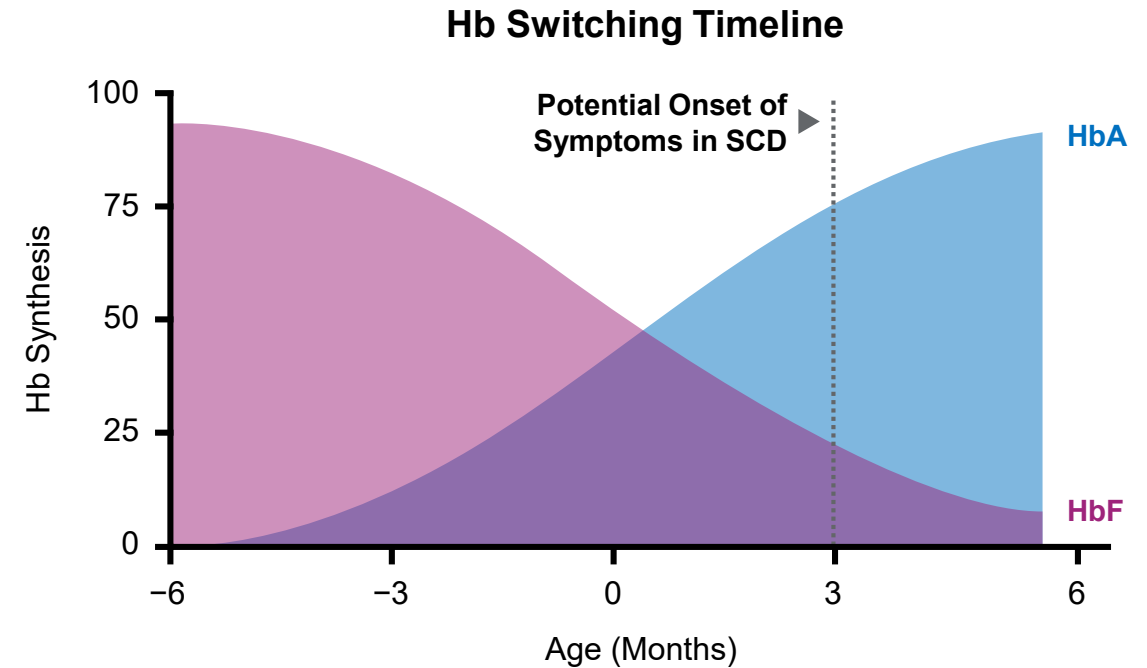


1. Galanello R, Origa R. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:11. 2. Kato GJ, et al. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18010.

Adapted from Kato GJ, et al. 2018.²

Disease symptoms arise as hemoglobin (Hb) switches from fetal to adult^{1,2}

- Diverse combinazioni di subunità globiniche generano differenti tipi di emoglobina (Hb), che vengono espressi in diverse fasi della vita¹
 - L'**emoglobina fetale (HbF)** è composta da 2 catene di α -globina e 2 catene di γ -globina²
 - L'**emoglobina adulta (HbA₁)** è composta da 2 catene di α -globina e 2 catene di β -globina²
- Poco dopo la nascita, l'emoglobina predominante passa da **HbF** a **HbA**, poiché i livelli di γ -globina diminuiscono e quelli di β -globina aumentano²



This chart is for illustrative purposes only and not representative of all people with SCD.

1. Kato GJ, et al. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18010.

2. Sankaran VG, et al. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3(1):a011643.



Cosa è *BCL11A* e perché è importante?

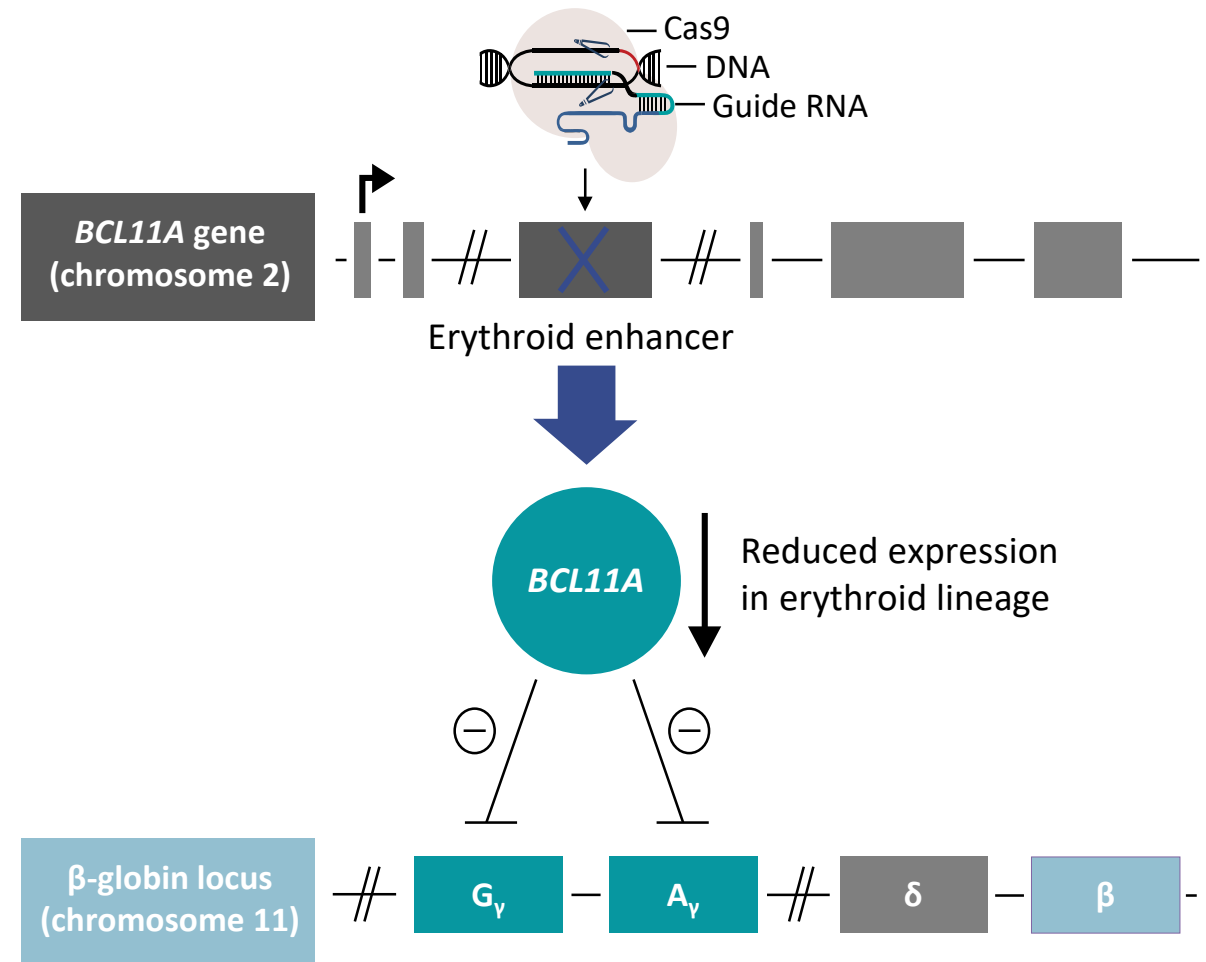
I polimorfismi genetici di **BCL11A** sono associati a un aumento di HbF e a una ridotta gravità della TDT e della SCD¹⁻³

BCL11A sopprime l'espressione della **γ -globina** e quindi di HbF⁴

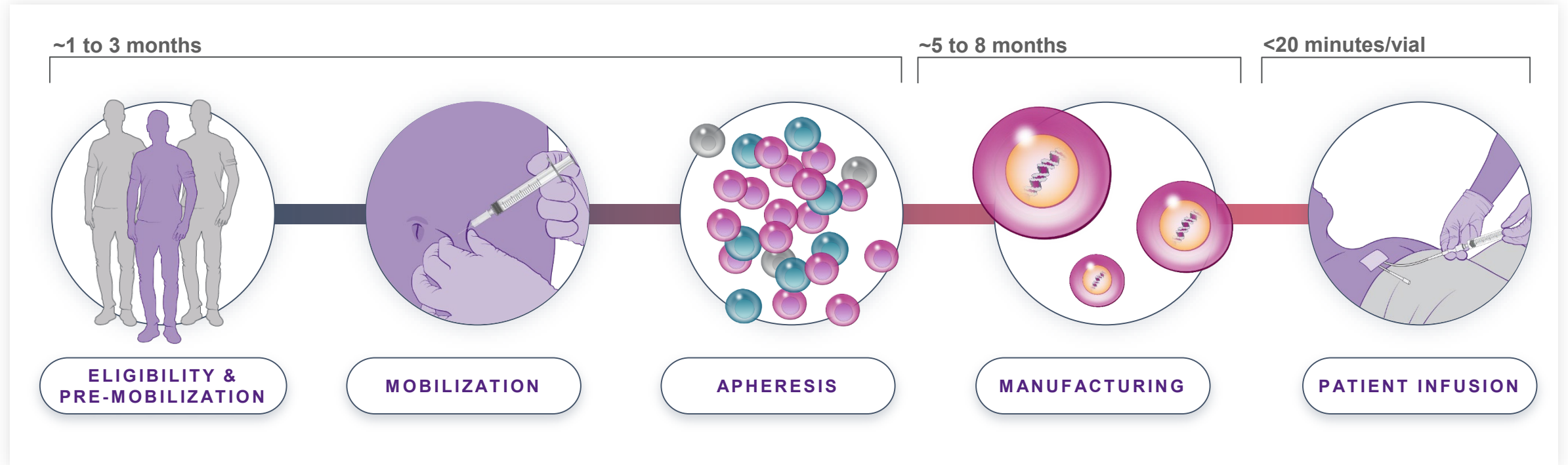
L'editing di **BCL11A** riattiva l'espressione della γ -globina e la formazione di HbF ($\alpha 2\gamma 2$) in modelli murini³

Exa-cel è prodotto tramite editing non virale, ex vivo, della regione enhancer eritroide-specifica di **BCL11A** in cellule staminali emopoietiche CD34+, e riduce l'espressione eritroide-specifica di BCL11A⁴

L'infusione di **exa-cel** porta a un aumento dei livelli di HbF nelle cellule eritroidi in vivo⁴



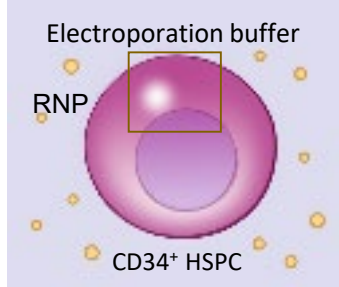
Patient and Cell Journey Overview



Gene Editing

1 Gene Editing Components

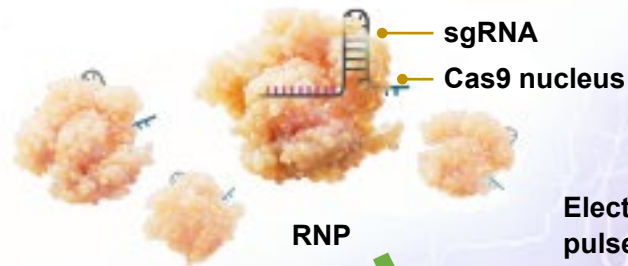
The isolated CD34⁺ HSPCs and the ribonucleoprotein (RNP) are mixed in a specialized electroporation buffer and loaded into a cassette for electroporation.¹



Electroporation mixture

2 Electroporation

Electroporation uses electric currents to increase the permeability of the cell membrane, enabling the introduction of gene editing components into a cell.²



Electrical pulses

Internalization of the RNP

Cell membrane

Transient membrane pore

Nuclear membrane

Nucleus

3 Gene Editing

The RNP precisely edits at the erythroid-specific enhancer region of *BCL11A*.¹

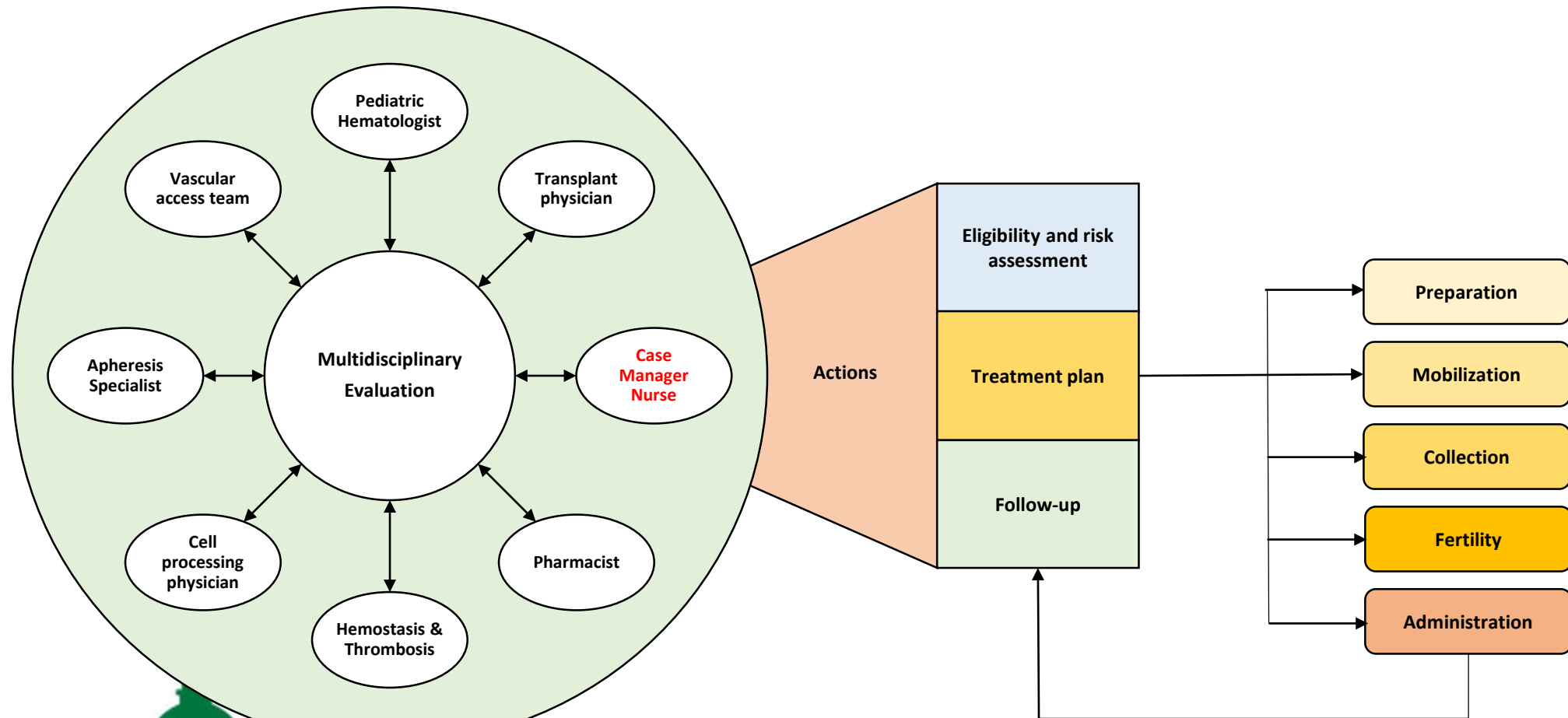
BCL11A

Nuclear pore

Cas9, CRISPR-associated protein 9; CD, cluster of differentiation; CRISPR, clustered regularly interspaced short palindromic repeats; HSPC, hematopoietic stem and progenitor cell; RNA, ribonucleic acid; RNP, ribonucleoprotein; sgRNA, single guide RNA.

1. Frangoul H, et al. *N Engl J Med*. 2021;384(3):252-260. 2. Potter H, Heller R. *Curr Protoc Mol Biol*. 2003;9(unit 9.3).

Gene Editing Program - Multidisciplinary Team





GRAND ROUNDS CLINICI DEL MERCOLEDÌ

Non ci sono davvero parole che possano descrivere fino in fondo tutto questo.
Sono stati i 50 giorni più lunghi, più duri, più intensi della mia vita.
Giorni che mi hanno messa alla prova nel corpo e nella mente, in cui ho toccato il fondo
ma **ho anche scoperto una forza che non pensavo di avere.**



GRAND ROUNDS CLINICI DEL MERCOLEDÌ

Voglio ringraziare profondamente tutti per avermi dato la possibilità di accedere a questa **terapia innovativa**. È stato un privilegio, ma anche una responsabilità enorme. Essere la prima in Italia ad affrontare questo tipo di percorso mi ha sinceramente spaventata. Non lo nego: l'incertezza, il non sapere cosa sarebbe successo, la paura di quello che poteva andare storto... erano sempre lì, con me. Ma grazie alle parole, alla competenza e soprattutto all'umanità, sono riuscita ad affrontare anche questo passo nel modo migliore possibile.



GRAND ROUNDS CLINICI DEL MERCOLEDÌ

Non è stato un cammino facile, per niente. Ho dovuto affrontare due raccolte di cellule staminali (ad agosto e a settembre 2024) e due crioconservazioni (a gennaio e a marzo 2025) prima di arrivare a questo lungo ricovero, che mi ha tenuta in ospedale da aprile a giugno 2025. Ognuna di queste tappe è stata una salita ripida, faticosa, a volte dolorosa.

Ci sono stati giorni davvero difficili, in cui pensavo di non farcela.

Giorni di stanchezza fisica, ma soprattutto emotiva.

È stato in quei momenti che il supporto psicologico, infermieristico e medico ha fatto la differenza. Mi hanno ascoltata, sostenuta, sollevata, anche quando io stessa avevo smesso di crederci.



GRAND ROUNDS CLINICI DEL MERCOLEDÌ

E poi ci sono le persone che ho incontrato lungo questo percorso. Persone straordinarie, con un cuore enorme, che fanno il loro lavoro con una dedizione che commuove. Senza di loro sarebbe stato tutto molto più difficile. Mi hanno insegnato che la cura non è solo nei farmaci, ma anche negli sguardi, nelle parole, nei piccoli gesti quotidiani.

Non servono tante parole per spiegare quanto io sia grata. Chi ha vissuto tutto questo con me, chi c'era davvero, sa. Sa cosa significa. Sa cosa abbiamo passato. E a volte basta solo questo: sapere di essere stati lì, insieme.



GRAND ROUNDS CLINICI DEL MERCOLEDÌ



GRAND ROUNDS CLINICI DEL MERCOLEDÌ