Terapie geniche personalizzate: dalla sostituzione genica alla terapia personalizzata

Data 30 agosto 2026
Categoria Terapia

Breve Sintesi dei progressi di questa essenziale branca della medicina

La medicina di precisione nasce da un cambiamento di prospettiva: non curare soltanto una “malattia” definita secondo categorie generali, ma cercare di curare quella particolare malattia in quella particolare persona. La disponibilità del sequenziamento genomico permette oggi di identificare varianti genetiche responsabili di malattie ereditarie o mutazioni che caratterizzano uno specifico tumore, creando le premesse per interventi terapeutici sempre più mirati.
La terapia genica rappresenta probabilmente l'espressione più avanzata di questa trasformazione: non si limita a correggere le conseguenze biochimiche di una mutazione, ma tenta di intervenire direttamente sulla sua causa molecolare.

1. Dal trapianto di cellule staminali alla terapia genica
Il più noto dei predecessori concettuali della terapia genica è il trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (CSE). Cellule provenienti da un donatore sano possono ricostituire nel ricevente un sistema ematopoietico metabolicamente e immunologicamente normale. Questo approccio viene utilizzato non soltanto nelle neoplasie ematologiche, ma anche nelle immunodeficienze congenite, nelle emoglobinopatie e in alcune malattie metaboliche e lisosomiali.
Nelle malattie lisosomiali, per esempio, le cellule derivate dal donatore possono raggiungere i tessuti e, nel sistema nervoso centrale, contribuire alla sostituzione della microglia patologica, fornendo localmente l'enzima carente. Il limite è però rilevante: occorre trovare un donatore compatibile e rimangono i rischi di rigetto e soprattutto di graft-versus-host disease(GVHD).
Da questi problemi nasce la terapia genica ex vivo.

2. Terapia genica ex vivo: correggere le cellule del paziente
L'idea fondamentale è semplice: invece di sostituire le cellule del paziente con quelle di un donatore, si prelevano le sue stesse cellule, le si corregge geneticamente in laboratorio e le si reinfonde.
Le cellule staminali ematopoietiche vengono raccolte, isolate e modificate mediante vettori virali — soprattutto lentivirali ovvero virus a RNA appartenenti alla famiglia dei retrovirus, caratterizzati da un lunghissimo periodo di incubazione e dalla capacità di integrare in modo permanente il proprio materiale genetico nel DNA della cellula ospite, oppure mediante tecniche di genome editing. Possono ricevere una copia funzionante del gene difettoso, vedere modificata l'espressione di un gene oppure essere corrette direttamente nella sequenza del DNA. Le cellule così ottenute costituiscono quindi un farmaco intrinsecamente personalizzato.
L'impiego di cellule autologhe elimina il problema della compatibilità immunologica e riduce drasticamente rigetto e GVHD.
I primi vettori retrovirali, tuttavia, insegnarono una lezione fondamentale. Nelle sperimentazioni per alcune immunodeficienze, in particolare SCID-X1, alcuni pazienti svilupparono leucemie perché il vettore si era integrato vicino all'oncogene LMO2, attivandolo: la cosiddetta oncogenesi inserzionale. Questo grave problema rallentò inizialmente l'intero settore ma portò allo sviluppo dei più sicuri vettori lentivirali moderni.
Da questa lunga fase sperimentale sono nate terapie per ADA-SCID, β-talassemia, anemia falciforme, leucodistrofia metacromatica e adrenoleucodistrofia cerebrale. Il principio può essere applicato anche ad altri tessuti rigenerabili. Un caso emblematico è l'epidermolisi bollosa, nella quale cellule staminali epidermiche prelevate dal paziente vengono geneticamente corrette, coltivate fino a formare lembi di epidermide e successivamente trapiantate. Questa strategia ha avuto un'ulteriore conferma nel 2025 con l'approvazione statunitense di Zevaskyn, costituito da fogli di cellule epidermiche autologhe geneticamente modificate per il trattamento delle ferite nell'epidermolisi bollosa distroficarecessiva.

3. Le CAR-T: terapia genica contro il cancro
Una seconda grande applicazione della modificazione genetica ex vivo riguarda l'oncologia.
Nelle CAR-T, non vengono modificate cellule staminali ma i linfociti T del paziente. Essi vengono prelevati, geneticamente modificati affinché esprimano un recettore artificiale capace di riconoscere un antigene tumorale, espansi in laboratorio e quindi reinfusi.
Si crea in questo modo un farmaco vivente e personalizzato: cellule del paziente “riprogrammate” per riconoscere il suo tumore.
Le CAR-T hanno modificato profondamente il trattamento di alcune leucemie, linfomi B e del mieloma multiplo;
rimane assai più complesso estenderne l'efficacia ai tumori solidi, nei quali entrano in gioco eterogeneità antigenica, microambiente immunosoppressivo e difficoltà di penetrazione delle cellule terapeutiche: questa forma di terapia genica è tuttavia diversa dalla correzione delle cellule staminali: il linfocita T è la cellula effettrice e la sua attività non è necessariamentepermanente.

4. CRISPR: non aggiungere un gene, ma riscriverlo
La vera rivoluzione successiva è il genome editing. Con CRISPR-Cas una molecola di RNA guida porta un enzima in una posizione predeterminata del genoma. Il DNA può essere tagliato e successivamente riparato dalla cellula, ottenendo inattivazione, sostituzione o correzione di sequenze genetiche. Il primo grande passaggio dalla

sperimentazione alla pratica clinica è stato Casgevy (exagamglogene autotemcel). Le cellule staminali ematopoietiche del paziente vengono modificate ex vivo mediante CRISPR-Cas9 inattivando un regolatore di BCL11A; viene così riattivata la produzione di emoglobina fetale. Nell'Unione Europea Casgevy è autorizzato per β-talassemia trasfusione-dipendente e anemia falciforme grave in pazienti dai 12 anni.)
È un cambiamento concettuale importante: non viene introdotta semplicemente una copia sana del gene malato; viene modificato il sistema di regolazione del genoma per produrre un effetto terapeutico.
Negli Stati Uniti, nel luglio 2026, l'indicazione di Casgevy è stata ulteriormente estesa ai bambini a partire dai 2 anni con anemia falciforme o β-talassemia trasfusione-dipendente: un segnale della progressiva anticipazione delle terapie genetiche verso età nelle quali è ancora possibile prevenire gran parte del danno d'organo.

5. Terapia genica in vivo
Non tutti gli organi permettono di prelevare cellule, correggerle e reimpiantarle. Nel muscolo, nel fegato, nella retina o nel sistema nervoso è spesso necessario portare direttamente il gene terapeutico dentro l'organismo.
Si utilizzano soprattutto vettori derivati da virus adeno-associati (AAV), ingegnerizzati per trasportare il gene terapeutico senza provocare la malattia virale originaria.
Sono nati così trattamenti per patologie molto diverse: Luxturna per una forma ereditaria di cecità, Zolgensma per l'atrofia muscolare spinale, terapie per l'emofilia A e B e altre malattie neurologiche o metaboliche.
Il principale problema è immunologico. Gli AAV e la proteina prodotta possono essere riconosciuti dal sistema immunitario, limitando efficacia, possibilità di ripetere la somministrazione e durata dell'effetto. Occorre inoltre sorvegliare tossicità d'organo e sicurezza a lungo termine.
Un progresso recentissimo riguarda l'udito. Nell'aprile 2026 la FDA ha approvato Otarmeni (lunsotogene parvec), prima terapia genica approvata per una sordità genetica associata a mutazioni bialleliche di OTOF. La terapia utilizza un sistema a doppio vettore AAV somministrato localmente nell'orecchio.
È particolarmente interessante perché mostra come la somministrazione locale possa trasformare organi prima difficilmente raggiungibili in nuovi bersagli della terapia genica.

6. Base editing, prime editing e la terapia costruita per un solo paziente
CRISPR classico produce generalmente una rottura del DNA a doppio filamento. Le generazioni successive cercano di ottenere correzioni ancora più precise.
Il base editing consente di modificare una singola “lettera” del DNA senza necessariamente provocare una rottura completa della doppia elica. Nel 2025 è stato compiuto un passo che probabilmente segna l'inizio di una nuova fase della medicina personalizzata.
Un neonato affetto da gravissima deficienza di carbamil-fosfato sintetasi 1 (CPS1), causata da una variante genetica estremamente rara, è stato trattato con una terapia di base editing progettata specificamente per la sua mutazione. L'editor genetico è stato trasportato agli epatociti mediante nanoparticelle lipidiche e somministrato in vivo. Il trattamento è quindi stato concepito sostanzialmente per un unico individuo.
È la medicina “N-of-1”: non più soltanto scegliere il farmaco migliore per il genotipo del paziente, ma arrivare a progettare un farmaco genetico per quella singola variante e, potenzialmente, per quella singola persona. La stessa FDA ha riconosciuto nel 2026 che queste terapie individualizzate pongono nuovi problemi scientifici e regolatori proprio perché il tradizionale modello di sperimentazione clinica è difficilmente applicabile.
Un passo ulteriore è il prime editing, una tecnologia capace di sostituire, inserire o eliminare brevi sequenze di DNA con grande precisione. Nel 2025-2026 è entrata per la prima volta nella sperimentazione sull'uomo: uno studio di fase 1/2 sta utilizzando cellule staminali CD34+ autologhe corrette mediante prime editing nella malattia granulomatosa cronica da deficit di p47phox. Si tratta ancora di terapia sperimentale, non di un trattamento approvato.
Il percorso può quindi essere schematicamente rappresentato così:
trapianto di cellule sane → aggiunta di un gene → cellule autologhe geneticamente modificate → CRISPR → base editing → prime editing → terapia genetica individuale “N-of-1”.

7. Il vero ostacolo potrebbe non essere più scientifico
Le cellule autologhe geneticamente modificate vengono classificate in Europa come Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP) e sono sottoposte a criteri di produzione, qualità, sicurezza e autorizzazione assimilabili a quelli dei medicinali. EMA distingue infatti tra medicinali di terapia genica, medicinali di terapia cellulare somatica e prodotti di ingegneria tissutale.
Ma un prodotto costituito dalle cellule di un singolo individuo non è identico a una compressa industriale. La standardizzazione dei lotti, le procedure GMP, la produzione dei vettori, gli studi clinici e il follow-up prolungato determinano costi enormi. Inoltre le malattie bersaglio sono frequentemente rarissime, per cui il costo dello sviluppo deve essere distribuito su poche decine o poche migliaia di pazienti.
Ne derivano prezzi che, come sottolinea il documento, possono raggiungere milioni di euro per singolo trattamento, difficili da sostenere anche per sistemi sanitari pubblici avanzati. Alcuni prodotti efficaci sono stati ritirati o non commercializzati perché economicamente poco remunerativi.
Il problema diventa ancora più evidente con le terapie N-of-1: come si può applicare il modello industriale tradizionale di “un farmaco – grandi sperimentazioni – grande mercato” a un farmaco progettato per una persona?
Ed emerge anche un problema etico correttamente evidenziato dalla ricercatrice Valentina Poletti: cellule prelevate da una persona, dopo la manipolazione genetica, assumono giuridicamente e commercialmente la natura di prodotto medicinale. Occorre quindi interrogarsi su proprietà delle risorse biologiche individuali, ruolo dell'industria, contributo della ricerca pubblica e diritto di accesso del paziente.

Conclusione
La terapia genica sta attraversando una trasformazione straordinariamente rapida. In circa trent'anni siamo passati dal

tentativo di introdurre una copia funzionante di un gene mediante retrovirus alla possibilità di modificare selettivamente singole basi del DNA e persino di costruire una terapia per la mutazione unica di un singolo bambino.

Ma la possibilità tecnica di curare una malattia non coincide automaticamente con la possibilità reale di offrire quella cura ai pazienti.

Affinchè le terapie avanzate possano raggiungere un numero crescente di persone sarà necessario rendere il quadro regolatorio più proporzionato alla loro particolare natura, senza diminuire le garanzie di sicurezza; trovare modelli economici che permettano la sostenibilità dei trattamenti; valorizzare maggiormente il ruolo della ricerca accademica e non profit; e affrontare apertamente la questione etica della trasformazione delle cellule del paziente in prodotto commerciale.

La sfida futura non consiste quindi soltanto nel perfezionare CRISPR, base editing o prime editing. Consiste nel creare un ecosistema capace di trasformare un successo di laboratorio in una cura concretamente disponibile.

La questione assume particolare importanza nelle malattie rare: considerate singolarmente sono infrequenti, ma nel loro insieme interessano centinaia di milioni di persone e la maggior parte rimane ancora priva di una terapia causale. Il futuro della medicina genetica dipenderà dunque dall'equilibrio fra quattro esigenze che non possono essere separate: innovazione scientifica, sicurezza, sostenibilità economica ed equità di accesso. È precisamente nel trovare questo equilibrio — attraverso il dialogo tra ricercatori, clinici, istituzioni, industria e associazioni dei pazienti — che si giocherà la possibilità di trasformare la rivoluzione genetica da straordinaria conquista tecnologica a reale progresso della medicina.

La medicina personalizzata tradizionale sceglie una terapia in funzione del paziente; la terapia autologa costruisce il farmaco con le cellule del paziente; la medicina N-of-1 arriva a progettare la modifica genetica per la specifica mutazione di quella singola persona: ciascuno di questi eccezionali balzi in avanti apre nuove prospettive ma crea inevitabilmente rilevanti problemi, non solo economici ma anche etici, dalla distribuzione delle "limitate risorse" ai criteri di equità nella scelta di chi curare e di come curarlo…

Riccardo De Gobbi e Giampaolo Collecchia

Bibliografia

Viola Antonella Aiuti Alessandro: La Rivoluzione della cura Einaudi Editore Torino 2026
Poletti Valentina: Terapie Geniche personalizzate: il futuro della medicina In Micromega n. 6- 2025