La cura che modifica il codice genetico

Primo tentativo di guarire un paziente intervenendo sulle cellule nel suo corpo

DIABETE, TEST VALIDI NEI TOPI

Cellule staminali geneticamente corrette sono riuscite a curare nel topo il diabete di tipo 1. Il successo dello studio di terapia genica, una prima mondiale, è frutto della ricerca del Centro Romeo ed Enrica Invernizzi dell'Università Statale di Milano. Gli animali diabetici sono stati trattati con un'infusione di staminali ematopoietiche geneticamente modificate per aumentare la sintesi di una proteina (PD-L1), carente nei pazienti diabetici. E in tutti i topi trattati le staminali corrette hanno normalizzato i livelli di glicemia. Il lavoro è pubblicato dslla rivista scientifica Science Translational Medicine.

UN REGISTRO PER ANGELMAN

La sindrome di Angelman è una malattia neurologica rara di origine genetica, che comporta ritardo cognitivo, problemi motori e assenza di linguaggio verbale. Per poter meglio avviare progetti di ricerca e assistenza ai malati in Italia, è nata l'idea di un registro nazionale, promosso dalla Associazione Angelman onlus e della Fondazione per la ricerca Ospedale maggiore (From) di Bergamo. Il database, che sarà attivato a febbraio 2018, richiederà la concreta partecipazione delle famiglie dei pazienti, e si vale della collaborazione con l'Erasmus Medical Center di Rotterdam, centro leader in Europa sulla patologia.

TUMORI RARI, RETE ITALIANA

Nasce la Rete nazionale dei Tumori rari, un cambiamento epocale per i pazienti colpiti da queste patologie. Potranno entrare nei "nodi" della rete e accedere ai migliori trattamenti nei centri con alta esperienza: in questo modo avranno in tempi ragionevoli una seconda diagnosi, perché la prima nel 40% dei casi si rivela inidonea, situazione che determina frequenti migrazioni regionali con un forte impatto economico sulle famiglie dei malati e sull'intero sistema sanitario. In Italia vivono 900mila persone con una diagnosi di tumore raro e 89mila sono i nuovi casi ogni anno, il 25% di tutte le neoplasie.

Assuntina Morresi

Sapremo fra tre mesi se una nuova tecnica di terapia genica provata per la prima volta su una persona malata è efficace, ma le notizie che circolano sanno di prudente ottimismo.
È accaduto negli Stati Uniti – a Oakland, in California – e si tratta, in sintesi, ancora di una procedura di *gene editing*, cioè della correzione microscopica del Dna. Ora però le forbici molecolari per il "taglia e cuci" non sono quelle dell'ormai famosa – e impronunciabile – Crispr-Cas9: stavolta rimandano infatti a un'espressione quasi altrettanto oscura, «nucleasi delle dita di zinco», che corrisponde a un sistema molecolare differente ma che adempie allo stesso scopo, e cioè modificare una regione del genoma responsabile di una patologia incurabile, agendo come un "bisturi molecolare".
Si tratta cioè di un tentativo di terapia genica, condotto per la prima volta – e questa è la novità – direttamente all'interno del corpo del paziente e non, come accaduto finora, in laboratorio, dove le cellule venivano prima modificate geneticamente in vitro e successivamente iniettate nei malati. In questo caso, cioè, gli elementi e le istruzioni per formare il "bisturi molecolare" vengono iniettati nel paziente. Ed è all'interno delle cellule del suo corpo che si formano le "dita di zinco" in grado di tagliare il Dna nel punto giusto, consentendo al nuovo gene di inserirsi. È come se gli scienziati avessero inserito nel corpo del paziente le componenti di un mini-robot chirurgo, insieme alle istruzioni per l'assemblaggio da parte dalle cellule e l'intervento poi sul loro Dna.
Il caso di cui si è data notizia ieri è quello di un americano di 44 anni affetto da una malattia metabolica rara (la Sindrome di Hunter, meno di 10mila pazienti in tutto il mondo). A Brian Madeux, il paziente sottoposto all'esperimento, manca un enzima necessario per metabolizzare alcuni carboidrati, che quindi si accumulano nelle cellule causando danni all'intero organismo, e spesso portando a una morte precoce. Madeux finora si è dovuto sottoporre a 26 interventi chirurgici e a infusioni settimanali dell'enzima mancante, con costi esorbitanti (si parla di cifre dai 100mila ai 400mila dollari l'anno). Se l'esperimento si dimostrerà efficace, il Dna di Madeux sarà corretto in modo permanente, e consentirà la produzione dell'enzima necessario.
Va chiarito che questo tipo di modifica non è ereditario ma riguarda solo la persona su cui si è intervenuti: si tratta di interventi su persone già nate, e che dunque hanno già sviluppato malattie incurabili.
Pur essendo un esperimento approvato secondo le procedure previste dal sistema sanitario americano, e che quindi sicuramente ha dato ottimi risultati nei precedenti esperimenti in laboratorio e sugli animali, sussistono ancora margini di rischio importanti, proprio per il fatto che le modifiche genomiche introdotte sono permanenti: non c'è modo di tornare indietro, cioè, non solo nella mutazione voluta ma anche nelle eventuali modifiche involontarie che possono verificarsi in modo imprevedibile. Ed è questo l'aspetto più rischioso che, tra l'altro, non consente di trasferire questa stessa tecnica agli embrioni umani: nessuno a oggi è in grado di prevedere cosa accadrebbe a un embrione geneticamente modificato con la stessa procedura.
Il problema va oltre il particolare tipo di "bisturi molecolare" utilizzato, ed è stato esaminato anche dal nostro Comitato nazionale per la bioetica in un parere del 23 febbraio – «L'editing genetico e la tecnica Crispr-Cas9: considerazioni etiche» – che ha affrontato il tema anche da un punto di vista più generale.
E' infatti evidente che una manipolazione genetica in un organismo agli inizi del suo sviluppo, come un embrione umano, è un intervento radicalmente differente dalla stessa procedura effettuata su un organismo già sviluppato, come una persona adulta, in particolare, ma non solo, rispetto alle modifiche non volute: un embrione umano di due o tre giorni ha davanti a sé un lungo processo di crescita e sviluppo, di enorme complessità, incomparabilmente superiori a quanto avviene all'interno di un organismo già completamente sviluppato. Possiamo solo lontanamente immaginare cosa significhi questo in termini di conseguenze per la persona che potrebbe nascere da un embrione a cui è stato modificato il Dna nei primissimi giorni di esistenza.
Intanto, nell'attesa di conoscere gli esiti dell'intervento pionieristico, Brian Madeux spera, per sé e per gli altri nelle sue condizioni "Voglio assumermi questo rischio. Spero che aiuterà me e altre persone", ha detto, e noi speriamo con lui.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

La tecnica

In un ospedale californiano si sperimentano su un 44enne affetto da una rara malattia del fegato le «dita di zinco» capaci di agire direttamente sull'anomalìa alla base del male

Brian Madeux nell'ospedale californiano di Oakland con la fidanzata Marcie Humphrey *(Ansa)*

IL GENETISTA

Dallapiccola: una svolta da verificare

Una tecnica che «se funzionasse, si rivelerebbe rivoluzionaria, ma va detto che esiste anche un non marginale rischio di errori», osserva il genetista Bruno Dallapiccola, direttore scientifico dell'Ospedale Bambino Gesù di Roma. Che però aggiunge: «Un annuncio va fatto quando si dispone di risultati acquisiti, validati e pubblicati su riviste scientifiche, ma in questo caso si tratta di una sperimentazione appena avviata e i cui risultati si conosceranno fra 3 mesi». Infatti, «non vengono meno le perplessità legate ad una tecnologie che può comunque indurre effetti indesiderati. Il punto è che sappiamo che questa sorta di "forbici biologiche" di cui la tecnica si avvale per "tagliare" il Dna possono, in realtà, creare delle mutazioni anche in altre parti del genoma; non sono, cioè, forbici di "alta precisione"». Una prudenza condivisa dal genetista Giuseppe Novelli, ora rettore dell'Università di Roma Tor Vergata: «Sarei stato più cauto, considerando che si tratta di un unico paziente». «Ho avuto modo di visionare il protocollo americano: si tratta di un tentativo di terapia genica *ex vivo*, in cui la correzione viene fatta direttamente sulle cellule del fegato attraverso un adenovirus vettore. Il protocollo SB913 è autorizzato dalle autorità americane». C'è molta speranza fra i ricercatori, ma anche qualche critica. «Certo non fa bene alla scienza parlare prima di mostrare tutti i dati: servono per poter fare una valutazione clinica», dice l'esperto. «Ora non resta che aspettare per vedere se il tentativo di correzione è riuscito; ricordiamo che queste correzioni del Dna sono state già realizzate negli animali».

© RIPRODUZIONE RISERVATA

L'esperta. Pasinelli: passo importante che fa progredire la terapia genica

Enrico Negrotti

«Un passo importante per il progresso della terapia genica e un ulteriore allargamento dell'impatto di questi studi a un numero sempre maggiore di patologie, non solo rare». È il parere di Francesca Pasinelli, direttore generale di Fondazione Telethon, a proposito dell'intervento sul Dna del paziente eseguito negli Stati Uniti. «È importante ricordare che anche questi studi di trasferimento genico di ultima generazione stanno capitalizzando sul patrimonio di conoscenza affinato nel corso degli ultimi vent'anni grazie alle terapie geniche sviluppate, per una buona parte in Italia, contro patologie molto rare». Infatti Tigem di Napoli e San Raffaele-Tiget di Milano sono due istituti all'avanguardia in questo campo, entrambi sostenuti da Fondazione Telethon.

Che cosa rappresenta per la terapia genica questo protocollo eseguito negli Stati Uniti?

Questo approccio è studiato per garantire alti livelli di espressione dell'enzima mancante nelle cellule del fegato delle persone con mucopolisaccaridosi di tipo II (o sindrome di Hunter) e permettere che l'informazione genetica così "integrata" non sia persa nel caso che queste cellule inizino a dividersi a causa di un eventuale danno epatico. È presto per poter trarre delle conclusioni su efficacia e sicurezza di questa terapia altamente innovativa e alla prima applicazione sull'uomo. In prospettiva, è un passo importante per il progresso della terapia genica.

A che punto sono gli studi "targati" Telethon?

Il successo più concreto è la terapia sviluppata dall'Istituto San Raffaele-Tiget di Milano per la Ada-Scid, una rara e grave immunodeficienza, che è diventato un farmaco autorizzato dall'Ente regolatorio europeo (Ema) con il nome di Strimvelis: ora può essere somministrato ai pazienti non più in regime di ricerca, ma assistenziale. Al Tiget sono stati completati gli studi clinici per altre due malattie e sta partendo la richiesta di autorizzazione all'Ema: leucodistrofia metacromatica (grave malattia metabolica con compromissione del sistema nervoso centrale e periferico) e sindrome di Wiskott-Aldrich (un'altra immunodeficienza). In fase di sperimentazione clinica è la beta talassemia (già trattati alcuni pazienti ma possiamo ancora dire se funziona), mentre i test sulla mucopolisaccaridosi di tipo I partiranno nel primo trimestre 2018. In fase preclinica, invece, gli studi per l'emofilia.

E invece al Tigem di Napoli?

Si sta avviando la sperimentazione clinica sulla mucopolisaccaridosi di tipo VI: è stato trattato il primo paziente in uno studio clinico con una terapia *in vivo*. Il gene viene veicolato attraverso un'iniezione diretta sul paziente, mentre a Milano si usano terapie *ex vivo* (cioè fuori dal paziente): le cellule prelevate al paziente vengono ingegnerizzate in laboratorio e poi reinfuse. Inoltre a Napoli si usa un virus adenoassociato, a Milano un lentivirus, cioè derivato dall'Hiv modificato per essere innocuo. Il Tigem è anche molto attivo su alcune patologie oculari: sono avviati studi preclinici sulla malattia di Usher e il lavoro intenso svolto negli anni sull'amaurosi congenita di Leber ha portato all'approvazione di un farmaco negli Stati Uniti, che arriverà anche in Europa.

> Il direttore generale di Fondazione Telethon: arrivano a maturazione percorsi di ricerca seguiti negli ultimi vent'anni anche in Italia

Si possono ritenere superati i problemi degli avvii della terapia genica?

La terapia genica aveva sofferto un poco di un eccesso di aspettative alla fine degli anni Ottanta, cui era seguita la convinzione che ci sarebbero stati risultati in tempo brevissimo. Quindi alle prime difficoltà a fronte di tanto entusiasmo era corrisposta altrettanta disillusione. Credo che debba essere ascritto a merito di Fondazione Telethon il fatto di avere continuato a investire, in silenzio: il nostro obiettivo non è finanziare ricerca, ma rendere disponibili cure per i malati. Adesso non si discute più che la terapia genica sia un'opzione, quanto che possa essere allargata a tutti.

È possibile far fronte ai costi delle terapie?

I costi derivano dal fatto che le cellule dei pazienti hanno bisogno di essere manipolate in ambienti particolari. Ottimizzando i processi di produzione, quando le terapie diventano una realtà, si ridurranno anche i costi. Però un paziente con Ada-Scid veniva trattato con una somministrazione a vita, di un enzima, il cui costo in due anni ripaga la terapia genica. E non si possono dimenticare i costi sociali: per un paziente cronico devo calcolare anche il peso per la famiglia, la perdita di lavoro, l'assistenza domiciliare, le pensioni integrative. Ed è ben difficile interrogarsi sul costo di una vita da salvare.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

VkVSlyMjVm9sb0Vhc3lSZWFkZXJfQ2VpIyMjNzFlMmJhZmItNTJiOC00MjdlLWJkNjEtZWNiYjYxZDA4N2JhIyMjMjAxNy0xMS0xN1QxMDoxMjo1MCMjI1ZFUg==