



**MASSIMA
SICUREZZA.**
Tecniche della
start-up MolMed,
in abbigliamento
sterile, mostrano
una sacca con
i vettori
della terapia
genica "TK".

Roberto Cascaia/Contrasto



Quei geni che curano

Con pezzi di Dna usati come fossero farmaci, la terapia genica è vicina a diventare realtà. Grazie anche a molte ricerche made in Italy.

Dopo che per anni la terapia genica è stata il simbolo stesso della medicina del futuro, l'idea di curare le malattie usando pezzi di Dna come se fossero medicine è ormai prossima a realizzarsi. Sono infatti sempre più numerosi gli studi che testimoniano che la tecnica funziona e, soprattutto, che può unire la sicurezza all'efficacia. Alcuni farmaci, poi, sono già quasi pronti, e altri ne arriveranno presto. E sebbene all'inizio la terapia genica avesse come obiettivo principalmente le malattie genetiche - quelle determinate da geni difettosi, da sostituire con copie sane - sta oggi rivelando le sue potenzialità anche per patologie molto più comuni, come l'infarto, il morbo di Parkinson, l'Alzheimer e i tumori.

PROSPETTIVE NUOVE. È però nel campo delle malattie rare, per le quali spesso non esiste cura, che l'approccio può davvero fare la differenza. La terapia genica ha già dato la prospettiva di una vita normale a bambini condannati a un'esistenza breve e dolorosa, ha restituito la vista ai ciechi, ha permesso ai "bambini bolla", colpiti dall'Ada-Scid che azzera ►

La terapia genica potrà offrire la cura a molte malattie rare, ma anche a patologie come infarto e tumori

le difese immunitarie, di uscire dalle loro camere sterili, per affrontare il mondo come se la malattia non ci fosse mai stata. E tutto questo grazie al contributo fondamentale dei ricercatori italiani, che hanno mantenuto i nervi saldi anche quando, all'inizio degli anni Duemila, in molti hanno invece gettato la spugna, delusi e scoraggiati per i gravissimi effetti collaterali che si erano verificati nel corso di alcune sperimentazioni.

PRIMI SUCCESSI. La terapia genica consiste nell'introdurre nelle cellule del paziente un gene che permette di curarlo. A

questo scopo, il Dna terapeutico è inserito in un vettore (un virus reso innocuo), capace di veicolare il prezioso carico nelle cellule bersaglio (vedi schema).

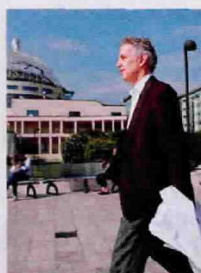
Il primo successo è del 1990, quando gli statunitensi French Anderson e Michael Blaise curarono così una bambina malata di Ada-Scid. Dietro quel risultato c'erano però già allora i dati italiani e, in particolare, quelli di Claudio Bordignon, che aveva trascorso alcuni anni negli Usa, e che poi era tornato a Milano, all'Istituto San Raffaele. La procedura consisteva nel correggere il Dna dei linfociti T della bambina, «ma funzionò parzialmente»

racconta Bordignon, che oggi è amministratore delegato della start-up Mol-Med «perché quando le cellule corrette esauriscono il loro ciclo vitale sparisce anche l'effetto terapeutico».

Per rendere permanente il beneficio, il ricercatore pensò quindi di modificare cellule destinate a durare per sempre. Di mirare, cioè, la terapia genica sulle staminali del midollo osseo, quel serbatoio inesauribile dal quale originano tutti gli elementi del sangue. «Riuscimmo così a guarire i primi due pazienti dall'Ada-Scid e pubblicammo il risultato su *Science*» ricorda Bordignon. «Era il 1995; la tecnica usata allora è ancora quella che la GlaxoSmithKline sta sviluppando, per portarla a livello commerciale».

LE PROMESSE DELUSE. L'entusiasmo per i primi risultati spinse molti labo- ➤

I TRE ITALIANI AL TOP



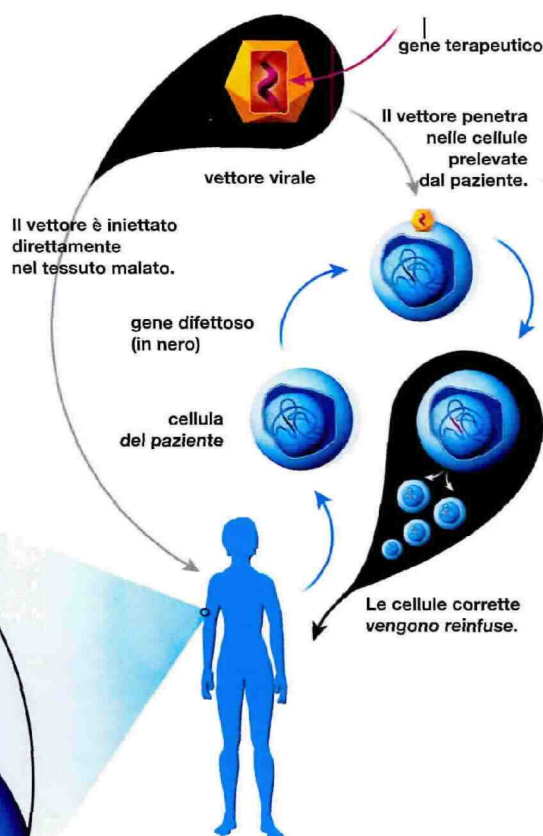
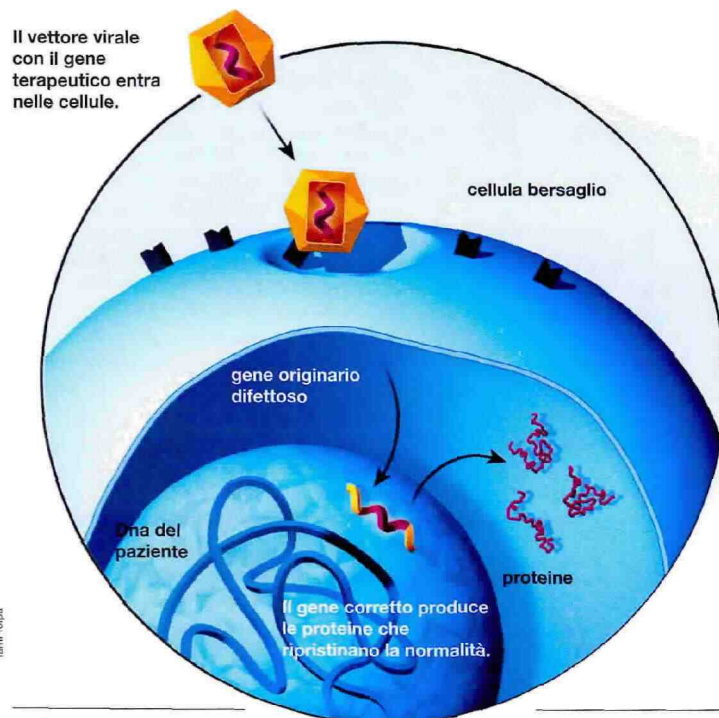
Luigi Naldini



Claudio Bordignon



Alberto Auricchio



I VIRUS CHE CURANO.

A sinistra: il vettore virale, con il gene terapeutico, penetra nelle cellule. Il gene si attiva e produce le proteine che ripristinano la normalità. Sopra: il vettore può essere iniettato direttamente nel tessuto da curare, oppure in cellule prelevate dal paziente e poi reinfuse.



La variante che va dritta al cuore

RIGENERAZIONE. Se è danneggiato da infarti o altre malattie, il cuore non può rigenerare. Ripararlo ed evitare che si formino cicatrici è anche un obiettivo della terapia genica. All'International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology (Icgeb) di Trieste si studia come convogliare nelle cellule cardiache pezzetti di Rna (molecola simile al Dna) per riattivare quel meccanismo proliferativo che durante la vita fetale fa crescere l'organo, ma che si blocca alla nascita. «I microRna regolano la produzione di altre proteine» spiega Mauro Giacca, direttore dell'Icgeb. «Ne abbiamo individuati una quarantina capaci di stimolare la proliferazione e stiamo iniziando a sperimentarli sui maiali». Ai maiali è invece già arrivato un gruppo statunitense, che a febbraio ha pubblicato su *Science Translational Medicine* i risultati di una terapia basata sulla somministrazione del gene della ciclina A. L'intervento, conseguente a un infarto simulato, ha ridotto la formazione di cicatrici che segue il tilt delle coronarie e ha stimolato la rigenerazione.



DENTRO IL LABORATORIO. Un congelatore al Tiget-San Raffaele, con materiale per la manipolazione delle cellule, e due ricercatrici.

Due gravi incidenti fermarono gli studi, ma l'Italia ha continuato a fare ricerca in sicurezza

ratori a intraprendere quella strada, ma dopo pochi anni due gravissimi incidenti cambiarono tutto. Nell'autunno del 1999, il giovane Jessie Gelsinger morì nel corso di una sperimentazione all'Università della Pennsylvania, per una violentissima reazione immunitaria nei confronti del vettore che avrebbe dovuto curarlo. Nel 2002, a Parigi, alcuni bambini si ammalarono di leucemia in seguito a una terapia genica. «La morte di Gelsinger destò scalpore perché la sperimentazione non era stata condotta in modo corretto» ricorda Bordignon. «Quel rischio infatti era già emerso negli studi sugli animali, ma era stato ignorato».

In Francia, invece, fu diverso, come spiega Luigi Naldini, direttore dell'Istituto San Raffaele Telethon per la terapia genica (Tiget): «Il vettore usato per veicolare il Dna terapeutico era un retrovirus, ovvero un virus programmato per inserirsi nel Dna delle cellule bersaglio. L'inserzione attivò alcuni geni responsabili della proliferazione tumorale. Fu una doccia fredda, perché si pensava che quel rischio fosse molto remoto. Invece per una sfortunata combinazione di fattori, riguardò il 30% dei pazienti».

UN NUOVO INIZIO. I contraccolpi non tardarono ad arrivare: le aziende smisero di investire nel settore, e furono imposte regole nuove e più severe per le sperimentazioni sull'uomo. Molti ricercatori lasciarono il campo, e i pochi che proseguirono si resero conto che era necessario fare un passo indietro e abbandonare per un po' i test sui pazienti, per mettere a punto metodi più sicuri. «Io lavoravo da qualche anno negli Stati Uniti, dove

avevo sviluppato i vettori lentivirali che, derivati dal virus dell'Aids privato delle parti che lo rendono pericoloso, erano più efficienti e sicuri di quelli che avevano originato i problemi. Ero pronto a partire con i test su pazienti, ma mi fermi» ricorda Naldini. «Servivano nuove verifiche sulla sicurezza. Inoltre, negli Usa non c'era più nessuno disposto a finanziarci. Tornai in Italia, e ho potuto proseguire le ricerche grazie ai fondi Telethon. La charity ci ha permesso di fare qui ciò che con l'industria farmaceutica era diventato impossibile».

LA STRADA GIUSTA. Ma la ricerca di vettori più sicuri proseguiva anche su altre strade. E il primo segnale che il nuovo corso stava portando a una svolta è tutto in un video del 2009, in cui un bambino cammina sicuro seguendo un percorso tracciato sul pavimento. Quel bambino, infatti, era quasi cieco fino a poche settimane prima. La terapia genica che gli ha permesso di sconfiggere l'amaurosi ▶



ATTIVITÀ QUOTIDIANE. Ricercatrici all'opera sotto le cappe che permettono di mantenere sterili le colture di cellule. Sopra, una fase del lavoro.

Iniziano ad arrivare le autorizzazioni al commercio per i farmaci, che però all'inizio saranno molto costosi

di Leber, una rara malattia genetica che provoca la degenerazione della retina, si era basata sui virus adenoassociati, che, innocui per l'uomo, non si integrano nel Dna delle cellule bersaglio. «Sono vettori sicuri, ma non vanno sempre bene» spiega Alberto Auricchio, ricercatore dell'Istituto Telethon di genetica medica (Tigem) di Napoli, fra gli autori dello studio. «Per esempio, non funzionano su cellule che si dividono, come le staminali, e possono trasportare solo geni piccoli. Per noi però erano perfetti. Lo studio, pubblicato su *Lancet*, aveva coinvolto 12 pazienti fra gli 8 e i 44 anni, dando buoni risultati soprattutto sui più giovani. Da allora ne abbiamo trattati altri e ora stiamo sperimentando la tecnica anche su altre malattie della retina, fra cui la degenerazione maculare senile».

DUE PASSI DA GIGANTE. Negli anni seguenti, giunsero anche i primi successi dei vettori lentivirali. Ma il risultato che ha fatto il giro del mondo è del Tiget, ed è stato pubblicato su *Science*. L'11 luglio 2013, Luigi Naldini e il suo gruppo

annunciano di aver curato tre bambini che nell'arco di breve tempo avrebbero altrimenti sviluppato la leucodistrofia metacromatica (una rara malattia genetica neurodegenerativa) e altri tre affetti dalla sindrome di Wiskott-Aldrich, che colpisce le cellule del sangue. In entrambi i casi, i lentivirus con i geni terapeutici sono stati introdotti nelle staminali del midollo osseo. Nei malati di Wiskott-Aldrich, le cellule corrette hanno potuto subito iniziare a sostituire quelle del sangue malate. La sfida era invece più complessa per la leucodistrofia, che colpisce anche i neuroni e altri elementi che non derivano dal midollo. «Le staminali corrette hanno raggiunto il cervello e lì hanno rilasciato la proteina utile, che ha iniziato a svolgere la sua azione. Parte di questa è stata poi "raccolta" dai neuroni circostanti, correggendone il difetto» spiega Naldini.

Per la terapia genica è un salto di qualità, perché significa che, con vettori molto efficienti, è possibile correggere anche cellule difficili da raggiungere, come appunto quelle del cervello. «Stiamo trat-

tando altri bambini» conclude Naldini «e stiamo anche lavorando per rendere i vettori sempre più sicuri. A breve, poi, inizieremo i test sulla beta talassemia e per la mucopolisaccaridosi di tipo 1».

FARMACI IN VISTA. Intanto, pochi mesi fa, la GlaxoSmithKline ha deciso di avviare lo sviluppo commerciale delle terapie per la leucodistrofia metacromatica e per la sindrome di Wiskott-Aldrich. Ma probabilmente, non saranno queste le prime terapie geniche a diventare disponibili per i malati.

Il farmaco Glybera, per curare il deficit della lipoproteina lipasi, è stato approvato dall'autorità regolatoria europea nel 2012 e sarà commercializzato dalla Chiesi di Parma, forse già quest'anno. Mentre alla fine di marzo è iniziata la procedura di valutazione della terapia "TK", messa a punto dalla MolMed, la start-up di Claudio Bordignon, per le leucemie acute ad alto rischio. «Introduciamo nei linfociti T un gene che ci permette di spegnere sul nascere l'eventuale reazione di rigetto, che può verificarsi dopo un trapianto di midollo, se il donatore, come accade spesso, non è del tutto compatibile» spiega Bordignon. «Oggi questi trapianti hanno una mortalità del 50%, che con la nostra tecnica scende al 14%». **F**

Margherita Fronte