

# Dna

## Approvato in Europa per una malattia rara

### ad uso ospedaliero mentre Telethon

### ha già curato varie altre patologie. Le prospettive



Flash

#### L'infertilità

##### UNO ZUCCHERO CURA L'OVAIO POLICISTICO

La buona salute dell'ovaio dipenderebbe in parte da uno zucchero che oltre ad essere introdotto con la dieta viene sintetizzato dall'organismo. Il suo nome è mio-inositolo. «Diversi studi hanno dimostrato che il 50% delle donne con ovaio policistico, patologia che porta infertilità, assumendo mio-inositolo, torna ad ovulare dopo un mese, l'88% dopo 3 mesi e una paziente su due può avere una gravidanza» ha detto il ginecologo Vittorio Unfer nel corso di un incontro a Roma della Società fitoterapia e integratori in ostetricia e ginecologia. Il mio-inositolo inoltre dimezza il rischio di sviluppare insulino-resistenza (mp. s.)

#### Lo studio

##### UN TEST PER TROVARE I MALATI CON A-T

Una mutazione genetica può predisporre allo sviluppo di infezioni e tumori. Un gruppo di ricercatori (Istituto Regina Elena, Sapienza, Cnr) ha messo a punto un test diagnostico per individuare gli affetti e i portatori sani di Atassia teleangectasia (A-T), per permettere fin da piccoli terapie e prevenzione. Il test, non invasivo, economico e veloce, è stato applicato per la prima volta su un gruppo di malate con carcinoma alla mammella dimostrando che l'8 per cento di chi aveva sviluppato il tumore in più giovane età era portatrice sana di A-T, condizione che rende questi individui più sensibili alle radiazioni ionizzanti, come RX e raggi gamma, e con una maggiore propensione ad ammalarsi di diabete e psoriasi, nonché incidenza quattro volte maggiore di tumori, in particolare alla mammella. Lo studio, che ha avuto il sostegno di Airc, è stato pubblicato sul numero di marzo di *Journal of Clinical Investigation*

© RIPRODUZIONE RISERVATA

## COME FUNZIONA LA TERAPIA GENICA

I primi studi risalgono alla fine degli anni Ottanta; sono serviti più di vent'anni di lavoro per mettere a punto il primo farmaco approvato da poco dalla UE

### 1. DNA MODIFICATO

Il gene umano utile alla terapia viene inserito all'interno del Dna virale

### 2. IL VETTORE: UN VIRUS

Il Dna modificato viene inserito in particelle di virus che hanno la capacità di infettare le cellule umane però senza pericolo per i pazienti

### 3. INGRESSO NELLA CELLULA

Il virus si inietta in vivo nel tessuto da curare, poi entra nelle cellule attraversando la membrana cellulare

### 4. INGRESSO NEL NUCLEO

L'involucro del virus viene distrutto dagli enzimi cellulari. Il Dna virale si libera ed è trasportato nel nucleo cellulare

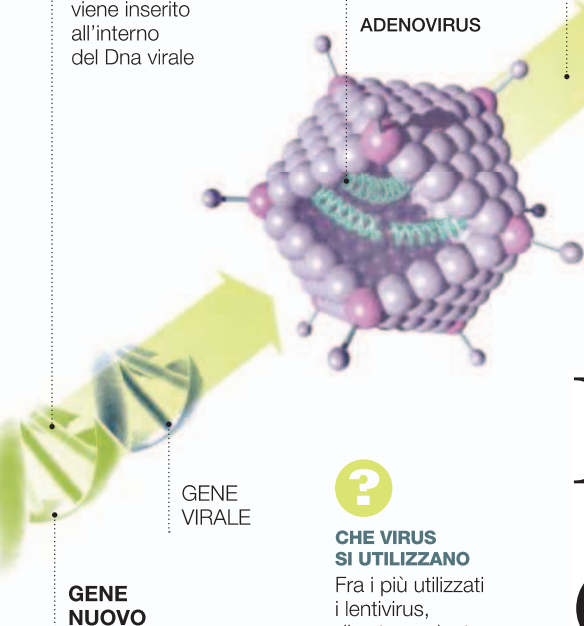
### 5. INSERIMENTO DEL GENE

Il Dna virale modificato si inserisce nel Dna della cellula. Il gene terapeutico comincia a funzionare come un qualsiasi altro gene

#### QUANDO SI APPLICA

Al momento vi sono terapie geniche per:

- immunodeficienze
- emofilia
- talassemia beta
- amaurosi di Leber (forma di cecità)
- leucodistrofia metacromatica (forma di degenerazione neurologica)



#### CHE VIRUS SI UTILIZZANO

Fra i più utilizzati i lentivirus, di estrema lentezza nei processi replicativi e i virus adeno-associati, virus difettivi che necessitano di aiuto per replicarsi

DAL NOSTRO INVIATO  
ELENA DUSI

# S

RIVA DEL GARDA coperta, promesse miracolistiche, attese. E poi fallimenti, delusione, ripensamenti. Per arrivare, alla fine dell'anno scorso, alla prima approvazione di un trattamento da parte della Commissione Europea. È la storia della terapia genica: 25 anni sulle montagne russe e un esempio di come nasce una nuova cura in medicina. «I primi studi risalgono agli anni '80», spiega Luigi Naldini, direttore dell'Istituto Telethon — San Raffaele per la terapia genica (Tiget) di Milano

**Dalle sconfitte alle conferme. Adesso anche le multinazionali sono interessate allo sviluppo. In cantiere otto diversi preparati**

e pioniere del trattamento. «Le premesse teoriche erano semplici. Le malattie causate dal difetto di un gene potevano essere corrette inserendo nelle cellule una nuova copia funzionante del gene, sfruttando virus ingegnerizzati. Le prime aspettative però si sono rivelate irrealistiche. Sono serviti più di vent'anni di lavoro con tanti momenti di frustrazione».

Il primo farmaco al mondo (a eccezione della Cina) è stato approvato il 2 novembre 2012. Si chiama Glybera e serve a curare una malattia rara che impedisce di digerire i grassi (deficienza da lipoproteina lipasi). Messo

in commercio dalla UniQure di Amsterdam, il trattamento costa 1,2 milioni di euro e può essere somministrato in ospedali specializzati. Nel frattempo, sempre con la terapia genica, il Tiget ha trattato con successo 13 pazienti con l'Ada-Scid (l'immunodeficienza che colpisce i cosiddetti "bambini bolla", costretti a vivere in ambienti sterili). Gli ex malati provenivano da dieci paesi, fra cui Canada e Usa. Al Tiget è stata applicata la terapia genica a 8 pazienti con leucodistrofia metacromatica (colpisce cervello e nervi) e 5 con sindrome di Wiskott-Aldrich (immunodeficienza). Al laboratorio Telethon di Napoli (Tigem) sono stati trattati 5 pazienti con l'amaurosi di Leber (cecità).

I primi pazienti con Ada-Scid sono arrivati a Milano con le loro speranze di guarigione nel 2000. Da allora, dopo il trattamento, tutti i sintomi della malattia sono scomparsi. «Alla fine del 2008 — racconta Francesca Pasinelli, direttrice generale di Telethon — avevamo concluso le sperimentazioni sui pazienti. I dati erano stati pubblicati e i risultati erano buoni. Ma ci voleva qualcuno capace di produrre e distribuire la terapia, e noi non siamo un'industria farmaceutica». È la montagna a questo punto ad andare da Maometto. Nel 2009 la Glaxo Smith Klein chiede a Telethon-San Raffaele la cessione della licenza per la terapia genica contro l'Ada-Scid, oltre al diritto di prelazione per il trattamento di altre sei malattie con risultati promettenti. «Ora la terapia

genica viene usata contro malattierare, e non è molto redditizia. Ma potenzialmente può essere estesa a molte patologie», spiega Pasinelli.

Il meccanismo è sempre simile: il gene difettoso viene individuato. Una copia del gene sano viene messa a punto in laboratorio e inserita nel genoma di un virus usato come "vettore". Il metodo sfrutta la capacità del virus di penetrare nel nucleo delle cellule, infettarle e depositarvi il proprio Dna, "consegnando" nelle cellule malate una copia del gene sano. Il virus può essere somministrato in provetta per infettare le cellule staminali prelevate dal paziente che saranno poi reinfuse nel paziente. O può essere iniettato nel tessuto da riparare. «In ogni caso — spiega Lucia Monaco, direttrice scientifica di Telethon — bisogna superare le barriere dell'evoluzione. Le cellule, nel corso della storia, hanno dovuto imparare a proteggersi dall'ingresso incontrollato dei virus».

Non hanno tutti i torti, le cellule, a cercare di difendersi. Nel 1999 Jesse Gelsinger, un ragazzo di 18 anni, viene trattato in un trial dell'università della Pennsylvania con la dose più massiccia di adenovirus mai usata fino ad allora e muore per una reazione allergica. Negli Usa le sperimentazioni si fermano. Nel 2002 a Parigi un bambino con la X-Scid (immunodeficienza simile all'Ada-Scid) trattato con retrovirus si ammala di leucemia, seguito da altri tre negli anni succes-

sivi. Nuova doccia fredda, e anche l'Europa ferma i test. Fa eccezione Milano, dove il Tiget continua le sperimentazioni sull'Ada-Scid senza effetti avversi. Il sospetto è che il retrovirus usato come vettore in Francia si inserisca nel Dna vicino a un gene promotore del cancro». «Era chiaramente necessario — spiega Naldini — rivedere il problema dei vettori. Per sopravvivere, la terapia genica doveva trovare virus più efficienti e sicuri».

Al Salk Institute di La Jolla, nel frattempo, Naldini aveva ingegnerizzato un nuovo tipo di vettore: l'Hiv, un lentivirus. «Erano i primi anni '90 e l'Aids faceva paura. Ma una volta privato del 90% del suo Dna, sembrava molto adatto grazie alla sua elevata capacità di infettare le cellule e il basso rischio di scatenare un tumore». Gli adenovirus che avevano ucciso Gelsinger vennero sostituiti con i virus adeno-associati, più semplici e innocui.

Il via libera dalle autorità europee di controllo sui farmaci è previsto nel 2014 per l'Ada-Scid e uno o due anni più tardi per due delle altre sei malattie sviluppate con Glaxo. Un accordo simile ha coinvolto Telethon e la multinazionale biotech Shire per la cura di un gruppo di malattie neurodegenerative causate dall'accumulo di tossine che sono state studiate da Andrea Ballabio, direttore del Tiget. «La terapia genica — commenta Naldini — non è un caso isolato. Gli anticorpi monoclonali hanno impiegato vent'anni a entrare in clinica. Le cellule staminali oggi sono nella fase in cui la terapia genica era dieci anni fa».

# Ecco la terapia genica ok al primo farmaco con il virus "postino"

**1,2 milioni**

di euro è il costo del trattamento con Glybera, il primo farmaco approvato in Europa

INFOGRAFICA PAULA SIMONETTI

© RIPRODUZIONE RISERVATA