

MALATTIE RARE

Terapia genica, nuove speranze

di **Lucio Luzzatto**

L' emofilia e la fibrosi cistica (FC) sono due gravi malattie genetiche. Nell'emofilia, che affligge praticamente solo maschi perché il gene mutato è sul cromosoma X, è carente o manca del tutto una proteina essenziale per la coagulazione del sangue. Questo comporta il rischio, in seguito a traumi anche banali, di emorragia, ad esempio nelle articolazioni, con conseguenze invalidanti; e addirittura di emorragia mortale se il trauma è più grave. La FC affligge invece sia maschi sia femmine, causando soprattutto infezioni respiratorie, ma anche disturbi della secrezione pancreatico e perciò della funzione intestinale. Occorre spesso ricoverare in ospedale i bambini affetti, che devono essere protetti continuamente con antibiotici e altri medicamenti. I libri di testo dicono che la maggioranza dei pazienti non arriva a 30 anni; ma oggi la situazione è migliorata anche grazie a interventi quasi eroici come il trapianto dei polmoni. Finora queste due malattie non avevano molto in comune; ma negli ultimi mesi per entrambe sono venute a frutto terapie innovative sul piano concettuale e tecnologico, e tali da poter cambiare radicalmente la vita dei pazienti.

Riguardo all'emofilia, occorre dire anzitutto che parliamo qui della cosiddetta emofilia B (più rara dell'emofilia A): la proteina carente si chiama fattore 9. La natura ci concede normalmente una quantità di fattore 9, prodotto dal fegato, molto superiore al

minimo indispensabile: tanto che solo i pazienti con mutazioni del rispettivo gene che hanno meno dell'1% di fattore 9 vanno considerati affetti da emofilia grave. Quando ero studente, a un emofilico grave si somministrava plasma umano o suoi derivati solo se il paziente aveva un'emorragia o se occorreva un intervento chirurgico; oggi in un emofilico grave si vogliono prevenire le emorragie, e per farlo occorre un'infu-

sione endovenosa di fattore 9 a giorni alterni a vita. Da tempo si è pensato che si potesse curare l'emofilia introducendo nel paziente il gene normale: e dopo anni di perseveranza Amit Nathwani, un medico trasfusioneista inglese nato in Uganda da genitori indiani (che anni fa iniziò a fare l'ematolo-

go con me al Hammersmith Hospital), ci è riuscito. Il gruppo internazionale capeggiato da Nathwani ha usato un piccolo virus chiamato AAV, previamente reso innocuo, per veicolare il gene e, a differenza che in altri metodi di terapia genica, non è stata effettuata alcuna manipolazione di cellule del paziente in vitro. Il virus veicolo, o vettore, è stato semplicemente iniettato in vena, è giunto al fegato, è penetrato nelle cellule del fegato, e all'interno di queste ha cominciato a dettare la produzione di fattore 9 normale, in quantità sufficiente a fare di-

ventare lieve un'emofilia grave. Da mesi alcuni pazienti non hanno più avuto bisogno di infusioni di fattore 9, e uno di loro si sta allenando per una maratona: non sappiamo ancora se l'efficacia sarà permanente.

Per la terapia della FC l'approccio è stato diverso perché diversa è la base della malattia. Nella FC il difetto è in una proteina, siglata CFTR che, a differenza del fattore 9, non circola nel sangue: è invece intimamente legata alla membrana delle cellule, dove controlla il trasporto di cloruro di sodio e di acqua; in gergo si chiama un canale del cloruro. Nei malati di FC il CFTR è difettoso perché mutato. In alcuni casi la mutazione abolisce del tutto il CFTR; in altri casi il CFTR si forma, ma non approda nel posto giusto delle cellule; in altri casi si forma, approda al posto giusto, ma funziona a ritmo ridotto. Quest'ultimo tipo di difetto dovrebbe essere un po' più facile da correggere, e per farlo si è partiti da uno screening ad ampio spettro, saggiando ben 228mila composti chimici. Alcuni si sono rivelati effettivamente capaci di far funzionare meglio un CFTR che era difettoso a causa di una mutazione ben precisa (acido aspartico invece di glicina in posizione 551: in gergo G551D). Tra questi composti riparatori o potenziato-

ri, che tendono a tenere aperto piuttosto che chiuso il canale difettoso, il più promettente si è poi chiamato ufficialmente ivacaftor. In uno studio internazionale di 167 pazienti, tutti con la mutazione G551D, l'ivacaftor ha fatto aumentare il cloruro nelle secrezioni, ha diminuito le complicazioni polmonari, e soprattutto ha migliorato il peso e la funzione respiratoria. Il 2 febbraio il farmaco (sotto il nome commerciale Kalydeco) è stato approvato dalla Fda per il tratta-

mento dei pazienti con FC, limitatamente a quelli con la mutazione G551D, diventata ormai famosa.

È impossibile ignorare le implicazioni economiche di questi progressi. Oggi il costo di un regime ottimale per l'emofilia B grave è di circa 150mila euro all'anno. Non sappiamo quale sarà il costo della terapia genica, per ora solo sperimentale: ma se si trattasse davvero di un intervento una tantum, la spesa per paziente potrebbe diminuire rispetto all'attuale. Per la FC non abbiamo una buona stima del costo medio delle cure attuali, che varia molto da un paziente all'altro; il prezzo del nuovo farmaco, prodotto dalla Vertex Pharmaceuticals (con l'aiuto di alcune decine di milioni ricevuti dalla Cystic Fibrosis Foundation) è invece già noto, e sarà negli Stati Uniti di 294mila dollari per anno per paziente. A chi pensasse che è un prezzo esorbitante è già stato risposto che «la cifra non è fuori registro rispetto ad altri farmaci per malattie rare»: in altre parole, indipendentemente da quanto è costato produrre ivacaftor, siamo fiduciosi che lo comprenderete. Tornando dalla farmacoeconomia alla medicina, se per ora solo il 5% dei malati di FC potrà beneficiare del nuovo farmaco, rinasce anche per tutti gli altri la speranza che si era accesa 23 anni fa con l'identificazione del gene della fibrosi cistica. E per l'emofilia B, chiamata pure malattia di Christmas dal nome di uno dei primi pazienti, il tempismo è stato notevole: l'articolo sulla terapia genica è uscito sul «New England Journal of Medicine» il 22 dicembre, e non poteva esserci per gli emofilici un migliore augurio di buon Natale.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

Amit Nathwani, medico trasfusioneista inglese, è riuscito a curare l'emofilia B con i geni. Un nuovo farmaco accende le speranze per la fibrosi cistica

UNISTEM 2012**9 marzo, giornata delle staminali**

Torna il 9 marzo Unistem 2012, giornata divulgativa sulle cellule staminali, quarta edizione. L'evento coinvolge oltre 9mila studenti di 160 scuole superiori. Il successo delle scorse edizioni (quella del 2011 ha coinvolto 4 atenei) ha permesso di allargare l'iniziativa a tutte le venti regioni italiane grazie alla collaborazione di altrettanti atenei. Ragazzi e insegnanti verranno coinvolti in attività collegate alla ricerca, al lavoro quotidiano dello scienziato, ai meccanismi della scoperta scientifica. Novità di questa edizione, un inedito connubio con lo sport, con la presenza di atleti come Daniele Gilardoni, 11 volte campione mondiale di canottaggio, Paolo Rossi, campione mondiale di calcio 1982. Molto utile, per prepararsi, la guida pubblicata dall'Istituto superiore di Sanità Le cellule staminali: spunti per un'azione didattica, scritto da Ann Zeuner e Elisabetta Palio e disponibile gratuitamente sui siti www.unimi.it e www.iss.it.

TIPS

