

Sanità Lo studio dei ricercatori Telethon del San Raffaele

I geni di una malattia rara fanno guarire dall'emofilia

Per ragioni di privacy i pazienti sono «oscurati», mentre i ricercatori hanno diritto al pubblico encomio. Ma un riconoscimento al merito al paziente anonimo andrebbe comunque istituito. E ancor più nel caso dello studio che ha portato alla possibilità di far guarire un malato di emofilia (assenza dei meccanismi di coagulazione del sangue) grazie alla terapia genica. E cioè trasferendo in lui il gene «malato» di una rara patologia opposta all'emofilia, e cioè da un'alterazione che coagula in modo abnorme il sangue.

La fortuna ha voluto che a Padova, sia stato individuato un paziente affetto da trombofilia genetica, tendenza eccessiva a coagulare. L'ignoto padovano è «portatore» di una rarissima variante del fattore IX della coagulazione, proteina bloccata nei pazienti con emofilia B e che al contrario nel malato padovano funziona troppo. A studiarlo sono stati i ricercatori Telethon del San Raffaele di Milano guidati da Luigi Naldini, «mago» della terapia genica che hanno «registrato» la scoperta della va-

riante patologica del gene del fattore IX (chiamata «Factor IX Padua»). Poi hanno ipotizzato di usare questo gene «alterato» come rimedio naturale per la malattia simmetricamente opposta negli effetti: l'emofilia appunto. Insomma mettere ciò che aumenta la coagulazione in chi invece ne è privo. I fatti hanno dato ragione all'ipotesi.

Di qui la pubblicazione sulla rivista scientifica *Blood*. Naldini ha coordinato la ricerca, Alessio Cantore è la prima firma dello studio. I test sui topi affetti da una forma di emofilia umana (modello animale della malattia) hanno portato alla guarigione completa degli animali.

Una curiosità: i vettori utilizzati da Naldini per portare i geni terapeutici dove servono sono virus lentivirali, ottenuti modificando il virus Hiv. Il virus Hiv, reso innocuo e trasformato in «taxi», ha portato il gene alterato del fattore IX dentro la cellula da curare. Piccolo inciso: l'emofilia è una malattia ereditaria dovuta a un difetto della coagulazione del sangue, il


processo attraverso cui, in caso di lesioni ai vasi sanguigni, il sangue forma un «tappo» che ne impedisce la fuoriuscita, evitando l'emorragia. La malattia dipende dall'assenza o carenza di uno dei fattori coinvolti nella coagulazione. Se ne distinguono due forme: l'emofilia A, in cui manca il fattore VIII, e la B, in cui manca il fattore IX. I sintomi sono praticamente identici.

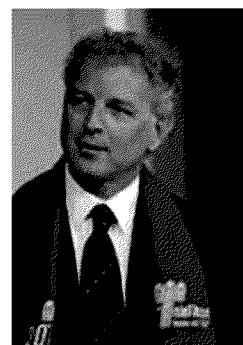
I geni alterati sono legati a cromosoma X quello femminile. In genere solo i maschi (che hanno un solo cromosoma X) presentano i sintomi, mentre le femmine portatrici sono solitamente asintomatiche (perché possiedono un altro cromosoma X oltre a quello mutato).

Al momento non esiste una cura, se non la somministrazione del fattore della coagulazione mancante (terapia sostitutiva), utilizzando derivati del sangue o proteine ricombinanti ottenute con metodi di ingegneria genetica. La complicazione principale della terapia sostitutiva è la comparsa, nel sangue dei riceventi, di anticorpi diretti contro il fattore VIII o IX, che neutralizzano la cura. Ecco allora che la correzione de-

finitiva del difetto, tramite la somministrazione di un gene terapeutico, sarebbe una rivoluzione. Sono in corso nel mondo già alcuni studi su pazienti emofilici. I limiti emersi? Non si può superare una certa dose di vettore virale (per evitare tossicità e reazioni avverse), il livello di fattore IX funzionante che si riesce a ottenere è ancora basso (5%). I topi però sono stati guariti e l'ottimismo non manca.

Mario Pappagallo

 @mariopaps



Scienziato

Luigi Naldini è il direttore dell'Istituto San Raffaele Telethon per la terapia genica (Hsr-Tiget)

