

CURATI PRIMA CHE SI



AMMALASSERO

di Daniela Mattalia



Oggi, nel mondo, ci sono 20 bambini in più: sono quelli salvati dal gruppo di Luigi Naldini, all'Istituto Tiget del San Raffaele di Milano, con una terapia genica straordinaria.

Per 20 bambini nati con un maleficio nel sangue, il destino pareva segnato. Colpiti da due rare malattie genetiche, la leucodistrofia metacromatica (per 14 di loro) e la sindrome di Wiskott-Aldrich (gli altri 6) avrebbero perso la capacità di muoversi, parlare, difendersi dalle infezioni. Nella loro vita è però entrato un signore alto e gentile che di mestiere fa lo scienziato: Luigi Naldini, direttore dell'Istituto San Raffaele – Telethon per la terapia genica (Tiget) di Milano. Tre anni e mezzo fa Naldini, per queste due patologie, ha iniziato una sperimentazione unica al mondo: ha inserito nelle cellule staminali dei piccoli pazienti (che all'epoca avevano da qualche mese a pochi anni) il gene sano, che ha sostituito le funzioni di quello malato; bloccando, di fatto, la comparsa della malattia, sia nel caso della leucodistrofia che della Wiskott-Aldrich.

Naldini ripete più volte, nel corso dell'intervista, che il merito non è solo suo, va condiviso con il suo gruppo. Vero. Ma è grazie a lui e alle sue ricerche

Impegno di squadra

Luigi Naldini, 55 anni (in alto) con il suo gruppo di lavoro al Tiget di Milano. La qualità scientifica della ricerca Telethon, secondo valutazioni internazionali, supera la media di quella italiana, europea e americana.

pionieristiche se quei bambini (provenienti da tutto il mondo, Italia, Egitto, Stati Uniti, Brasile, Polonia, Germania...) oggi sono sani, allegri, fanno una vita normale. E Naldini, proprio per i suoi studi in questo campo, è stato appena premiato dalla Società americana di terapia genica e cellulare con l'Outstanding Achievement Award.

Che cosa succede a un bambino che nasce con queste malattie genetiche?

Sono malattie letali: la Wiskott-Aldrich è un'immunodeficienza grave, i bambini devono vivere isolati e protetti dall'ambiente, si devono fare trasfusioni di piastrine e continue terapie per prevenire le infezioni. Si può fare un trapianto di midollo osseo, ma bisogna trovare il donatore appropriato ed evitare il rigetto.

E la leucodistrofia?

Non ha neppure la possibilità del trapianto, un bambino con leucodistrofia metacromatica ha un'aspettativa di vita di pochi anni.

Su questi bambini avete sperimentato, per la prima volta, la terapia genica. Oggi che ne è di loro?

Stanno bene. In quelli con la leucodistrofia, la malattia non è più progredita. I primi bimbi sono stati trattati quasi tre anni e mezzo fa, e oggi sono arrivati a un'età, 4 anni, in cui la malattia non solo si sarebbe manifestata, ma probabilmente non sarebbero più vivi.

IL SIGNORE DELLE STAMINALI

Che cosa fate esattamente?

Estraiamo le cellule staminali del sangue dal midollo dei bambini, le correggiamo in vitro e le reinfondiamo nei pazienti.

Come riuscite a correggerle?

Nella leucodistrofia, in cui manca un enzima chiave per il sistema nervoso, usiamo il virus hiv, quello dell'aids ma modificato per renderlo sicuro, come vettore genetico: il virus trasporta nelle cellule staminali più copie del gene sano che produce l'enzima. Le cellule nate dalle staminali corrette distribuiscono l'enzima ai tessuti, compreso il sistema nervoso. E la malattia si arresta. Lo stesso vale per la Wiskott-Aldrich, dove le staminali sane sostituiscono quelle malate e generano cellule del sangue funzionanti.

Chi altri fa queste sperimentazioni?

Siamo stati i primi. E per la leucodistrofia siamo ancora solo noi.

In tutto il mondo?

In tutto il mondo.

Abbastanza da sentirsi un semi-dio, volendo.

Per carità. Certo, provo un'enorme soddisfazione nel vedere i risultati clinici del mio lavoro di ricerca. Però tutto quello che ho fatto è il risultato di un impegno di squadra. Ed è giusto così.

Le richieste di genitori saranno moltissime. Quanti ne ha dovuto dire?

Putroppo tanti. Questi trattamenti funzionano solo per pazienti presintomatici o nelle fasi precoci della malattia; quando è avanzata non si può più tornare indietro. Bisognerebbe rigenerare il cervello.

Quindi i bambini in cui la malattia è già evidente non possono entrare nei test clinici.

No. E sono situazioni angoscianti: spesso, visto che la malattia è genetica, i genitori hanno già un altro figlio malato, più grande, per il quale non si può fare nulla.

Prima un figlio e poi l'altro. Verrebbe da pensare che la vita non abbia molto

senso.

Ma è vero il contrario. Da bambini così compromessi da non avere più alcuna gestualità, i genitori ricevono pur sempre qualcosa, che per loro è tantissimo: un sorriso, per esempio. A volte si dice «cos'ha da perdere quel malato in quelle condizioni»? Una cosa così non la direbbe mai uno di questi genitori.

Li vede ancora quei bambini?

Sì, ogni anno vengono per una visita di controllo. Ma speriamo di vederli sempre meno...

In futuro, quali altri casi curerete?

Abbiamo appena pubblicato i risultati di una nuova tecnica, provata sulle cellule staminali umane in laboratorio e su topi malati di Scid.

La malattia dei bambini nella bolla?

Sì. In questo caso modifichiamo il filamento di Dna proprio nel punto della mutazione. È un approccio diverso: anziché aggiungere una copia funzionante del gene difettoso, che è un po' come usare una stampella per una gamba rotta, ripariamo il gene sul posto. Insomma, risaniamo direttamente l'osso.

Riparare un gene rotto, quasi un'operazione di chirurgia...

Infatti potremmo dire che usiamo una sorta di bisturi molecolare, anche se il nome vero della tecnica è editing del genoma, ossia cancellazione: introduciamo nella cellula staminale del sangue un enzima artificiale che, come un bisturi, taglia il Dna esattamente nel punto dove vogliamo inserire la copia sana del gene.

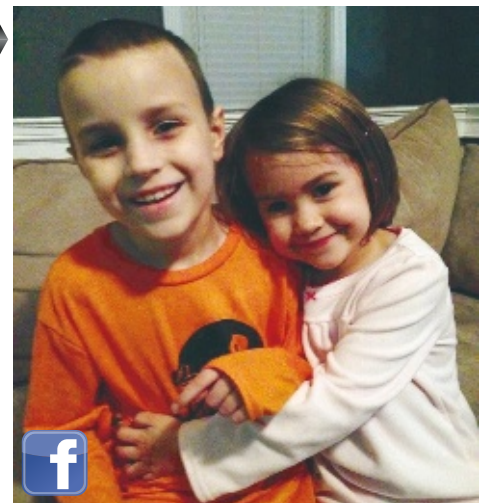
In sostanza, se il Dna fosse un libro voi individuate il punto dove c'è la parola sbagliata, la tagliate e inserite quella giusta?

Qualcosa del genere. Riparare il gene dove c'è la mutazione, ripristinandone la funzione e il suo controllo naturale. Che è poi il sacro Graal della terapia genica.

Dai topi agli esseri umani, quanto tempo passerà?

Finora abbiamo trattato una comunità di cellule sufficiente per ripopolare un to-

NATI DUE VOLTE



Le storie di 4 bambini che, curati con la terapia genica al Tiget del San Raffaele, hanno ripreso una vita normale.

Giada oggi ha tre anni, ed è nata due volte. La prima, il 14 febbraio del 2011, a Bologna; la seconda nel 2012 al Tiget di Milano, quando, con una diagnosi di leucodistrofia metacromatica (una rara malattia genetica) è stata accettata nella sperimentazione clinica con la terapia genica. La malattia di Giada è stata un doppio shock per i genitori, che avevano già un'altra figlia, Valentina, due anni più grande, con la patologia in fase conclamata. Valentina era una bimba precoce, a 18 mesi aveva un linguaggio molto sviluppato; poi cominciò ad avere difficoltà a camminare, ma sembrava solo un ritardo nello sviluppo. La diagnosi di leucodistrofia metacromatica, pochi mesi prima della nascita della sorellina, spazzò via ogni dubbio. E proprio la diagnosi di Valentina ha permesso ai medici di scoprire che anche Giada aveva la stessa patologia. Per Valentina era troppo tardi per entrare in una sperimentazione, Giada invece, ancora senza sintomi, era in tempo per tentare la terapia genica. A distanza di due anni, Giada sta bene, è una bambina curiosa e socievole. La malattia non ha dato segni di sé. E lei oggi è diventata molto protettiva nei confronti di Valentina, la sorella malata: sta sempre attenta che non le facciano male quando la sollevano o le fanno un prelievo.

Arseniy, nato in Russia il 9 ottobre 2009, ha la sindrome di Wiskott-Aldrich, che gli provoca un grave deficit del sistema immunitario.

I suoi primi anni di vita sono stati un susseguirsi di infezioni, emorragie e manifestazioni allergiche che lo hanno costretto a continui ricoveri. Bastava una semplice caduta o una piccola ferita perché i genitori si precipitassero al pronto soccorso o se lo vedessero portare d'urgenza in terapia intensiva. La speranza è arrivata dopo due anni grazie a un medico tedesco, che aveva sentito di una terapia innovativa messa a punto al Tiget di Milano: la possibilità di dare, ai piccoli pazienti, una versione corretta del gene difettoso responsabile della malattia. Il 1° marzo 2012 Arseniy è stato sottoposto alla cura sperimentale: le cellule del suo midollo osseo sono state prelevate, modificate con la terapia genica e reinfuse nell'organismo. Ora Arseniy va all'asilo, ha una bicicletta come i suoi coetanei e, giorno dopo giorno, sta conquistando una qualità di vita sempre maggiore.

La madre di **Eli** (come racconta lei stessa sulla sua pagina Facebook) aveva sempre avuto la sensazione che suo figlio avesse qualcosa di sbagliato.

Una risonanza magnetica confermò le paure: Eli soffriva di una rara sindrome genetica, la leucodistrofia metacromatica. «I medici ci dissero due cose, prima di lasciare l'ospedale» ricorda. «Che Eli non sarebbe vissuto a lungo, e che anche gli altri nostri tre bambini potevano avere la stessa malattia». Dopo 5 giorni, dei test risultò che anche **Ella** aveva la leucodistrofia. L'unico trattamento (senza garanzie) era il trapianto di midollo osseo, ma dopo averne discusso a lungo, i genitori decisero per il no. Poi vennero a sapere della terapia genica, e di un trial clinico fatto a Milano. Mandarono email all'ospedale, video, lettere da parte degli insegnanti, pareri di neurologi. «Nel febbraio 2013 ci risposero che potevamo portarli a Milano per valutarli. E il primo maggio, finalmente, ci dissero che li avrebbero entrambi accettati. Eli è stato il numero 10 al mondo a ricevere questo trattamento con terapia genica, Ella l'undicesima. Non sappiamo se sarà una cura definitiva. Ma siamo fortunati, rispetto ad altri. Dobbiamo andare avanti. Ed è quello che stiamo facendo».

polino, l'essere umano ne richiede mille volte di più. I test sui bambini potrebbero avvenire nel giro di tre anni.

Ha passato molti anni negli Stati Uniti, perché è tornato in Italia?

Intanto ci sono i motivi umani, l'attaccamento al proprio Paese, sentire che i tuoi figli, ne ho due, dovrebbero crescere in una società come quella italiana.

La società italiana è meglio?

Sì, lo so che oggi è difficile sostenerlo... Però certi valori etici, di solidarietà, sono importanti. Negli Stati Uniti contano spesso solo il successo, i soldi. Quando mio figlio, allora era un bambino, mi ha chiesto: «Papà tu quanto guadagni?» mi sono detto «È ora di cambiare aria». Io non avrei mai potuto chiederlo a mio padre, e comunque non era importante.

Da quanti anni fa lo scienziato?

Da parecchio: 35 anni, ormai.

Riesce ancora a emozionarsi?

Ah, sicuramente.

Quando?

Mi emoziono per un risultato di laboratorio, quando mi fanno vedere un gel, quando abbiamo un risultato inaspettato. Quando leggo le scoperte che fanno gli altri, quando a un congresso sento qualcosa di nuovo e importante.

Lo sa che nella serie *Grey's anatomy* c'è un episodio in cui prendono il virus dell'aids per fare terapia genica su un bambino con la Scid?

Sì, ma *Grey's anatomy* non lo guardo.

***Dottor House*?**

Nemmeno.

Già, immagino che da scienziato non perda troppo tempo dietro alle serie televisive...

Mica vero, guardo il *Trono di spade* invece, e mi piace parecchio.

Anche a me. Ma se fanno morire anche Tyrion, giuro che smetto di vederlo.

Il nano, come no. Gran personaggio. Ma non si faccia troppe illusioni, in quella serie nessuno è al sicuro. ■