

P Cambridge | Istituto Besta | 50 milioni di euro

Una vitamina per mitocondri difettosi

E Massimo Zeviani studia l'origine di patologie neurodegenerative

◆ Sono rare, ma sono tante. E probabilmente in futuro saranno molte di più, via via che si capisce che, alla base di moltissime patologie – spesso degenerative – c'è un malfunzionamento dei mitocondri. Le malattie mitocondriali stanno subendo un destino analogo a quello che, nei decenni scorsi, è toccato a quelle autoimmuni, quando alla base per esempio del diabete mellito e di moltissime sindromi note e meno note si è scoperto che c'era una reazione degli anticorpi contro l'organismo self.

In questo caso, la ricerca si sta sviluppando su due filoni, come spiega un emigrato eccellente, Massimo Zeviani, approdato a Cambridge, a capo della Mitochondrial Biology Unit del Medical Research Council dopo il premio Nobel John Walker circa un anno e mezzo fa, dopo molti anni passati negli Stati Uniti prima e a dirigere l'Unità di neurogenetica molecolare dell'Istituto Besta di Milano poi: «Da una parte si cerca di capire quale sia il difetto genetico del Dna mitocondriale o di quello del nucleo della cellula che dà come esito un funzionamento errato dei mitocondri, con analisi genetiche. Dall'altra si fa il percorso inverso, ossia si va a verificare se alcune delle malattie legate alla neurodegenerazione come certe forme di Parkinson ereditario siano provocate da un danno ai mitocondri, e in molti casi si scopre che è così».

Un ruolo nuovo, quindi, quello dei mitocondri, che stanno velocemente passando da organi deputati alla sola produzione di energia a mattoni fondamentali di molteplici pathway metabolici.

Gli studi di Zeviani, che mantiene una collaborazione con l'Istituto Besta, e che ha portato a Cambridge alcuni dei ricercatori che lavoravano con lui a Milano, sono finalizzati alla messa a punto di terapie più efficaci di quelle attuali, limitate a un'attenuazione dei sintomi e, quando si riesce, a



un rallentamento dell'evoluzione.

Spiega ancora l'esperto, che per portare in clinica i frutti del suo lavoro ha ricevuto un grant da 50 milioni di euro da spendere in cinque anni (impensabile in Italia): «Anche in questo caso, si lavora su due fronti: quando il difetto è nel nucleo della cellula si sperimentano protocolli di terapia genica nei quali un vettore virale innocuo trasporta all'interno delle cellule la copia del gene corretto; quando questo non è possibile, perché il danno è nel Dna mitocondriale, non manipolabile con le tecniche attuali, si interviene sia sulle proteine danneggiate o assenti, per esempio controllando se la somministrazione di una versione corretta delle stesse possa ripristinare la situazione, oppure intervenendo su vari passaggi della produzione di mitocondri, cercando di incrementarla. I mitocondri difettosi infatti continuano a svolgere la loro funzione, anche se in modo meno efficiente. E si è scoperto che fornendo, per esempio, precursori della niacina, la vitamina B3, la sintesi è aumentata e, con essa, la resa energetica». E i risultati ci sono: in diversi casi i dati ottenuti negli



Allo studio.

Massimo Zeviani, approdato a Cambridge, a capo della Mitochondrial Biology Unit del Medical Research Council studia il legame tra i mitocondri e patologie neurodegenerative come il Parkinson

animali sarebbero sufficienti per passare alle sperimentazioni nell'uomo. Molto spesso, però, oltre a ostacoli burocratici, mancano i fondi, perché big pharma non è interessata a finanziare trial clinici su patologie tutto sommato di nicchia, per quanto gravi.

Un ambito in cui invece la sperimentazione sull'uomo è ai nastri di partenza, presso l'Università di Newcastle (unico centro autorizzato in Europa) con la quale collabora anche Zeviani, è quella della prevenzione primaria, ossia di quella che è stata chiamata gravidanza con tre genitori, per le donne che hanno una malattia del Dna mitocondriale, trasmessa sempre solo per via materna. In sintesi, si preleva l'ovulo di una donatrice, lo si priva del nucleo e vi si inserisce il nucleo (ma non i mitocondri malati) della madre. Poi si impianta l'ovulo nella madre, e il bambino che nasce avrà il patrimonio genetico della madre, ma non la sua malattia.

Il dibattito è ancora in corso, ma anche la Food and Drug Administration (Fda) sta pensando di dare il via libera. (a.cod.)

