



## Un gene nuovo per i bambini bolla

Linda Geddes, *New Scientist*, Regno Unito

Mettere un gene sano al posto di uno difettoso: vent'anni fa la terapia genica sembrava a portata di mano. La realtà si è rivelata più complessa, ma ora arrivano i primi successi

**U**n neonato di cinque settimane che di notte non si sveglia mai è il sogno di quasi tutti i genitori, ma Aga Warnell aveva capito che qualcosa non andava. Nina non aveva fame come le sue altre figlie. Dopo poche settimane si è ammalata gravemente, racconta suo padre Graeme, ed è stata ricoverata in ospedale con un'infezione da rotavirus. Poi le è venuta la polmonite.

Si è scoperto che Nina aveva la Scid, o immunodeficienza combinata grave, cioè era nata senza sistema immunitario a causa di un difetto genetico. Il disturbo è anche noto come malattia del "bambino bolla", perché chi ne è colpito deve vivere in un ambiente sterile. "I medici ci hanno detto di prepararci al peggio: Nina rischiava di non farcela", ha aggiunto Graeme.

A un anno e mezzo di distanza, Nina è

una bambina con un sistema immunitario funzionante. E, per questo, deve ringraziare la terapia genica e i suoi recenti progressi.

La Scid è stata la prima patologia trattata, più di vent'anni fa, con la terapia genica. Per inserire un gene sano, e sostituire quello difettoso, venne usato un virus. Nelle sperimentazioni successive, però, due anni dopo un trattamento di questo tipo fu diagnosticata la leucemia a quattro giovani pazienti. Un diciottenne morì in seguito alla reazione ai virus usati nella terapia genica per un disturbo al fegato. Fu l'inizio di un percorso accidentato.

Da allora la terapia genica ha fatto molta strada e il caso di Nina, insieme ad altri, segna un punto di svolta. I risultati preliminari relativi a due bambini trattati un anno e mezzo fa con la nuova terapia genica per la Scid sono stati presentati a ottobre a Madrid al convegno della Società europea di terapia genica e cellulare (Esget). Dal momento in cui hanno ricevuto il trattamento, i sistemi immunitari dei bambini non hanno mai smesso di migliorare, sostiene Bobby Gaspar del Great Ormond street hospital di Londra che ha coordinato il trial clinico.

Nel frattempo sono stati curati altri tre bambini, compresa Nina, e anche loro sem-

brano guariti. Tutti e cinque avevano una forma del disturbo nota come Ada-Scid (deficit dell'enzima adenosina deaminasi) causata da un gene difettoso. Siccome l'enzima elimina una molecola tossica dai globuli bianchi, in sua assenza la tossina si accumula uccidendo le cellule che combattono le infezioni. Dal midollo osseo di Nina sono state prelevate delle cellule staminali che, prima di essere reinserite, hanno ricevuto una versione sana del gene dell'Ada. Questo è successo ad aprile, e i primi miglioramenti erano attesi per dicembre. Ma già ad agosto la conta dei globuli bianchi era quasi raddoppiata e oggi Nina ha il sistema immunitario di una bambina sana.

### Il vettore giusto

Il concetto alla base della terapia genica è semplice: inserendo un gene sano in una persona con una versione difettosa si dovrebbe riuscire a superare il difetto. La realtà, però, è più complessa, perché occorre qualcosa con cui integrare il gene nel dna del paziente e convincere le cellule a leggerlo. In altri termini serve un vettore.

La scelta più ovvia è rappresentata dai virus, che normalmente sopravvivono e si diffondono introducendo i loro geni nel genoma dell'ospite. I retrovirus sono stati i primi a essere sperimentati nella terapia genica. Il problema è che questi virus introducono i geni in maniera casuale nel genoma. Inoltre, introducono anche sequenze regolatrici che a volte possono attivare geni vicini e provocare il cancro.

Per ovviare al problema i ricercatori hanno optato per i lentivirus, che introducono i geni sempre in maniera casuale, ma si possono modificare disattivandone alcune sequenze regolatrici. "Anche se il rischio non è azzerato, la nuova generazione di vettori lentivirali è molto più sicura", spiega Patrick Aubourg dell'Istituto nazionale per la salute e la ricerca medica (Inserm) di Parigi. "Non usiamo la terapia genica per il mal di denti, ma per malattie che possono portare a morte prematura".

All'inizio dell'anno tre bambini affetti da un disturbo degenerativo, più altri tre con la sindrome di Wiskott-Aldrich, sono stati curati con successo mediante un lentivirus modificato. Risultati promettenti sono stati ottenuti anche in casi di adrenoleucodistrofia degenerativa e di beta talassemia. Al momento sono in corso circa settecento trial clinici di terapia genica tramite i lentivirus. ♦ *sdf*