

Milano Presentati i risultati degli studi realizzati grazie a Telethon. Dopo tre anni nessun sintomo

I sei bambini curati con i geni trasportati dal virus dell'Aids

Rimedi per due rare patologie ereditarie finora mortali

Sei bambini, sei «guariti» nei geni che ne minavano la vita invece di proteggerla, sei capitoli dell'evoluzione della scienza. Prima di loro, tante le vittime delle stesse malattie ereditarie. Troppe. Speranze infrante, tra il dolore dei genitori e lo sconforto dei medici frustrati dall'impotenza.

La svolta ha le premesse nel 1996, quando un ricercatore italiano ha un'intuizione «geniale». Utilizzare il potente retrovirus dell'Aids. Disattivato della componente maligna, modificato in modo da trasportare il gene sano e, «infettando» le cellule staminali dei bambini, sostituirlo a quello malato causa di una morte scontata. Cellule staminali «curate» nella genetica e iniettate nel sangue dei bambini. E come il virus, quando è dannoso, invade l'organismo imponendo nel cuore delle cellule il gene sano. Anni di piccoli passi, in vitro, sugli animali, di successi e insuccessi, di tre passi avanti e due indietro. Fino ai sei bambini «infettati» da un virus diventato improvvisamente simpatico.

Il successo

Luigi Naldini è l'addestratore del virus, è lo scienziato che ha avuto l'intuizione e la determinazione di portarla avanti. Meritando oggi la pubblicazione di due studi, uno per malattia, su *Science*. Un doppio riconoscimento uf-

ficiale da parte di una delle più importanti riviste scientifiche internazionali. «I bambini, provenienti da tutto il mondo, dopo tre anni di trattamento stanno bene e mostrano significativi benefici», annuncia Naldini su *Science*.

E per un giorno l'ombelico del mondo, il punto di partenza di nuova avventura scientifica, è l'Istituto San Raffaele Telethon per la terapia genica (Tiget) di Milano. Qui i bambini sono stati curati, seguiti, coccolati geneticamente.

Su «Science»

Le ricerche pubblicate su «Science», una delle più importanti riviste internazionali

mente. I viaggi della speranza da oggi si fanno qui, nell'unico centro al mondo in cui la terapia genica segna successi.

Tre bambini ammalati di *leucodistrofia metacromatica*, tre con la *sindrome di Wiskott-Aldrich*. Alla base di entrambe le malattie c'è un difetto genetico che si traduce nella carenza di una proteina fondamentale per l'organismo fin dai primi anni di vita. Nel caso della *leucodistrofia metacromatica*, fino ad oggi incurabile, è il sistema nervoso a essere

colpito: questi bambini nascono apparentemente sani, ma a un certo punto iniziano a perdere progressivamente le capacità cognitive e motorie acquisite fino a quel momento, senza alcuna possibilità di arrestare il processo neurodegenerativo. Con la *sindrome di Wiskott-Aldrich*, invece, è il sistema immunitario ad essere difettoso. Chi ne soffre è più vulnerabile allo sviluppo di infezioni, di malattie autoimmuni e tumori, oltre ad essere esposto a frequenti e rischiose emorragie per un difetto nelle piastrine (componenti del sangue fondamentali per la coagulazione).

Piccoli eroi

Eccoli gli eroi della scienza. I sei «genialmente» curati. Prima i tre con la *leucodistrofia metacromatica*.

Mohammad (4 anni e 4 mesi, libanese), il primo a ricevere la terapia genica al Tiget nel maggio 2010 e il terzo di tre figli con la stessa malattia: morti la sorella Amadi e il fratello Mustafa. La diagnosi quando ha 5 mesi di età, può così prendere parte allo studio Telethon.

Giovanni (3 anni e mezzo, americano): quarto di cinque fratelli, ha pochi mesi quando gli viene diagnosticato il male perché scoperto nella sorella maggiore Liviana. Gli altri fratelli (Aria, Miles e Adelina) sono sani.

Kamal (3 anni, egiziano): terzo bambino curato, viene da un piccolissimo villaggio egiziano vicino al confine con il Sudan. La sua famiglia parla solo arabo. Per Kamal la diagnosi è precoce, perché malata è la sorella maggiore (morta). Kamal ha un'altra sorella sana.

Ed ecco i tre con la *sindrome di Wiskott-Aldrich*.

Samuel (9 anni, romano): in lui la malattia si manifesta all'età di 4 mesi, ma la diagnosi arriva quando ha 5 anni. I genitori scel-

Il ricercatore

L'intuizione di Luigi Naldini che ha «addestrato» l'Hiv trasformandolo in risorsa

gono la terapia sperimentale del Tiget, invece del trapianto di midollo. L'intervento nel giugno del 2010.

Canalp (4 anni, turco): primo figlio di una coppia molto giovane; fin dalla nascita mostra segni della malattia, come sangue nelle feci e infezioni ricorrenti. Diagnosi a 4 mesi, terapia genica a 18 mesi.

Jacob, (3 anni, americano): figlio di una coppia di origine indiana, ma nata e cresciuta sulla East Coast degli Stati Uniti. Dia-

gnosi a quattro mesi, terapia genica a 13 mesi. Ieri, insieme alla madre, è entrato via Skype nella sala dove, tra lacrime e applausi, sono state annunciate le pubblicazioni su *Science*.

L'emozione

La vittoria della ricerca italiana. «Dopo 15 anni di sforzi, successi in laboratorio, ma anche frustrazioni, è davvero emozionante poter dare una prima risposta concreta ai pazienti», ripete commosso Naldini.

Nella *sindrome di Wiskott-Aldrich*, «le staminali "corrette" hanno sostituito le cellule malate, dando luogo a un sistema immunitario funzionante e a piastrine normali», spiega Alessandro Aiuti, che ha coordinato lo studio clinico su questi pazienti ed è responsabile dell'unità di Ricerca pediatrica del Tiget. «Nel caso della *leucodistrofia metacromatica*, invece — dice Alessandra Biffi, a capo dell'altro studio —, le cellule "risanate" raggiungono il cervello attraverso il sangue e lì rilasciano la proteina "corretta" che viene "raccolta" dalle cellule nervose circostanti, contrastando efficacemente il processo neurodegenerativo». Gli studi, che hanno coinvolto oltre 70 ricercatori e clinici, hanno preso il via nella primavera del 2010. Con i fondi della Fondazione Telethon: 19 milioni di euro in totale.

E ora? Altri bambini in lista, da tutto il mondo. Il San Raffaele-Telethon per loro è un faro nel buio. E altre malattie genetiche, anche meno rare, già nel mirino del «dottor Aids» di Luigi Naldini.

Mario Pappagallo

@Mariopaps

© RIPRODUZIONE RISERVATA

Il commento

LA SPINTA ITALIANA E IL CAMMINO DELLA SCIENZA

di ANNA MELDOLESI

Per la terapia genica è una seconda vita che comincia, con il contributo decisivo della ricerca italiana. Grazie ai bei risultati appena annunciati e al difficile passato, questo settore di frontiera incarna la ricerca nella sua dimensione più autentica: quella della perseveranza, delle grandi intuizioni e dei piccoli passi, dei traguardi conquistati a fatica dopo le false partenze. Non è sempre stato così. All'inizio la terapia genica era il simbolo di una biomedicina avveniristica, dispensatrice di miracoli. Poi si è ribaltata nell'emblema dell'*ubris* che condanna fatalmente all'insuccesso. Eccola, in breve, la storia dell'idea — semplice e potente — di curare le malattie genetiche correggendo direttamente i geni difettosi. Ascesa al «Picco delle aspettative gonfiate» negli anni 90, discesa nella «Fossa del disincanto» nel primo decennio del nuovo secolo, infine risalita lungo il «Pendio della realizzazione». Le definizioni sono di Jackie

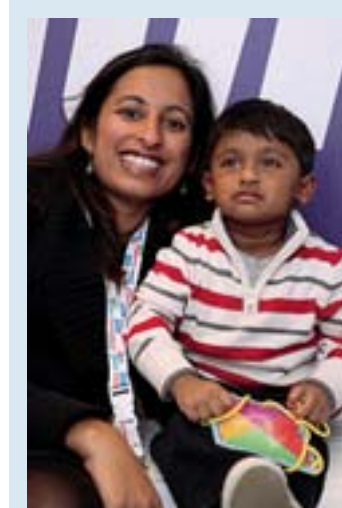
Seconda vita

Per la terapia genica dopo sogni e disillusioni inizia una seconda vita

Fenn, ma è Carl Zimmer che le ha riadattate per spiegare quel che accade quando sboccia una tecnologia nuova e promettente come questa. La cura per ogni male sembra lì, dietro l'angolo, e l'entusiasmo dilaga travolgendo il buonsenso. Tenere fede alle aspettative, però, è impossibile. Arriva, cocente, la delusione. Alla fine sono le tecnologie migliori che riemergono, si danno obiettivi realistici, iniziano a mantenere le promesse. È questa la stagione che viviamo. Lungo il cammino c'è stata la tragica morte di un giovane volontario che partecipava ad una sperimentazione in America. Qualcuno l'ha definita la fine dell'età dell'innocenza. C'è stata la presa di coscienza dei rischi connessi ai vettori retrovirali, con la morte di un piccolo paziente a Parigi. Nel frattempo i ricercatori hanno cercato sistemi più sicuri, come il lentivirus sviluppato da Luigi Naldini tra la California e Milano. L'Europa ha autorizzato per la prima volta la commercializzazione di un trattamento genico, rompendo il tabù prima degli Usa. La lista delle malattie dai nomi impronunciabili per cui abbiamo accumulato dati positivi di efficacia si è allungata in silenzio (dall'amaurosi congenita di Leber all'adrenoleucodistrofia, dalla beta-talassemia all'immunodeficienza severa combinata). In definitiva questa storia ci consegna due lezioni di respiro generale. Una è che il dualismo fallimento-miracolo è un inganno, le tecnologie si valutano in base alle sfumature di grigio del rapporto rischi-benefici. L'altra è che i tempi della psicologia degli umani (sani e ancor più malati) non coincidono con quelli della ricerca. Anche quando ci sembra che voli come un bolide, la scienza in realtà cammina. Ricordarsene è un modo per aiutarla a lavorare.

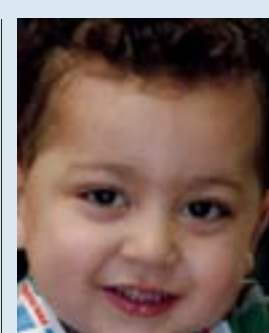
© RIPRODUZIONE RISERVATA

Sorrisi



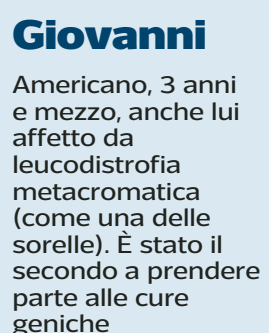
Jacob

Tre anni, americano, ha la *sindrome Wiskott-Aldrich* (Uso delle foto autorizzato da Telethon e dalle famiglie)



Mohammad

Libanese di 4 anni, primo bambino a ricevere la terapia genica. È il più piccolo di tre fratelli, tutti con la *leucodistrofia metacromatica*. Lo stesso male ha portato via un fratello e una sorella



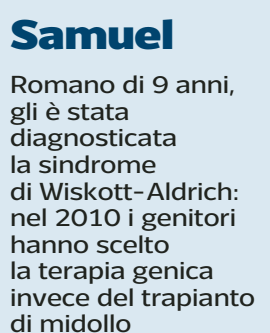
Giovanni

Americano, 3 anni e mezzo, anche lui affetto da *leucodistrofia metacromatica* (come una delle sorelle). È stato il secondo a prendere parte alle cure geniche



Kamal

Terzo piccolo a ricevere la terapia genica al Tiget. Egiziano di 3 anni, viene da un villaggio al confine con il Sudan. Anche a lui era stata diagnosticata la *leucodistrofia metacromatica*



Samuel

Romano di 9 anni, gli è stata diagnosticata la *sindrome di Wiskott-Aldrich*: nel 2010 i genitori hanno scelto la terapia genica invece del trapianto di midollo



Canalp

Turco, 4 anni, ha mostrato fin da piccolo i segni della *sindrome di Wiskott-Aldrich*. A 18 mesi è stato il secondo bambino ad essere trattato con la terapia genica per questo tipo di male

Salute Il documento del Comitato nazionale di bioetica sugli orari di visita. Progetto pilota a Firenze: da 2 a 12 ore al giorno

Aprire la terapia intensiva ai parenti? Fa bene ai malati

ROMA — L'esclusione e l'isolamento dal mondo esterno aggiungono malattia alla malattia. Il paziente vede i visi dei propri cari sfilare oltre il vetro divisorio. Non può ascoltare voci, stringere mani, trarre conforto da sguardi di incoraggiamento. Molto spesso è così, in Italia. Novantotto reparti di terapia intensiva e rianimazione su cento hanno orari rigorosi e restrittivi per quanto riguarda le visite dei familiari. Che in media possono entrare un paio d'ore al giorno e va considerato un traguardo.

Al superamento di questo modello punta il documento già esaminato in via preliminare dal Comitato nazionale di bioetica e che verrà approvato nell'ultima seduta plenaria la

prossima settimana. Ha coordinato i lavori Andrea Nicolussi, docente di diritto. Sarà l'assemblea conclusiva della compagnia di saggi coordinati dal vicepresidente Lorenzo D'Avack, in scadenza ad ottobre.

La fine dei lavori coincide con un parere rilevante sulla promozione delle cosiddette *visiting politics*, le regole cioè che governano la presenza di familiari e amici nei luoghi dove sono ricoverati pazienti ridotti da grosse operazioni e traumi. Il Cnb riafferma con decisione il principio dell'apertura ed esprime con pienezza «il rispetto della persona nei trattamenti sanitari orientando l'organizzazione verso il primato della dignità e dei diritti dell'individuo in un momento di

particolare fragilità e dipendenza rappresentato dalla malattia grave».

Una scelta utile, insistono i bioeticisti, per parenti e pazienti. Quindi le terapie intensive devono assicurare la presenza

delle figure ritenute significative dal malato che, se cosciente «dovrà essere consultato sulle persone che desidera accanto». In caso contrario si può tenere conto di eventuali indicazioni nell'ambito del «testa-

mento biologico».

L'Italia sta cercando di recuperare un primato negativo, è passata da 0,4% rianimazioni aperte di cinque anni fa al 2% attuale. Meglio nelle pediatrie, con il 12% dei centri organizzati sul modello «open» grazie anche all'opera di sensibilizzazione del dottor Alberto Gianetti. Ma il cammino è ancora lungo. Basta prendere come unità di misura i sistemi sanitari occidentali per rendersi conto di quanto siano più avanti. In Svezia i centri aperti 24 ore al giorno sono 70 su 100, negli Usa il 32%, in Gran Bretagna il 23%, seguono Olanda con il 14%, Francia al 7% e Belgio con il 3,3%. Il Comitato sottolinea nel documento l'importanza di un parallelo percorso forma-

mento biologico». L'Italia sta cercando di recuperare un primato negativo, è passata da 0,4% rianimazioni aperte di cinque anni fa al 2% attuale. Meglio nelle pediatrie, con il 12% dei centri organizzati sul modello «open» grazie anche all'opera di sensibilizzazione del dottor Alberto Gianetti. Ma il cammino è ancora lungo. Basta prendere come unità di misura i sistemi sanitari occidentali per rendersi conto di quanto siano più avanti. In Svezia i centri aperti 24 ore al giorno sono 70 su 100, negli Usa il 32%, in Gran Bretagna il 23%, seguono Olanda con il 14%, Francia al 7% e Belgio con il 3,3%. Il Comitato sottolinea nel documento l'importanza di un parallelo percorso forma-

tivo per gli operatori. «Non è facile essere osservati mentre si lavora, dunque anche noi dobbiamo essere preparati alla gestione di un'organizzazione diversa», parte dalla sua esperienza Paolo Fontanari, direttore della terapia intensiva polivalente e dei trapianti al Careggi di Firenze, membro dell'associazione rianimatori e anestesisti ospedalieri dell'emergenza (Aaroi-Emac).

La rivoluzione al Careggi arriverà dopo l'estate. Si passerà dalle attuali due ore di apertura a 12 ore. «Il problema non è tanto l'orario — chiarisce Fontanari —. Abbiamo affrontato la novità in modo progressivo con l'aiuto degli psicologi. Medici, infermieri e familiari devono imparare a comportarsi e

2 per cento Il tasso di apertura 24 ore su 24 dei centri medici in Italia. Il record spetta alla Svezia dove sono aperti 70 centri organizzati su cento

12 per cento Sono i reparti di pediatria nel nostro Paese che rimangono aperti 24 ore su 24 per le visite dei parenti

lavorare in modo diverso. Sono sicuro che sarà un'esperienza importante, favorirà l'aggregazione con i parenti».

Per la Siaarti (Società italiana anestesia rianimazione), coordinata da Massimo Antonelli, il documento del Comitato di bioetica è un altro passo avanti. «I reparti rimangono chiusi non solo per difficoltà organizzative come la carenza d'organico. Restano pregiudizi errati. Parecchi dei nostri colleghi pensano ancora che i visitatori portino infezioni mentre è assodato che il rischio non viene dall'esterno», dice Antonelli, direttore del centro del Policlinico Gemelli. «Per il malato la presenza dei parenti è fondamentale, riduce lo stato d'ansia, aiuta a superare la fase critica». La Siaarti ha creato un sito curato da Giovanni Mistracchi, del San Paolo: www.intensiva.it.

Margherita De Bac

© RIPRODUZIONE RISERVATA