Biomedicina

«Il malato sta bene, si può sperare in una scomparsa della sua anomalia». Negli Stati Uniti medici cauti ma fiduciosi a tre mesi dal primo tentativo di curare un uomo modificando nel suo corpo il codice genetico «difettoso»

Il «bisturi del Dna» fa il primo centro Ora altri due pazienti

Elena Molinari
New York

Lo scorso novembre Brian Madeux ha fatto storia rimanendo tre ore collegato a una fleboclisi. Il liquido limpido che gli gocciolava nel braccio ha infatti scatenato nel suo corpo una catena di eventi che si è conclusa – ora finalmente lo sappiamo – con l'inserimento preciso nel Dna delle sue cellule epatiche di un gene che a Madeux mancava dalla nascita. Oggi, tre mesi dopo, sappiamo anche che il 44enne ha buone probabilità di guarire dalla Sindrome di Hunter, una malattia genetica che causa rigidità articolare, problemi respiratori, ritardo dello sviluppo e richiede molteplici interventi chirurgici (26 nel caso dello statunitense).
Osservatori indipendenti hanno infatti confermato che il pionieristico trattamento di modifica genetica, condotto dalla società biotecnologica Sangamo Therapeutics, ha avuto un buon inizio senza presentare effetti collaterali allarmanti e mostrando segnali promettenti di successo. Tanto che il processo – il primo di applicazione di una terapia genetica nello stesso corpo del paziente – è già stato avviato un mese fa su un secondo paziente affetto da un'altra malattia metabolica – la Sindrome di Hurler (una malattia nella stessa categoria della sindrome di Hunter) – e, in questi giorni, replicato su un uomo colpito da emofilia.

«Entriamo nel corpo, tagliamo il Dna, lo apriamo, inseriamo un nuovo gene, lo ricuciamo»: così Sandy Macrae, presidente della Sangamo, descrive la rivoluzionaria procedura. La spiegazione più tecnica è che un enzima, le nucleasi con dita di zinco, viene utilizzato insieme a un virus per trasportare un nuovo gene nel corpo. Insieme viaggiano verso il fegato, dove inseriscono il gene funzionale, che dovrebbe produrre l'enzima mancante. In precedenza, i geni venivano modificati in laboratorio nelle cellule affette, quindi reinseriti nel paziente usando una tecnologia che, sebbene in fase sperimentale, esiste dal 1989. Quello di Madeux è stato il primo tentativo di modificare un gene *in vivo*. Il primo risultato positivo non può far dimenticare le incognite legate a un simile passo. La modifica del patrimonio genetico di una cellula infatti non è infatti reversibile: tutto ciò che viene fatto al Dna è permanente. Questa sfida era presente anche per le terapie geniche dove il Dna è corretto in laboratorio, ma in questo caso le cellule modificate potevano essere attentamente esaminate prima di venire reintrodotte nel corpo. Il vantaggio della nuova tecnica è la precisione. In passato infatti ci si affidava solo a determinati virus per inserire i geni in luoghi alquanto casuali nel genoma delle cellule difettose, rischiando l'inserimento in posizioni dove potevano causare il cancro. Le nucleasi con dita di zinco sono ingegnerizzate per trovare uno specifico tratto di Dna, in cui un nuovo gene può essere inserito in modo sicuro.
Ed è questo che, stando ai primi risultati, sembra essere successo a Madeux. Sebbene Sangamo, che ha sede a Richmond, in California, sia necessariamente cauta, alcuni medici che hanno seguito il paziente parlano di indizi di guarigione. «Il primo paziente sta bene, tanto che si può sperare in una vera e propria scomparsa della malattia. Abbiamo ricevuto l'approvazione per procedere con un secondo paziente, che pure sta bene», spiega Paul Harmatz dell'University Children's Hospital di Oakland, che ha trattato entrambi i casi.
Madeux ha avuto vertigini, sudorazione fredda e debolezza subito dopo il trattamento, ma i sintomi sono scomparsi da soli un giorno più tardi. Le condizioni del suo fegato non hanno fatto che migliorare e non si sono registrati i sintomi intossicazione epatica che avevano fatto fallire i primi esperimenti simili condotti su animali con dosaggi superiori. Questa osservazione costringe per ora i medici a scegliere con cura i pazienti da sottoporre al trattamento, evitando quelli con malattie causate da più di un gene, che richiederebbero dosi più elevate o molteplici trattamenti.
Sono in vista anche altre sperimentazioni per una serie sempre più vasta di malattie metaboliche monogeniche, con l'obiettivo finale di curare i bambini. Questo aprirebbe la strada a una nuova era per i disturbi genetici, che potrebbero essere trattati fin dalle loro prime manifestazioni, nell'infanzia, risparmiando a molte persone il calvario vissuto da Madeux.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

IL DOCUMENTO

La «Carta» vaticana: avanti con saggezza

«"Gli interventi sulle cellule somatiche con finalità strettamente terapeutica sono in linea di principio moralmente leciti" in quanto volti a correggere un difetto genetico o a curare una patologia». Cita l'istruzione «Dignitas personae» della Congregazione per la dottrina della fede (2008) la «Nuova Carta degli operatori sanitari» varata dalla Santa Sede nel 2016 nel paragrafo sulla terapia genica (n.80). La Carta ricorda comunque che «il soggetto trattato non deve essere esposto a rischi eccessivi o sproporzionati per la salute e per l'integrità fisica rispetto alla gravità della patologia».

L'ANNUNCIO

È il 16 novembre 2017: «Avvenire» apre con la nuova terapia sul Dna

«Nel mirino malattie gravi ma la strada è ancora lunga»

Matthew Porteus

Lo studioso

Matthew Porteus, della Stanford University: risultati inattesi, è una terapia molto promettente

«Ci sono rare occasioni in cui la scienza ci stupisce. È uno di quei momenti». Quando parla dei progressi della terapia genetica Matthew Porteus, esperto di *editing* genetico, butta al vento la cautela dello scienziato. In 8 anni di trapianti di cellule staminali e studi di terapie genetiche alla Stanford University non ha mai osservato un progresso rapido come nell'ultimo anno.

Ci aiuta a ricostruire questi primati?

All'inizio del 2017 la Food and Drug Administration (Fda) ha approvato le prime terapie cellulari che alterano le cellule del sangue di un paziente per trasformarle in cellule specializzate antitumorali. Sono state utilizzate solo per alcuni tipi di leucemia e linfoma ma hanno dato risultati sorprendenti, ora sono in lavorazione cellule per altri tumori del sangue. L'anno si è chiuso con l'approvazione da Fda di Luxturna, prima terapia genica per una forma di cecità. Si inietta nella retina un virus modificato contenente un gene correttivo in modo che le cellule possano produrre la proteina mancante. Ha già ridato la vista a una mezza dozzina di bambini. Ora abbiamo notizia dei primi risultati incoraggianti della modifica genetica in vivo nel fegato di un paziente.

Quali altre malattie si punta a sconfiggere?

Vedo grandi potenzialità contro l'emofilia, la distrofia muscolare, la cosiddetta malattia del "ragazzo bolla", in cui un sistema immunitario imperfetto rende i pazienti vulnerabili a infezioni fatali, e l'anemia falciforme, malattia del sangue grave e dolorosa, comune soprattutto tra le persone di origine africana.

Non vede riserve nell'uso delle terapie genetiche di ultima generazione?

Occorre cautela, siamo ancora a livello sperimentale e sappiamo che queste terapie non possono funzionare per tutti i pazienti affetti dalla stessa malattia. Inoltre sono trattamenti incredibilmente costosi, difficili da replicare su larga scala. Infine, nessuno sa per quanto tempo dureranno i risultati, sebbene l'obiettivo sia una riparazione che intervenga una volta per tutte sul gene difettoso.

Pensa che il ritmo del progresso visto nell'ultimo anno possa continuare?

Si può immaginare di vedere studi sperimentali applicati a migliaia di malattie genetiche ma in modo graduale, partendo dai casi meno gravi. Inoltre sappiamo già che, per ora, non tutte le malattie genetiche possono essere affrontate in questo modo.

Quali sono quelle fuori dalla portata dell'editing genetico?

Le condizioni che traggono maggior beneficio dal processo di *editing* sono quelle causate da un singolo difetto genetico: una categoria che include le condizioni autosomiche recessive, nelle quali, affinché la malattia si manifesti, è necessario che il figlio erediti da entrambi i genitori il cromosoma mutato. Questi disordini sono considerati i più promettenti, che si tratti di correggere il processo nell'errore genetico o di utilizzare la nuova tecnica per modificare il gene stesso.

Come reagiscono le agenzie di vigilanza statunitensi alle nuove terapie?

Fino a poco tempo fa ogni esperimento di terapia genica doveva essere esaminato da un gruppo di supervisione prima di arrivare al comitato principale di Fda. Ora la maggior parte delle sperimentazioni è considerata abbastanza sicura da procedere senza revisione.

(E.Mol.)

© RIPRODUZIONE RISERVATA

Le parole da conoscere

TERAPIA GENICA
Tecnica impiegata in biomedicina per trasferire uno o più geni in cellule del paziente con la malattia che si vuole trattare. Il trasferimento del gene nell'organismo si ottiene con vettori non virali o con virus resi innocui che permettono di inserire una copia normale del gene mutato. Questa terapia è usata per malattie su base genetica.

EDITING GENETICO
Tecnica di correzione diretta di un tratto specifico di Dna grazie a un "taglia e incolla" selettivo.
La più avanzata è la Crispr/Cas9, con un enzima che lavora come un paio di forbici molecolari e una molecola guida programmata per dire all'enzima dove tagliare la sequenza di Dna. L'editing genetico permette di aggiungere o sostituire parti di Dna. Allo studio applicazioni che vanno dalla cura del cancro alle malattie genetiche.

BISTURI MOLECOLARE
L'editing del genoma con le "nucleasi a dita di zinco" permette di correggere direttamente sul Dna il difetto genetico. Queste nucleasi sono enzimi costruiti con una parte per riconoscere e legarsi a una precisa sequenza di Dna e l'altra per tagliarlo e mettere in moto i meccanismi riparativi della cellula che ricopiano la sequenza corretta. La modifica non avviene in laboratorio ma nel corpo del paziente. (A.Tur.)

Il punto. La ricerca cresce, le domande pure

Il *New York Times* ha rilanciato la notizia, i medici Usa l'hanno integrata: altri due pazienti verranno sottoposti a una terapia genica basata sulla nuova tecnica di *gene editing*, dopo che il primo, che ha iniziato la sperimentazione tre mesi fa, sembra non aver mostrato effetti avversi.
Paul Harmatz del Ucsf Benioff Children's Hospital di Oakland, in California, che sta seguendo i due malati colpiti dalla stessa, rara, patologia al fegato – la sindrome di Hunter – ha rilasciato a riguardo dichiarazioni ottimistiche che hanno fatto velocemente il giro del mondo.
Stiamo parlando di una terapia genica utilizzata con tecniche di correzione microscopica del Dna: sono le cosiddette "dita di zinco" che vanno a "correggere" le parti del genoma responsabili della patologia in questione, operando come bisturi microscopici a elevata precisione.
L'attenzione della comunità scientifica è dovuta alla novità della tecnica applicata direttamente all'interno del corpo del paziente, anziché in laboratorio modificando le cellule del malato e poi iniettandole di nuovo all'interno del corpo. Un esperimento azzardato, secondo alcuni osservatori, visto che queste "forbici molecolari" finora non hanno mostrato una precisione tale da escludere completamente modifiche non volute, impreviste e imprevedibili in altre zone del Dna, le cui conseguenze sarebbero tutte da scoprire. Va anche ricordato che le modifiche genetiche introdotte sono permanenti: ogni manipolazione del Dna, sia nelle zone in cui si interviene volutamente che in quelle in cui la modifica è involontaria, diventa irreversibile. E questo rende la sperimentazione particolarmente delicata.
I tre mesi iniziali di trattamento sul primo paziente, il 44enne americano Brian Madeux, avrebbero comunque dato risultati incoraggianti, tanto che questa particolare correzione del Dna proseguirà su altri due malati.
Tanta cautela – dovuta – non ha niente a che fare con l'iniziale richiesta di moratoria di questo tipo di tecnica, avanzata nei primi mesi del 2015 da un folto gruppo di ricercatori del settore, preoccupati che il *gene editing*, soprattutto nella versione Crispr-Cas9, venisse adoperato nei gameti e negli embrioni umani. Era a questo tipo di esperimenti che la richiesta di moratoria si riferiva, in alcuni appelli pubblicati da prestigiose riviste scientifiche come *Nature* e *Science* (rilanciati da *Avvenire*) nei quali, pur in modo diverso, si esprimeva tutta la perplessità degli esperti del settore per possibili, avventurose applicazioni nelle prime fasi della vita umana.
Successivamente la parola "moratoria" – in questo ambito di ricerca – è scomparsa dal dibattito pubblico, specie quello espresso da comitati etici, gruppi di ricerca e società scientifiche, sostituita dall'idea di sperimentazioni con un elevato grado di controllo, che però sottintende un pur cauto via libera. Nonostante ciò, le pubblicazioni scientifiche sul *gene editing* applicato agli embrioni umani sono a tutt'oggi meno di dieci, con risultati discussi e discutibili, a riprova della difficoltà dell'uso in tale àmbito.
Nel frattempo è nata una rivista interamente dedicata alla tecnica, il *Crispr Journal*, le pubblicazioni scientifiche al riguardo sono dell'ordine di grandezza di decine di migliaia, e buone e cattive notizie si alternano, come in ogni ricerca scientifica: sono stati pubblicati risultati sull'*editing*, in laboratorio, di cellule connesse alla distrofia muscolare, e al tempo stesso evidenziati possibili problemi immunitari, per cui la terapia con Crispr potrebbe risultare inefficace, se non addirittura tossica.

Nel 2015 fu l'ipotesi che con l'«editing genetico» si manipolasse l'embrione umano a far chiedere una moratoria. I primi risultati su malati adulti sono incoraggianti, senza dimenticare che ogni alterazione di questo tipo diventa irreversibile

Assuntina Morresi

© RIPRODUZIONE RISERVATA

VkVSlyMjVm9sb0Vhc3lSZWFkZXJfQ2VpIyMjNzFlMmJhZmItNTJiOC00MjdlLWJkNjEtZWNiYjYxZDA4N2JhIyMjMjAxOC0wMi0xM1QxMDoxOTo0OSMjI1ZFUg==