

F Dna | Virus | Editing genomico

# Programmati per guarire

La terapia genica dopo un inizio difficile è pronta a cambiare radicalmente la medicina, colpendo la causa di molte malattie

di Francesca Cerati

● Riflettori puntati sulla terapia genica. Dopo la fase di stallo e il calo degli investimenti degli anni passati, su questa linea di ricerca si riapre un grande interesse in tutto il mondo. Che non riguarda più soltanto molteplici malattie genetiche rare ma si allarga a un ampio range di patologie: dai tumori alle malattie sensoriali, fino all'insufficienza cardiaca, come alternativa al trapianto. Il merito è anche dei successi ottenuti in Italia grazie a Telethon e alle intuizioni di Luigi Naldini, alla guida dell'Istituto Tiget del San Raffaele di Milano.

Il principio di base è quello di utilizzare un "postino", ovvero un virus inattivato, che è capace di entrare nella cellula recapitando il gene desiderato. Questa tecnica, nel corso degli anni, è migliorata sia sul fronte dei vettori virali, sia sul fronte della metodologia con l'editing genomico. «I progressi degli ultimi 15 anni ci permettono di trattare in modo sicuro un numero crescente di pazienti selezionati con una vasta gamma di geni difettosi o mancanti - ci spiega Naldini - Uno dei maggiori ostacoli che abbiamo imparato a superare è la reazione eccessiva del sistema immunitario quando migliaia di copie di virus che trasportano i geni normali sono iniettati nel corpo». Ed è proprio l'équipe di Naldini che a maggio di quest'anno è riuscita a ottenere risultati sorprendenti attraverso la tecnica dell'editing genomico, riparando in

modelli animali il difetto alla base dell'immunodeficienza ereditaria chiamata Scid-X1, lavoro pubblicato su *Nature*. «L'editing del genoma si basa sulle proprietà di una famiglia di enzimi chiamati endonucleasi - continua Naldini - che hanno la capacità di tagliare il Dna in punti prestabiliti. Nella loro versione artificiale, su cui stanno lavorando laboratori di tutto il mondo, oltre alla porzione che taglia, ce n'è una che posiziona l'enzima in un punto specifico del Dna: in questo modo l'endonucleasi agisce come sorta di équipe chirurgica in miniatura, attaccandosi e tagliando solo laddove ce n'è bisogno. La cellula a quel punto avvia i meccanismi di riparazione, e legge nuovamente la sequenza partendo, però, dalle basi complementari corrette, fornite dall'esterno, fino a ripristinare la versione giusta e funzionante del gene».

E nel resto del mondo? I ricercatori dell'ospedale Harefield di Londra hanno avviato uno studio pionieristico per capire se la terapia genica può sostituire i trapianti di cuore nei pazienti con scompenso cardiaco. L'obiettivo è di aumentare i livelli di una proteina (Serca2a) fondamentale nella contrazione del muscolo cardiaco, a prescindere dalla causa che origina il disturbo, (geni, stile di vita, ambiente o un mix di tutti questi). Lo studio si aggiunge a un altro grande lavoro in corso (Cupid2) che sta indagando l'efficacia della terapia genica in 250 pazienti con infarto. All'Università della Pennsylvania invece è stato un successo il primo studio clinico che ha usato la terapia genica per contrastare il virus dell'Aids. «I risultati sono così incoraggianti - commenta Bruce Levine, che partecipa allo studio - che potrebbe diventare un'alternativa all'assunzione a vita degli antiretrovirali». La terapia imita una mutazione rara naturale che rende l'1% circa della popolazione resistente ai più comuni ceppi di Hiv. La speranza è di riuscire a modificare geneticamente nel midollo osseo le staminali che generano il sistema immunitario così da produrre un flusso costante di cellule resistenti, senza

lasciare all'Hiv posti dove nascondersi. Tenendo conto dei costi sanitari degli antiretrovirali e degli effetti collaterali, c'è davvero bisogno di una terapia alternativa.

Passi avanti anche per la cura dell'emofilia B. Alla Stanford University gli esperimenti di editing del genoma nei topi sembrano offrire risultati più sicuri rispetto alla tecnica di terapia genica di prima generazione (già testata sull'uomo), in cui non sempre l'inserzione nel Dna del gene funzionante avviene correttamente. Per fare ciò occorre infatti usare particolari enzimi che tagliano il Dna al fine di posizionare il gene. Non solo, per fare in modo che il gene funzioni si è costretti a ricorrere a un promotore. Un processo che alle volte può causare l'interruzione di alcuni geni fondamentali per la replicazione cellulare e quindi generare il cancro.

Unendo la terapia genica ai progressi fatti nel campo dei microRna (che modulano l'espressione di alcuni oncogeni o soppressori tumorali) e delle nanotecnologie si apre anche un'area inedita di anti-tumori. Un team multidisciplinare dello Yale Cancer center sta lavorando a un sistema di erogazione di nanoparticelle per la cura dei linfomi, mentre i medici dell'Università del Michigan hanno iniziato a testare due geni contro i tumori del cervello: dopo più di un decennio di test in modelli animali, è la prima volta che si prova nell'uomo. Un gene è progettato per uccidere le cellule tumorali, l'altro stimola il sistema immunitario ad attaccare le cellule cancerogene residue post-intervento. Infine, il successo della terapia genica nel trattamento di alcuni disturbi della cecità fa sperare che possa funzionare anche in altre malattie sensoriali. Nell'ultimo anno i ricercatori hanno ripristinato nei topi la capacità persa di sentire e odorare. Un giorno dunque potrà essere possibile trattare qualsiasi cosa, dalla sordità all'anosmia, con una semplice iniezione. Quante sono le aziende farmaceutiche che lo hanno capito?



Eccellenza made in Italy

## Telethon batte Harvard

La charity italiana supera anche Oxford e Yale per numero di citazioni delle pubblicazioni scientifiche

di Francesca Cerati



Terapia genica

## Il primo farmaco al mondo è italiano

Commercializzato da Chiesi, serve per combattere una malattia rara che causa pancreatiti acute

di Francesca Cerati



Leucemie

## Diagnosi in soli 30 minuti

Porta la firma della multinazionale italiana Diasorin la tecnologia per il test ultrarapido dei tumori del sangue

di Francesca Cerati



Leucemie

## Diagnosi in soli 30 minuti

Porta la firma della multinazionale italiana Diasorin  
la tecnologia per il test ultrarapido dei tumori del sangue

*di Francesca Cerati*



INNOVAZIONE BIOTECH

## Leucemia: diagnosi in soli 30 minuti

Un esempio di innovazione biotech “salvavita” che nasce da una multinazionale al 100% italiana. Si chiama Q-Lamp ed è una tecnologia di diagnostica molecolare messa a punto da Diasorin che consente di arrivare in soli 15-30 minuti alla diagnosi di leucemia, rispetto alle 4-6 ore richieste dalla metodologia Pcr, ad oggi la più diffusa nei centri [...]

di [Francesca Cerati](#) 7 Dicembre, 2014

**U**n esempio di innovazione biotech “salvavita” che nasce da una multinazionale al 100% italiana. Si chiama Q-Lamp ed è una tecnologia di diagnostica molecolare messa a punto da Diasorin che consente di arrivare in soli 15-30 minuti alla diagnosi di leucemia, rispetto alle 4-6 ore richieste dalla metodologia Pcr, ad oggi la più diffusa nei centri ematologici ospedalieri.

La rapidità di risposta è determinante per avviare tempestivamente la terapia che può salvare la vita del paziente, come nel caso delle leucemie “fulminanti” (in base ai dati dell’Associazione italiana registri tumori ogni anno in Italia si stimano circa 2.100 nuovi casi di leucemia mieloide acuta).

“La diagnostica molecolare in onco-ematologia – spiega Giulia Minnucci, senior molecular R&D manager di Diasorin – ha proprio l’obiettivo di identificare e caratterizzare le specifiche alterazioni a carico del Dna che sono avvenute nelle cellule tumorali leucemiche del singolo paziente, consentendo di diagnosticare il tipo specifico di

leucemia e quindi personalizzare la terapia". Sia la Pcr sia Q-Lamp hanno lo scopo di amplificare il Dna (o l'Rna) che si cerca, ma con quest'ultima innovazione italiana la procedura è più semplice, veloce ed economica.

Dalla quotazione in Borsa (nel 2007) Diasorin ha aumentato il personale del 75% con l'ingresso di 700 nuovi addetti, tra cui molti giovani ricercatori , 130 operativi nel centro di ricerca di Gerenzano (Varese), ed è in grado di produrre 6-8 nuovi test all'anno.