

TERAPIA GENICA DELLE EMOGLOBINOPATIE

Il 25 Dicembre dello scorso anno la prestigiosa rivista *Nature Biotechnology*, pubblicava un interessante articolo dal titolo *“Un strategia genetica per trattare l’anemia falciforme regolando in maniera sinergica l’espressione del trasgene e quella di un RNA interferente”*. Coautori dello studio, assieme al coordinatore del laboratorio di Genetica del Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre Institute di New York, Michel Sadelain, il Prof. Aurelio Maggio, la Dott.ssa Santina Acuto e la Dott.ssa Rosalba Di Marzo, rispettivamente Primario della Divisione Ematologia II con Talassemia dell’Ospedale V.Cervello di Palermo e Biologhe le altre due studiose, sempre dello stesso Ospedale palermitano.

Lo stesso gruppo italo-americano sta concludendo uno studio analogo, sulla cura genetica per la beta-talassemia, i cui risultati sono di imminente pubblicazione.

Il 2 Febbraio scorso, il Prof. Maggio ha rilasciato un’interessante intervista all’inserito “Salute” del quotidiano *La Repubblica*, nella quale illustrava le linee generali di una terapia genica, per l’Anemia Falciforme e la beta-thalassemia.

Il giorno 11Febbraio, le Dott.sse Acuto e Di Marzo, hanno cortesemente rilasciato a chi scrive un’intervista molto puntuale e chiara della quale vi diamo conto qui’ di seguito.

“All’Ospedale Cervello di Palermo sono state purificate le cellule staminali dal midollo osseo di pazienti drepanocitici e talassemici siciliani; queste cellule sono state portate nel laboratorio di Genetica del Memorial Sloan-Kettering Institute per effettuare sulle stesse la terapia genica già sperimentata da Sadelain e dai suoi collaboratori nelle cellule staminali del topo. I vettori utilizzati per il trasferimento del materiale genetico sono derivati dal lentivirus dell’Hiv-1.

Si parla di vettori e non più di virus perché dal genoma virale sono state eliminate le sequenze patogene ed al loro posto sono state inserite le sequenze “terapeutiche”.

*Il nuovo vettore lentivirale, oggetto della recente pubblicazione su *Nature Biotechnology*, è denominato G9 e contiene due sequenze che assieme contribuiscono a curare l’anemia falciforme, una malattia determinata da una mutazione del gene globinico beta che porta alla produzione di un’emoglobina difettosa (l’emoglobina S). Il gene terapeutico contenuto nel vettore è costituito dal gene globinico fetale gamma, un gene che in natura viene espresso solo allo stadio fetale. Una produzione del 20% di emoglobina fetale nei globuli rossi del paziente falcemico è in grado di diminuire drasticamente le crisi falcemiche; inoltre è stata inserita nello stesso vettore, una piccola sequenza di DNA che produce molecole di RNA chiamati RNA-Interferenti. Questa sequenza è stata costruita per interferire e bloccare specificatamente il messaggero beta-S. Il vettore G9 è stato introdotto nelle cellule staminali purificate dal midollo dei pazienti falcemici e queste sono state coltivate in provetta fino alla loro completa maturazione con produzione di globuli rossi. I risultati ottenuti hanno dimostrato che le cellule trattate sono state geneticamente corrette dal vettore G9 infatti, sono stati prodotti alti livelli di emoglobina fetale con una contemporanea riduzione (90%) dell’emoglobina difettosa, l’emoglobina S.*

Questo nuovo vettore offre quindi ottime prospettive per la cura genetica dell’anemia falciforme.

Per quanto riguarda la beta-talassemia, inizierà nei prossimi mesi la sperimentazione sull’uomo con l’utilizzo di vettori lentivirali che contengono un gene beta globinico funzionante.

L’agenzia europea per il controllo del farmaco ha approvato un trial clinico che si terrà in Francia su 10 pazienti ed è in via di presentazione alla FDA (Food and Drug Administration) un protocollo clinico per iniziare un trial in America su altri 10 pazienti con beta talassemia”.

* * *

L’Ospedale Cervello di Palermo, con l’aiuto della Fondazione “Piera Cutino” ha in progetto di costruire, in tempi brevi, un padiglione che sarà anche dedicato alla terapia genica, dove saranno ospitati i pazienti e i loro familiari.

Come si svolgerà la terapia con gene corretto?

“Verranno innanzi tutto prelevate dal midollo osseo del paziente le cellule staminali e sul 50% di esse verrà apportata la modifica, correggendo l’informazione genetica che la natura aveva dato. L’altro 50% verrà conservato per un utilizzo che più avanti spiegheremo. Le cellule trattate saranno reinfuse nel paziente dopo avere praticato una blanda terapia chemioterapica per creare spazio nel midollo

che dovrà ospitare le cellule staminali corrette. Sappiamo che nel tradizionale trapianto di midollo osseo da donatore compatibile ci sono due rischi: il rigetto del trapianto e le conseguenze infettivologiche dovute al periodo d'aplasia midollare.

Nel caso di terapia genica il rigetto è da escludere trattandosi di trapianto autologo (cioè con le cellule dello stesso paziente) e il periodo di aplasia non dovrebbe portare a conseguenze nocive trattandosi di chemio terapia molto blanda. I vettori lentivirali utilizzati hanno inoltre nel loro bagaglio genetico le sequenze che gli consentono di espletare la loro azione solo nelle cellule eritropoietiche e senza interferire con tutte le altre funzioni della cellula.

Intorno ad ogni singolo paziente inoltre si concentreranno sinergicamente le competenze di genetisti, trapiantologi, ematologi, biologi, clinici specialisti nella cura della talassemia e tutte quelle figure professionali utili allo scopo finale che è il successo della terapia genica.

Che fine farà l'altro 50% di cellule prelevate dal midollo del paziente e non trattate?

Gli verranno reinfuse, nella malaugurata ipotesi di un non attecchimento delle cellule geneticamente corrette, in attesa di un momento più propizio”.

Consentiteci una considerazione finale che volentieri facciamo nostra, ma che è frutto della riflessione delle Dott.sse Acuto, Di Marzo e del Prof. Maggio: *“Oggi la Talassemia è curata nel modo migliore possibile e la qualità della vita dei pazienti è accettabile come mai nel passato. I talassemici sono pazienti con una buona aspettativa di vita. Ciò ci impone di offrire loro la soluzione del loro problema: “La Guarigione”, quando saremo assolutamente certi del risultato. Le sperimentazioni cliniche che stanno iniziando sono chiamate di fase I e sono mirate a dimostrare la sicurezza e la non tossicità del trattamento genetico. I risultati che saranno ottenuti dal trial di fase I serviranno per formulare protocolli clinici di fase II che mireranno a raggiungere i risultati che riguardano l'efficacia del trattamento”.*

Nel frattempo incrociamo le dita e inviamo un caloroso e affettuoso ringraziamento a tutti quei pazienti talassemici e drepanocitici siciliani, che si sono offerti per il prelievo del loro midollo, generosamente, pur nell'incertezza della situazione iniziale, e che hanno consentito di arrivare fino ai risultati fin qui ottenuti.