

UNA SPERANZA DALLA TERAPIA GENICA

1.

In questo articolo vogliamo parlare dell'anemia mediterranea e di quella falciforme, che affliggono una parte della popolazione, ma in particolare ci concentreremo sulla terapia genica, una delle ultime scoperte in questo campo e, momentaneamente, anche unica soluzione di guarigione completa oltre al trapianto di midollo osseo.

2.

L'anemia mediterranea è una malattia che affligge prevalentemente le popolazioni dell'area mediterranea e nelle nostre zone si è diffusa come forma naturale di protezione contro la malaria. Essa è diffusa anche nella penisola araba, nella Cina meridionale, in Iran, in Africa e nel Sud-Est asiatico. Essa provoca una minore produzione di emoglobina e di globuli rossi nel sangue, e può essere divisa in più categorie in base al grado di gravità della malattia. Le forme più lievi solitamente non comportano problemi nella vita di tutti i giorni.

L'anemia falciforme è particolarmente diffusa in alcune aree del globo, in particolare nelle regioni mediterranee (soprattutto africane) e più in generale in quelle dove la malaria è tuttora presente. E' una patologia in cui i globuli rossi appaiono a forma di falce anziché biconcavi come dovrebbero mostrarsi, ed è dovuta ad un allele recessivo ereditato da entrambi i genitori.

CENNI SU ANEMIA MEDITERRANEA E FALCIFORME

ANEMIA MEDITERRANEA

Questo tipo di anemia è abbastanza comune, l'incidenza globale è di 1 ogni 100.000, e il suo principale effetto è la minor produzione di emoglobina, specificatamente l'emoglobina Hba, e di globuli rossi nel sangue. Le cause sono esclusivamente genetiche, infatti dipende dalla mutazione del gene HBB, che è coinvolto nella formazione di una proteina importante per le molecole di emoglobina nell'adulto.

Possiamo distinguere l'anemia mediterranea in tre differenti tipologie, sulla base della sua gravità:

Talassemia major o morbo di Cooley, Talassemia intermedia e Talassemia minor.

Il morbo di Cooley è **la forma più invalidante di Beta Talassemia** che necessita di cure e **trasfusioni costanti, e per contrarla bisogna ereditare da entrambi i genitori il gene difettoso.**

La talassemia intermedia ha una sintomatologia estremamente variabile. La differenza tra morbo di Cooley e talassemia intermedia risiede nel significato delle trasfusioni: chi è affetto di talassemia intermedia dovrà fare trasfusioni per migliorare la qualità di vita, chi è affetto dal morbo di Cooley per sopravvivere. I sintomi sono gli stessi della Talassemia major, ma in forma più blanda.

La talassemia minor è quasi asintomatica e non ha ripercussioni sulla vita pratica, ma chi ne è affetto è sempre un portatore sano e quindi può trasmetterla geneticamente.

I talassemici minori non devono essere trasfusi.

TERAPIA GENICA

I ricercatori guidati da Giuliana Ferrari dell'Istituto San Raffaele-Telethon per la Terapia Genica (Hsr-Tiget) e dell'Università Vita-Salute San Raffaele di Milano hanno dimostrato nei topi come le

cellule staminali emopoietiche (cioè quelle destinate a crescere e a differenziarsi in cellule del sangue), una volta corrette con la terapia genica e trapiantate nell'organismo, abbiano un forte vantaggio rispetto a quelle malate e riescano, seppure numericamente in minoranza, ad assicurare una normale produzione di globuli rossi. La scoperta dà quindi importanti indicazioni operative a tutti quegli scienziati che in diversi laboratori del mondo stanno lavorando alla messa a punto di una strategia sicura ed efficace per la terapia genica della beta-talassemia, o morbo di Cooley.

Al momento l'unica terapia che assicura una guarigione definitiva è il trapianto di cellule staminali del midollo osseo, ma non sempre si dispone di un donatore compatibile. Con la terapia genica, invece, non occorrerebbe trovare un donatore. La strategia prevede infatti di prelevare le cellule staminali del malato e iniettarvi un vettore virale, un comune virus reso innocuo, contenente una copia corretta del gene della beta globina. Le cellule trattate vengono poi reinfuse nel paziente e danno vita a globuli rossi sani. Nel modello animale della malattia la terapia ha dimostrato di funzionare fin dal 2000.

Finalmente, a un giovane di 18 anni, chiamato ET perché affetto da una forma di E-talassemia, è stata offerta nel 2007 a titolo sperimentale la terapia genica: dopo il prelievo del suo midollo osseo gli è stato somministrato un chemioterapico capace di distruggere quasi completamente il resto del midollo. In seguito le cellule del midollo nelle quali era stato introdotto il gene corretto della globina sono state re-infuse: dal punto di vista medico si tratta di una procedura assai simile a quella di un cosiddetto auto-trapianto. Ci sono voluti quattro mesi prima di essere certi che il trattamento avesse funzionato: dal giugno del 2008 ET non ha più fatto una sola trasfusione, e il suo livello di emoglobina, sebbene non normale, è intorno a 10, permettendogli una buona qualità di vita.

ANEMIA FALCIFORME

L'anemia falciforme o drepanocitica è una malattia in cui i globuli rossi appaiono a forma di falce, anziché biconcavi come dovrebbero normalmente mostrarsi.

È una malattia genetica causata da un allele recessivo. Secondo le leggi della genetica classica, per ogni nostra caratteristica abbiamo due alleli (cioè due copie dello stesso gene) che “dicono” come saremo, uno materno ed uno paterno. Questi alleli possono essere uguali o diversi.

Quello riguardante l'anemia falciforme può avere solo due conformazioni: normale o alterato.

Perché la malattia si manifesti, gli alleli materni e paterni devono essere entrambi alterati, per cui abbiamo tre tipi di persone in relazione all'anemia falciforme:

- Le persone sane (che hanno entrambi gli alleli, materno e paterno, normali);
- Le persone portatrici sane (che hanno uno dei due alleli normale e l'altro alterato, ma appaiono sempre sane);
- Le persone malate (che li hanno tutti e due alterati, e manifestano la malattia).

L'anemia falciforme, a differenza di altri tipi di anemie in cui i globuli rossi effettivamente mancano, è una delle cosiddette “anemie false”, cioè gli eritrociti di per sé ci sono ma non svolgono il proprio lavoro. Anzi, l'organismo sa benissimo che mancano e infatti cerca di rigenerarli, ma il problema è che non trasportano ossigeno come dovrebbero. Il problema del passaggio difficoltoso del sangue nei vasi, inoltre, porta anche ad infezioni frequenti perché risulta compromesso il sistema immunitario. Purtroppo, l'unica terapia efficace in questi casi sarebbe il trapianto di midollo osseo, che ha il DNA di un'altra persona e produce globuli rossi sani.

TERAPIA GENICA

E' recentemente stato creato in laboratorio un nuovo vettore virale per la cura genetica, e sono stati riscontrati dei risultati positivi nelle cellule di topo in coltura e nelle cellule staminali del midollo osseo di pazienti falcemici siciliani.

Il vettore utilizzato per il trasferimento del materiale genetico è derivato 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 è denominato G9 e contiene due sequenze che assieme contribuiscono a curare l'anemia falciforme. Il gene terapeutico in esso contenuto è costituito dal gene globinico fetale gamma, un gene che in natura viene espresso solo allo stadio fetale; inoltre è stata inserita nello stesso vettore una piccola sequenza di DNA che produce molecole di RNA chiamate RNA-interferenti. Questa sequenza è stata opportunamente costruita per interferire e bloccare specificatamente il messaggero beta-S, il quale determina la formazione di poche molecole di mRNA e quindi di poca globina beta.

In pratica con un unico vettore, una volta inserito nel DNA delle cellule, si volevano ottenere due scopi: la distruzione selettiva dell'emoglobina-S e la produzione dell'emoglobina fetale. Entrambe le funzioni dovevano portare alla correzione delle cellule malate.

Il vettore G9 è stato introdotto nelle cellule staminali purificate e queste sono state coltivate in laboratorio, in opportune condizioni, fino ad ottenere la completa maturazione con produzione di globuli rossi. In altre parole, si sono riprodotti in provetta tutti i passaggi che in natura avvengono nel midollo osseo per generare cellule del sangue a partire dalle cellule staminali. Questo processo ha permesso di studiare l'effetto del nuovo vettore sulle cellule umane. I risultati sono stati entusiasmanti ed hanno dimostrato che le cellule trattate sono state effettivamente 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.

Il gruppo di ricerca di Marina Cavazzana, dell'ospedale Necker di Parigi, ha trattato un adolescente con una forma di anemia falciforme. I ricercatori hanno estratto le cellule staminali dal midollo osseo del ragazzo, introducendovi un gene terapeutico e reimpiantandole nel paziente: nei mesi successivi questi è riuscito a produrre un'emoglobina che funzionava correttamente.

Il risultato del test è promettente per le malattie dell'emoglobina, come l'anemia falciforme e la beta talassemia: ricapitolando, questo trattamento prevede il prelievo dal midollo osseo del paziente delle cellule emopoietiche, e la loro correzione *ex vivo* attraverso l'utilizzo di un vettore virale (reso innocuo) che inserisce al loro interno il gene che codifica correttamente. Dopo aver azzerato il midollo osseo del paziente le cellule sane vengono reinfuse: si tratta sostanzialmente di un autotrapianto di midollo.

LIMITI DELLE TERAPIE GENICHE

Occorrono, però, altri casi e anche un periodo di tempo adeguato per la valutazione del trattamento: i pazienti a cui si sono sottoposti alla terapia genica sono pochi e dovranno essere monitorati, per vedere se andranno incontro a complicazioni, ma gli esperti sono fiduciosi nel successo della terapia

ISSS Gabriele D'Annunzio, Gorizia

genica. Oltre a ciò, bisogna tenere conto dei costi esorbitanti e della complessità delle metodologie, che costringe alla ricerca di esperti sufficientemente preparati e di strutture adeguatamente equipaggiate. Oggi gli ospedali in grado di effettuare terapia genica su cellule del sangue *ex vivo* sono una dozzina al mondo e sono dislocate in grandi città come New York, Milano, Seattle e Parigi. Questo significa costosi viaggi della speranza attraverso il globo. Pochi dei pazienti potrebbero permetterseli.

Fonti: <http://www.anemiamediterranea.it/>

<http://www.anemiamediterranea.it/anemia-falciforme-cose-le-cause-le-cure-migliori/>

http://www.ilsole24ore.com/art/commenti-e-idee/2010-09-17/anemia-mediterranea-asso-terapia-080337.shtml?uuid=AYMhveQC&refresh_ce=1

<http://www.telethon.it/news-video/news/talassemia-pi%25C3%25B9-vicini-alla-terapia-genica>

<http://www.talassemicipiemonte.it/it/la-terapia-genica/>

<http://www.internazionale.it/scienza/claudia-grisanti/2017/03/07/terapia-genica-talassemia>

<http://wellness4good.eu/successi-e-limiti-della-terapia-genica-il-caso-anemia-falciforme>