



Uno studio dei ricercatori dell'Istituto San Raffaele Telethon per la Terapia Genica di Milano ha dimostrato in modelli animali che la terapia genica intracerebrale potrebbe diventare una cura per le leucodistrofie, tra cui la malattia di Krabbe



Milano, 11 aprile 2016 – Grazie alla ricerca condotta dalla Fondazione Telethon e dall'IRCCS Ospedale San Raffaele, una delle 18 strutture di eccellenza del Gruppo Ospedaliero San Donato, un'altra malattia genetica rara potrebbe essere curata con la terapia genica, che oggi rappresenta una concreta speranza per alcune malattie considerate incurabili fino a pochi anni fa.

Un nuovo studio condotto dai ricercatori dell'Istituto San Raffaele Telethon di Milano (SR-Tiget) guidati da Angela Gritti, capo dell'unità Terapia genica con cellule staminali neurali per le malattie da accumulo lisosomiale, ha dimostrato l'efficacia di un approccio di terapia genica intracerebrale per bloccare il danno neurologico in una grave malattia, quella di Krabbe, causata da mutazioni in un gene chiamato GALC. Questa malattia colpisce il sistema nervoso ed è caratterizzata dall'accumulo di sostanze tossiche nelle cellule che formano la mielina, la guaina che riveste come un nastro isolante le fibre nervose.

Il lavoro è pubblicato su *EMBO Molecular Medicine* e apre una nuova frontiera per la terapia genica.

La sperimentazione

Il team di ricerca di Angela Gritti è riuscito a “correggere” parte delle cellule nervose malate fornendo loro una versione funzionante del gene GALC tramite un vettore lentivirale, ovvero una versione opportunamente modificata del virus Hiv. Iniettato direttamente nel cervello, questo vettore è in grado di far esprimere alle cellule una versione funzionante della proteina GALC. La proteina non solo ripulisce dagli accumuli tossici le cellule corrette dal vettore, ma viene anche trasportata nel tessuto nervoso a beneficio delle altre cellule malate.

Questi risultati erano stati osservati in studi precedenti su modelli murini. Ora i ricercatori hanno dimostrato che l'infusione terapeutica non solo è sicura, ma permette di ridurre alcuni sintomi/effetti della malattia in breve tempo anche su un primate non umano affetto dalla malattia di Krabbe (nato nella colonia di Tulane in Louisiana – USA), che rappresenta il modello più vicino all'uomo di questa malattia. Il prossimo passo sarà validare sicurezza ed efficacia della terapia su un numero maggiore di animali prima di poter avviare la sperimentazione nell'uomo.

Nell'ambito dello stesso studio la terapia genica intracerebrale è stata valutata anche per il trattamento della leucodistrofia metacromatica, una malattia da accumulo lisosomiale con caratteristiche simili alla malattia di Krabbe ma causata da mutazioni in un altro gene, chiamato ARSA. Anche in questo caso, gli esperimenti hanno mostrato che l'iniezione del vettore è sicura e consente di ripristinare le funzioni del gene difettoso. Per la leucodistrofia metacromatica è attualmente in corso presso l'Istituto San Raffaele Telethon di Milano uno studio clinico avviato nel 2010 per un'altra terapia genica, che prevede il prelievo delle cellule staminali del sangue dal midollo osseo del paziente, la loro correzione in laboratorio e la successiva reinfusione. La terapia sta dando ottimi risultati soprattutto quando somministrata nella fase pre-sintomatica della malattia. Rispetto a quest'ultima, già applicata nei pazienti, la tecnica descritta nel nuovo lavoro prevede invece l'infusione dei geni funzionanti direttamente nel cervello e potrebbe in futuro offrire una speranza per i bambini in cui il decorso della malattia è già iniziato, o per pazienti con un esordio tardivo dei sintomi.

La malattia di Krabbe

La malattia di Krabbe è una malattia neurodegenerativa causata da mutazioni nel gene GALC essenziale nella formazione della mielina, la guaina che riveste le fibre nervose. Esistono due forme di malattia: la più comune riguarda circa il 90% dei casi e insorge già entro i 3-6 mesi di vita, con esito fatale entro i tre anni. Una seconda forma può comparire più tardi e manifestarsi anche in età adulta. La malattia di Krabbe appartiene alle malattie da accumulo lisosomiale, come la leucodistrofia metacromatica per cui è in corso presso l'Istituto San Raffaele Telethon di Milano uno studio clinico basato sul trapianto di cellule staminali del sangue – prelevate dal midollo dello stesso paziente e corrette con la terapia genica – che sta dando ottimi risultati.

Rispetto alla leucodistrofia metacromatica però, la malattia infantile di Krabbe esordisce più precocemente e progredisce più rapidamente; pertanto, potrebbe essere meno responsiva alla terapia genica con cellule staminali del sangue, come anche suggerito da studi effettuati in modelli animali: da qui l'esigenza di trovare una strada complementare, come la nuova tecnica di infusione intracerebrale della terapia studiata dal gruppo di Angela Gritti.

Nel complesso la Fondazione Telethon ha sostenuto la ricerca sulla malattia di Krabbe investendo oltre 2.600.000 euro su 12 progetti di ricerca i cui risultati sono stati resi noti in 41 pubblicazioni scientifiche.

La terapia genica: la storia di un successo italiano

In Italia un ruolo di primo piano per lo sviluppo della terapia genica è stato svolto dalla Fondazione Telethon che negli anni '90, in collaborazione con l'IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano, ha fondato l'Istituto San Raffaele Telethon di Milano. Oggi la terapia genica messa a punto presso questo Istituto è un trattamento risolutivo per l'Ada-Scid, grave immunodeficienza ereditaria che rende i bambini colpiti suscettibili a qualsiasi infezione e costantemente in pericolo di vita. Nel 2010 è stata avviata la sperimentazione su pazienti affetti da leucodistrofia metacromatica e sindrome di Wiskott-Aldrich. La

particolarità di questa applicazione clinica è rappresentata dal vettore virale utilizzato: il virus dell'Hiv modificato e reso innocuo.

L'intuizione di utilizzare questo virus è stata di Luigi Naldini, direttore dell'Istituto San Raffaele Telethon di Milano che nel 2013 ha confermato che la terapia funziona. Attualmente sono in corso numerosi studi finalizzati a testare l'efficacia della terapia genica per altre malattie tra cui la beta-talassemia, caratterizzata da un'anemia cronica causata da un difetto nella produzione di emoglobina. Studi recenti hanno dimostrato in modelli sperimentali anche un potenziale utilizzo della terapia genica come trattamento definitivo per l'emofilia B, malattia dovuta al difetto di uno dei fattori della coagulazione del sangue che causa sanguinamenti spontanei potenzialmente letali.

EMBO Mol Med – 29 MARZO 2016

Pervasive supply of therapeutic lysosomal enzymes in the CNS of normal and Krabbe-affected non-human primates by intracerebral lentiviral gene therapy

Vasco Meneghini¹, Annalisa Lattanz¹, Luigi Tiradani¹, Gabriele Bravo¹, Francesco Morena², Francesca Sanvito³, Andrea Calabria¹, John Bringas⁴, Jeanne M. Fisher-Perkins⁵, Jason P. Dufour⁵, Kate C. Baker⁵, Claudio Doglioni³, Eugenio Montini¹, Bruce A. Bunnell⁵, Krystof Bankiewicz⁴, Sabata Martino², Luigi Naldini¹ and Angela Gritti¹.

1. *SR - Tiget, Division of Regenerative Medicine, Stem Cells and Gene Therapy, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Via Olgettina 58, 20132 Milan, Italy*
2. *University of Perugia, Department of Chemistry, Biology and Biotechnologies, Biochemistry and Molecular Biology Unit, Via del Giochetto, Perugia, Italy*
3. *San Raffaele Scientific Institute, Anatomy and Histopathology Department, Via Olgettina 58, Milano, Italy.*
4. *University of California San Francisco (UCSF), Mission Center Building, BOX 0555, 1855 Folsom Street, Room 226, San Francisco, CA 94103*
5. *Tulane National Primate Research Center, Division of Regenerative Medicine, 18703 Three Rivers Road, Covington, LA 70433, USA.*

fonte: ufficio stampa