

17 novembre 2010 18:31

ITALIA: Nuova terapia genica contro malattia di Krabbe

Ideata una nuova strategia di terapia genica per la malattia di Krabbe, una grave patologia genetica che colpisce il sistema nervoso: grazie alla terapia genica con cellule staminali emopoietiche un team internazionale di ricercatori diretto da **Luigi Naldini** presso l'Istituto San Raffaele-Telethon per la terapia genica (Hsr-Tiget) di Milano e' riuscito per la prima volta a trattare la malattia nel modello animale. Il risultato e' riportato sulle pagine di 'Science Translational Medicine', la nuova rivista edita dal giornale scientifico internazionale dedicata alle ricerche traslazionali, fortemente improntate cioe' al trasferimento 'dal bancone del laboratorio al letto del paziente'.

Come spiega Alessandra Biffi, condirettore dello studio con Luigi Naldini, 'la malattia di Krabbe, chiamata anche leucodistrofia a cellule globoidi, e' una malattia da accumulo lisosomiale che colpisce in eta' infantile e ha un decorso rapidamente progressivo e sempre fatale. La malattia e' ereditaria ed e' dovuta a difetti nel gene per la galattocerebrosidasi (Galc), enzima deputato allo smaltimento di alcune componenti della mielina, il rivestimento isolante dei nervi essenziale per la conduzione degli impulsi nel sistema nervoso centrale e periferico. Se l'enzima e' difettoso, viene meno il ricambio naturale di queste sostanze, che si accumulano cosi' nei lisosomi (le strutture normalmente deputate allo smaltimento dei rifiuti cellulari) e diventano tossiche per la mielina. Ne risulta un progressivo arresto dello sviluppo psicomotorio dei bambini colpiti, che perdono anche le capacita' motorie e cognitive gia' acquisite'.

Purtroppo, ad oggi non esiste alcuna terapia capace di prevenire o arrestare il decorso della malattia, ne' di reintegrare le funzioni perse. In alcuni casi si puo' rallentare la progressione della malattia effettuando un trapianto di cellule staminali ematopoietiche (cellule madri di tutti gli elementi del sangue) provenienti da un donatore sano prima della comparsa dei sintomi (quindi entro i primi 4 mesi di vita).

Non sempre, pero', e' disponibile un donatore compatibile; inoltre questo tipo di trapianto presenta il rischio di rigetto da parte dell'organismo verso le cellule staminali del donatore. 'La nostra esperienza in altre patologie analoghe - continua Biffi - ha dimostrato che si puo' rendere il trattamento piu' efficace e meno rischioso correggendo geneticamente le cellule staminali ematopoietiche del paziente stesso. Per farlo si sfruttano dei particolari vettori virali (detti lentivirali) che consentono di ottenere nelle cellule del paziente una produzione superiore al normale del gene terapeutico (GALC in questo caso), in assenza di rischi legati alla incompatibilita' tra donatore e ricevente del trapianto'.

Questo approccio, basato sulla possibilita' di utilizzare le cellule mature del sangue - derivate dalle cellule staminali ematopoietiche trapiantate - come veicolo per trasportare l'enzima funzionante nel sistema nervoso affetto, e' stato gia' applicato con successo dai ricercatori dell'Hsr-Tiget a modelli pre-clinici di altre malattie da accumulo lisosomiale ed e' attualmente oggetto di uno studio clinico in corso su pazienti affetti da leucodistrofia metacromatica. Finora, pero', non era stato possibile applicarlo anche alla malattia di Krabbe perche', come spiega Naldini 'ci siamo imbattuti in una inattesa tossicita' dell'enzima Galc per le cellule staminali del sangue, cosa che invece non si verificava nella loro progenie differenziata. Abbiamo allora ideato una nuova strategia per regolare l'espressione del gene terapeutico, che deve essere inserito nelle cellule staminali per garantirne il mantenimento a lungo termine e la trasmissione a tutta la loro progenie, ma non vi deve esprimere il suo prodotto. Per questo ci siamo serviti dei microRna, piccoli elementi regolatori dell'espressione di altri geni. Ogni micro-Rna puo' 'spegnere' l'espressione di una batteria di altri geni che riconosce attraverso una sorta di 'codice a barre' impresso sul loro messaggio'.

Grazie a un nuovo metodo messo a punto proprio da loro per visualizzare l'attivita' dei microRna in singole cellule viventi, i ricercatori dell'Hsr-Tiget hanno cercato quali fossero selettivamente espressi nelle rare cellule staminali del midollo osseo e non nella loro progenie in corso di differenziamento. Hanno cosi' identificato per la prima volta dei microRna specifici per le cellule staminali ematopoietiche e inserito il codice a barre riconosciuto da uno di questi microRna in un vettore lentivirale per la terapia genica della malattia di Krabbe, che in questo modo risulta sensibile al silenziamento da parte del microRna.

Firmano il lavoro come primi autori Bernhard Gentner, un medico-ricercatore tedesco ed Ilaria Visigalli, entrambi in apprendistato presso l'Hsr-Tiget e l'Universita' San Raffaele, ed altri collaboratori dell'Universita' di Toronto.

Lo studio e' stato effettuato grazie a finanziamenti erogati da Telethon, Comunita' Europea, Fondazione Cariplo

(progetto Nobel), National Tay Sachs and Allied Diseases Association e European Leukodystrophy Association (ELA).