

Medicina

Ricerca
E si punta anche sull'individuazione di biomarcatori

Un settore su cui si stanno impegnando molto i ricercatori del Centro Dino Ferrari di Milano, diretto da Nereo Bresolin, è la scoperta di biomarcatori delle malattie neurodegenerative, dall'Alzheimer alle demenze, con il gruppo di ricerca coordinato da Elio Scarpini. «L'obiettivo è avere "determinanti" della patologia che consentano di valutarne andamento e risultati di un'eventuale cura — spiega Giacomo Comi, docente di neurologia all'Università di Milano e

vice direttore del Centro —. È un altro fiore all'occhiello del Centro anche la Biobanca di muscolo scheletrico, nervo periferico, DNA e culture cellulari diretta da Maurizio Moggi: conserva oltre quindici mila campioni biologici di pazienti con malattie rare neuromuscolari, analizzati per finalità diagnostiche e di ricerca nei laboratori del Centro e non solo.

E. M.
© RIPRODUZIONE RISERVATA

Una strada «antisenso» nella **terapia genica**

In sperimentazione (ancora in fase preliminare) un innovativo approccio per il trattamento di gravi malattie neuromuscolari, come la Sma

La storia

Il "Centro Dino Ferrari" dell'Università degli Studi di Milano è stato fondato nel 1978 dal professor Guglielmo Scarlato e dall'ingegner Enzo Ferrari, presso l'Istituto di Clinica Neurologica del Policlinico di Milano. Riconosciuto a livello internazionale per l'attività di ricerca e diagnostica nel campo delle malattie muscolari e neurodegenerative, il Centro è stato dedicato alla memoria del figlio di Enzo, Dino, affetto da distrofia muscolare

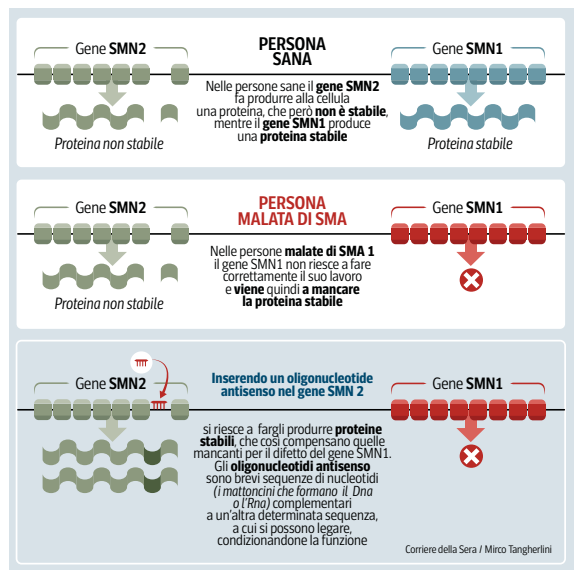
Sta succedendo, ora, in laboratori e cliniche all'avanguardia, in Italia e nel mondo. Senza clamore, lontano dai riflettori ma con risultati documentati e verificabili che arrivano da una ricerca clinica rigorosa. Non più casi in cui "sembra" che il paziente migliori o trattamenti miracolosi non meglio specificati, ma dati che arrivano da sperimentazioni cliniche di terapie passate al vaglio in innumerevoli laboratori prima di approdare all'uomo: per malattie neuromuscolari come l'atrofia muscolare spinale (Sma) si iniziano finalmente a raccogliere i frutti di decenni di lavoro ed è di poche settimane fa la pubblicazione su *Neurology* dell'uso degli *oligonucleotidi antisenso* come possibile cura per la Sma di tipo 2 e 3 (si veda box).

Gli autori, un gruppo di ricercatori della Columbia University di New York, hanno trattato 28 bimbi dai 2 ai 14 anni per capire se l'approccio fosse sicuro e ben tollerato, scoprendo che questo tipo di terapia genica è in grado di migliorare parametri clinici quantificabili: nella scala della funzionalità motoria usata per valutare questi pazienti, l'oligonucleotide antisenso ad alte dosi ha migliorato il punteggio di 3,1-5,8 punti. Un risultato tangibile e promettente: non si può considerare una vera cura, trattandosi di dati sperimentali, ma è una buona base per proseguire su questa strada e l'Italia, con il Centro Dino Ferrari dell'Università degli Studi di Milano, che ha sede alla Fondazione Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, sta contribuendo in modo significativo a individuare terapie genetiche efficaci per le malattie neuromuscolari. Spiega Giacomo Comi, docente di neurologia dell'Università di Milano e vice direttore del Centro Dino Ferrari: «Dopo tanti anni in cui ogni nuova scoperta di geni implicati in queste patologie sembrava preludere a una cura risolutiva che poi non arrivava mai, finalmente iniziano a essere testati in clinica potenziali "farmaci" cui stiamo lavorando da tempo, nel nostro Paese e altrove. Gli oligonucleotidi antisenso, per esempio, sono uno degli approcci possibili: nella Sma, il gene *Smn-1* non è funzionante ma accanto ha un gene simile, *Smn-2*, su cui è possibile intervenire grazie agli oligonucleotidi per avere un'espressione corretta della proteina e riuscire così a curare, o almeno migliorare, la malattia. Lo stesso approccio si sta tentando sulla Sma di tipo 1 ed è verosimile che possa dare buoni risultati anche in altre malattie in cui si può ipotizzare un effetto positivo modulando l'espressione di alcuni geni. È il caso, per esempio, della sclerosi laterale amiotrofica in cui ci sia una mutazione del gene *Sod-1*, perché ridurre l'espressione della variante genetica difettosa potrebbe, se non altro, diminuire la gravità delle manifestazioni della patologia».

Un altro tipo di terapia genica approdato in clinica è l'uso di virus *adeno-associati di tipo 9* che possano sostituire il gene "sbagliato" con uno che funzioni correttamente: è tuttora in corso la prima sperimentazione su 15 bambini con Sma1, guidata da Jerry Mendell e Brian Kaspar del *Nationwide Children's Hospital* di Columbus, in Ohio. «I virus adeno-associati di tipo 9 sono vettori che non provocano tossicità nell'uomo e hanno una buona efficacia soprattutto nelle prime fasi di vita: sono perciò promettenti per la terapia genica "classica", in cui si tenta di curare il paziente dandogli il gene mancante, o difettoso, alla base della patologia — spiega Comi —. Nei nostri laboratori stiamo sviluppando un'analoga terapia genica per l'atrofia muscolare spinale con *distress* respiratorio di tipo 1 (Sma1d1), al momento ancora in fase preclinica. Grazie a queste ricerche possiamo dare un messaggio di speranza ai malati, fondato su solide basi scientifiche: serviranno ancora molte verifiche prima che gli enti regolatori diano l'autorizzazione al commercio delle terapie geniche, bisognerà accertarne i benefici e valutarne gli effetti collaterali, ma non si tratta

più di ipotesi allo studio soltanto in modelli sperimentali. Tutta la conoscenza accumulata in anni di studi sta tornando ai pazienti sotto forma di possibili trattamenti».

Nessuna terapia miracolosa che risolva il cento per cento dei casi ma, dopo l'identificazione dei geni responsabili, si stanno finalmente ottenendo trattamenti da provare in clinica con buone speranze di riuscita. Risultati possibili grazie a centri come il Dino Ferrari dove laboratori e "corsie" sono in stretta connessione, come sottolinea Comi: «Oltre a ricordare ai ricercatori quale enorme impatto possano avere le loro scoperte, la presenza dei malati è un grandissimo valore aggiunto perché ci dà accesso a preziose opportunità per studiare le ipotesi di trattamento su modelli di malattia molto raffinati. Nei nostri laboratori, per esempio, stiamo testando gli oligonucleotidi antisenso su motoneuroni fatti differenziare da staminali pluripotenti indotte, trasformate a partire da fibroblasti cutanei dei pazienti con Sma, Sla e neuropatie ereditarie. Significa poter vedere come reagiscono cellule umane che altrimenti non sarebbero in alcun modo "raggiungibili" per esperimenti in cui testare probabili terapie». Oltre alle colture bidimensionali di



Strutture in vitro
I ricercatori stanno creando «organoidi» per avere modelli di studio più realistici

motoneuroni ottenuti a partire da fibroblasti umani, a Milano si sta cercando di ottenere organoidi in vitro, strutture tridimensionali che mimino quelle reali di corteccia cerebrale e simili: obiettivo, avere modelli sempre più dettagliati e vicini alla situazione reale per poter studiare nuove terapie da sperimentare in clinica, consapevoli che il passaggio dal laboratorio al letto del malato non è più un'utopia.

Elena Meli
© RIPRODUZIONE RISERVATA

Colesterolo ALTO?
Combattilo con:

COLESTEROL[®] ACT PLUS 400 mg
INTEGRATORE ALIMENTARE

OFFERTA 30 COMPRESSE A SOLI €12.90

OFFERTA RISPARMIO 60 COMPRESSE A SOLI €19.90

OFFERTA RISPARMIO 60 COMPRESSE A SOLI €31.90

COLESTEROL ACT PLUS[®] LA QUALITÀ AL GIUSTO PREZZO
In Farmacia e Parafarmacia

distribuito da: **F&F s.r.l.** - tel. 031 525522 - mail: info@linea-act.it - www.linea-act.it

La patologia
Un «doppio» difetto che provoca la degenerazione dei neuroni motori

Ci sono molte malattie neuromuscolari che possono minare la mobilità. L'atrofia muscolare spinale o Sma, è una di loro. Oggi è una delle prime per cui si stanno mettendo alla prova terapie geniche in clinica. Spiega Giacomo Comi, vice direttore del Centro Dino Ferrari: «La forma più comune di Sma è legata a una mutazione sul gene *Smn* che è sul cromosoma 5: circa una persona su 35/50 ne è portatore inconsapevole, senza avere alcuna manifestazione clinica perché la patologia è recessiva (bisogna ereditare copie mutate del gene da entrambi i genitori, per sviluppare la malattia, ndr)». I pazienti sono uno ogni 10 mila nati e i sintomi, specie nella variante più grave, la Sma di tipo 1, compaiono nei primi mesi di vita; Sma2 e Sma3 sono a esordio più tardivo con manifestazioni che, specie nella Sma3 sono più lievi, ma spesso invalidanti. Le mutazioni del gene *Smn* inducono la degenerazione dei neuroni motori del cervello e del midollo spinale, impedendo che gli impulsi per il movimento possano essere trasferiti ai muscoli volontari.

E. M.
© RIPRODUZIONE RISERVATA

L'esperto risponde

alle domande dei lettori su Sma e altre malattie rare all'indirizzo <http://forum.corriere.it/malattie-rare>

Per saperne di più su Sma e altre patologie neuromuscolari <http://www.corriere.it/salute/neuroscienze>