

# LE RICERCHE SULLA TERAPIA GENICA IN TALASSEMIA

## IL PRELIEVO DI CELLULE STAMINALI DEL MIDOLLO OSSEO DI ANIMALI

Nel mondo esistono almeno 10 gruppi di ricerca che sono impegnati nel settore della terapia genica per le emoglobinopatie. La maggior parte di essi si trova negli USA e stanno lavorando, sebbene con approcci e metodologie diverse, alla ricerca di un efficace e sicuro protocollo di terapia genica.

Le strategie consistono nel prelievo di cellule staminali del midollo osseo di animali (ad es. topi) che, in seguito a specifici trattamenti in laboratorio, vengono riparatate e sono in grado di produrre emoglobina adulta o normale oppure emoglobina fetale quando verranno trapiantate nel topo talassemico.

La capacità di produrre emoglobina adulta o normale oppure emoglobina fetale dipenderà dal tipo di manipolazione che le cellule staminali hanno subito in laboratorio: se sono stati inseriti i geni globinici beta le nuove cellule produrranno emoglobina adulta, se invece sono stati inseriti i geni globinici gamma le nuove cellule produrranno emoglobina fetale.

Da una attenta lettura dei risultati del gruppo di ricerca di Memphis si nota che solo il 25% dei topi con talassemia intermedia sono stati guariti e che il livello di emoglobina fetale prodotto variava dal 10 al 33%. Inoltre, la sopravvivenza dei topi non può essere attribuita solo alla nuova produzione di emoglobina fetale ma anche alla presenza nelle cellule staminali trapiantate di una parte del gene promotore beta senza il quale i topi non potrebbero sopravvivere.

Nel lavoro pubblicato, inoltre, non è stato riportato alcun dato scientifico circa la valutazione delle risposte immunitarie e quindi per una corretta informazione non si può dare per scontato che in una eventuale sperimentazione su pazienti tali problematiche non possano presentarsi.

Riguardo alla riduzione degli effetti collaterali in seguito all'introduzione nelle cellule staminali di una sola copia di vettore, l'introduzione del gene in singola copia non preclude che si possa inserire nel posto sbagliato, essendo ogni singola integrazione casuale. L'unica affermazione corretta è che più copie s'inseriscono nel genoma, più alta è la probabilità che una di queste s'inserisca nel posto sbagliato. Altri gruppi di ricerca stanno lavorando proprio su questo problema: ridurre la probabilità che ogni integrazione possa indurre ulteriori danni o effetti collaterali usando specifiche tecniche di isolamento.

Comunque, sia la terapia genica via emoglobina adulta o via emoglobina fetale richiede la correzione e l'inserimento degli specifici geni nelle cellule staminali del paziente e successivo trapianto (trapianto chiamato autologo: con cellule staminali dello stesso paziente). Tale procedura richiede al momento un trattamento aggressivo di mielo-ablazione (eliminare il vecchio midollo) che non è ancora esente da rischi.

Al contrario, la via farmacologica di far produrre emoglobina fetale riattivando il gene globinico gamma mediante farmaci ha il vantaggio di non richiedere un trapianto.

Come si può notare, al momento non esistono soluzioni facili e in una unica direzione ma la comunità scientifica internazionale sta lavorando con impegno, anche con il sostegno delle organizzazioni di pazienti più attive e determinate, per trasferire i risultati della ricerca ad una verifica e sperimentazione clinica su pazienti.

Al riguardo, il ThalLab/Università di Ferrara ha completato, nel Laboratorio del Prof. Eitan Fibach a Gerusalemme, con esiti importanti, la sperimentazione pre-clinica in vitro per l'induzione di emoglobina fetale di un principio attivo, la 'rapamicina', già contenuto nel farmaco orale utilizzato dai trapiantati di rene, chiamato "rapamune".

Ci si aspetta ora che i clinici mostrino interesse per questi risultati.

In tale attesa, il farmaco sarà valutato in vitro anche su sangue di pazienti italiani.

Un'altra notizia incoraggiante verso la sperimentazione clinica viene da una recente collaborazione tra gruppi di ricerca americani e francesi proprio sulla terapia genica per la talassemia e anemia falciforme. Nei prossimi mesi a Parigi partirà la prima sperimentazione clinica di terapia genica via emoglobina adulta o normale (geni globinici beta) su pazienti affetti da talassemia e anemia falciforme.

Sono coinvolti ricercatori e clinici dell'Università della Columbia (USA), la Div. Health Sciences, MIT, Cambridge (Boston), MA (USA), il Centro Terapia Genica, Telethon-Francia, Parigi, l'Ospedale S. Louis, Dipartimento Ematologia e Trapianto Midollo, Parigi. Le fasi di preparazione, avvio e svolgimento prevedono tempi non brevi e si pongono l'obiettivo di verificare su cellule staminali di paziente l'efficacia della tecnologia sviluppata dagli americani con l'aiuto e l'esperienza dei ricercatori e clinici francesi acquisita in questi anni con la sperimentazione di terapia genica applicata alla malattia SCID (immunodeficienza).

La ricerca scientifica purtroppo non si basa su opinioni ma su rigorose e continue sperimentazioni, valutazioni, verifiche, dati e evidenze che richiedono tempo, risorse, capacità e impegno che dovrà essere sempre sostenuto per raggiungere l'obiettivo finale anche se talvolta i risultati attesi potrebbero essere non soddisfacenti.

Senza dubbio bisogna mettere in evidenza che l'attività di ricerca in una malattia rara come la talassemia è abbastanza viva e sostenuta, speriamo che questo continuo impegno e collaborazione della comunità scientifica internazionale e quello delle organizzazioni di pazienti trasformi presto le attese dei pazienti e delle loro famiglie in una nuova realtà e ognuno possa dire:

*"guarire dalla talassemia è stato finalmente possibile perché ho dato un contributo !!".*

**Michele Lipucci di Paola**  
ThalLab/ Centro di Biotecnologie  
Università di Ferrara