LA STAMPA

diffusione:119903
tiratura:180741

Una molecola sperimentale dimostra che è possibile ridurre i livelli della proteina tossica
Esempio virtuoso di integrazione tra ricerca di base e clinica e aziende farmaceutiche

La strada contro l'Huntington

Silenziato il gene mutato che causa la malattia Presto lo studio su 660 pazienti

GENETICA/1

ELENA CATTANEO
UNIVERSITÀ DI MILANO

Sono trascorsi circa 150 anni dalla prima descrizione clinica della malattia di Huntington. Ottanta dagli orrori del programma nazista che «eliminava gli imperfetti». Cinquanta da quando la scienza, con Nancy Wexler, iniziò a cercare il gene responsabile della malattia. Ventisei dalla scoperta. Ora sappiamo che quei movimenti scomposti del corpo e quei disturbi cognitivi non sono «imperfezione o pazzia», bensì conseguenza di un pugno di nucleotidi «Cag» ripetuti in eccesso in un gene - poi denominato Huntington - del Dna, oltre la soglia massima che per l'uomo è di 35.

Da alcuni anni si punta a disinnescare quel gene mutato. Impossibile, per ora, «toglierlo» da ognuno dei neuroni. Ma lo si potrebbe «silenziare», rendendolo incapace di trasformarsi in proteina tossica. Riuscirci con una malattia significa immaginare di intervenire in modo analogo su altre causate da altri geni mutati: oggi abbiamo la prova che si può.

Tutto nasce dalla ricerca di base, da una petunia che i ricercatori volevano rendere più viola, iniettando il gene per le antocianine. Ma il fiore divenne bianco. Si scoprì così che le cellule hanno un meccanismo per riconoscere e «silenziare» l'eccesso di gene-viola con altre molecole di Dna, complementari. Si è immaginato allora di costruire in laboratorio dei «silenziatori» dei geni, producendo un pezzo di Dna complementare al gene da colpire. Legandosi, lo silenzierà.

È il 2012 quando i ricercatori producono il primo di questi «silenziatori genici», un oligonucleotide antisenso («Aso»), contro il gene Huntington. L'effetto, dopo somministrazione in topi e scimmie, viene scrutinato per anni. Nel 2016 l'«Aso», denominato «HTTrx», sviluppato e perfezionato grazie all'alleanza tra ricerca accademica, l'azienda Ionis e il co-

La proprietà intellettuale è riconducibile alla fonte specificata in testa alla pagina. Il ritaglio stampa è da intendersi per uso privato

LA STAMPA

diffusione:119903
tiratura:180741

losso farmaceutico e scientifico Hoffmann-La Roche, diventa il «primo prodotto specifico per l'Huntington» iniettato nei pazienti. Inizia la sperimentazione clinica di fase I su 46 malati, mirata a valutare l'assenza di effetti collaterali ma anche a capire se «HTTrx», silenziando il gene Huntington, riduca i livelli di proteina mutata tossica. Aspettavamo i risultati col fiato sospeso ad ogni congresso. Ora sono codificati, in un articolo pubblicato il 6 maggio sulla prestigiosa rivista «New England Journal of Medicine».

L'articolo è accessibile sul web, cercando «Targeting Huntington Expression in Patients with Huntington's Disease». Non vi è nulla della scienza che non possa essere spiegato a un cittadino: la Figura 3b mostra chiaramente che all'aumentare della dose di farmaco «HTTrx» si misura una progressiva diminuzione dei livelli di proteina mutata. Non è la cura. Ma in 150 anni un simile risultato non si era mai visto. «HTTrx», iniettato nel liquido spinale, ha agito sul bersaglio giusto, il gene mutato, «silenziandolo». Le agenzie regolatorie hanno approvato il salto allo studio clinico di fase III su 660 pazienti, che si apre ora, a maggio, e include anche sei ospedali italiani.

«HTTrx» è la punta dell'iceberg. Altre aziende sono in campo. Wave ha sviluppato «WVE-120101», un «Aso» per iniezione intratecale. Lo studio è in fase I. La Fda americana ha approvato la sperimentazione clinica del silenziatore «AMT-130» di UniQure, da veicolare con terapia genica nel cervello. Voyager ha fatto richiesta di sperimentazione per la molecola «VY-HTT01». Per «spegnere» il gene anomalo altri ricercatori studiano anche altre proteine repressori a-dita-di-zinco. Le modalità di silenziamento genico diventano sempre più sicure ed efficaci. Al congresso sull'Huntington, lo scorso febbraio, PTC Therapeutics ha mostrato i risultati ottenuti nell'animale dopo somministrazione orale (!) di una molecola che, raggiunto il cervello, entra nelle cellule, poi nel nucleo e, sul Dna, modifica i legami chimici di giunzione al gene Huntington, impossibilitando la produzione della proteina mutata.

Il percorso verso il trattamento dell'Huntington continua. Ma gli Huntington's Days, quest'anno, celebrano raggiungimenti inimmaginabili cinque anni fa. Non saremmo a questo punto senza ricerca di base e sperimentazione animale. Senza una medicina sempre più raffinata che cura e tutela il malato non avremmo sperimentazione clinica. Senza industria farmaceutica non avremmo farmaci. Riconoscersi insieme, studiosi, pazienti e famiglie, su una strada che (forse) sembra giusta, costruendo una speranza che nessuno può darsi da solo, è il miglior risultato ottenibile.

Docente e Senatrice a vita —

BY NC ND ALCUNI DIRITTI RISERVATI

La proprietà intellettuale è riconducibile alla fonte specificata in testa alla pagina. Il ritaglio stampa è da intendersi per uso privato

LA STAMPA
Data: 14/05/2019 | **Pagina:** 31

Un'esperienza tra laboratori e famiglie

Quando studiosi e pazienti si mettono fianco a fianco per la sfida più impegnativa

GENETICA/2

CHIARA ZUCCATO
UNIVERSITÀ DI MILANO

Studio l'Huntington dal 1999 e il contatto con i malati è avvenuto fin dall'inizio del mio percorso scientifico. Il ricordo più significativo è l'incontro in laboratorio con Ionne e il figlio Andrea.

Lui, 25 anni, con sintomi evidenti, mi sommerge di domande. Mi chiede, ad esempio, come studiamo i meccanismi alla base della malattia che ha scoperto di avere e come si sviluppa un nuovo farmaco. Alcuni mesi dopo Ionne mi propone di collaborare con l'associazione di malati e familiari che ha contribuito a fondare nel 1979, quando l'Huntington era ai più sconosciuta. Ricordo le sue parole: «La scienza, per noi, rappresenta la speranza».

Sono, quindi, una ricercatrice che si divide tra il laboratorio alla Statale di Milano e la vita dell'associazione. Mi muovo in un mondo in cui l'Huntington è la parte dominante della persona, delle famiglie e del loro futuro. La prima cosa che ho fatto è stata ascoltare, capendo che, come Andrea, i malati non vogliono essere compatiti e confidano nella scienza e nei ricercatori a cui chiedono impegno e perseveranza.

Nel 2017 malati, medici e scienziati da tutto il mondo sono stati protagonisti dell'iniziativa «Mai Più Nascosta», nata per accrescere la consapevolezza sulla malattia e rimuoverne lo stigma, culminata in un incontro a Roma con Papa Francesco. Ho trascorso un'intensa settimana accanto alle famiglie Huntington dell'America Latina che mi hanno accolto, trasmettendomi indimenticabili momenti di gioia e di speranza, pur vivendo nei loro Paesi in grave stato di indigenza e carenza di cure appropriate.

Al loro fianco ho maturato ancora di più la convinzione che scienziati, malati e familiari non possano fare a meno di questa reciproca conoscenza e relazione per affrontare con maggiore energia le sfide che una malattia così complessa impone, in laboratorio come in famiglia, in ogni parte del mondo. Solo insieme, nella complementarietà dei ruoli e dei saperi, si potranno costruire risposte efficaci ai molteplici bisogni dei malati per superare quei sentimenti di solitudine con cui ancora oggi, purtroppo, convivono.

Docente e responsabile scientifico di Huntington Onlus, la Rete Italiana della Malattia di Huntington —

IDENTIKIT

Cos'è la malattia

L'Huntington è una malattia genetica neurodegenerativa: ogni figlio di un genitore malato ha il 50% di probabilità di ereditarla. Si manifesta generalmente tra i 30 e i 50 anni e comporta la progressiva perdita delle capacità cognitive e motorie.

BY NC ND ALCUNI DIRITTI RISERVATI