

## La terapia genica incontra con successo le cellule staminali in un malattia del fegato

I ricercatori combinano terapia genica e cellule staminali in un malattia genetica del fegato. Riutilizzarla nella MH

Di Dr Michael Orth 08 marzo 2012 A cura di Dr Ed Wild

Tradotto da Panel Traduttori Volontari di AICH-Roma ONLUS

Articolo pubblicato per la prima volta 26 dicembre 2011

---

**L**a terapia genica potrebbe correggere gli errori di trascrizione nel nostro DNA, mentre le cellule staminali promettono operazioni di trapianto che non necessitano di potenti farmaci immunosoppressori. I ricercatori hanno ora combinato le due tecniche in una malattia genetica del fegato. Tuttavia rimangono ancora molteplici sfide prima che questa tecnica possa funzionare per la malattia di Huntington.

### Terapia genica di precisione

La malattia di Huntington è una delle diverse condizioni causata da un errore genetico. Un errore nella ricetta genetica della proteina huntingtina causa la MH. Tutte le cellule hanno questo errore nel loro codice genetico e, come risultato, producono la proteina anomala.



*I ricercatori possono ora fare 'taglia e incolla' nel DNA delle cellule riparando errori genetici.*

Il senso comune suggerirebbe che si può andare dentro le cellule per rimuovere 'chirurgicamente' il pezzo difettoso. Ma se si pensa a quanto è enorme l'intero genoma in relazione alla piccola dimensione della mutazione MH- 6 miliardi di lettere contro appena poche decine di lettere extra nella MH -è come cercare un ago in un pagliaio.

Le tecniche per farlo sono in questi ultimi anni progredite ed ora è possibile eseguire 'chirurgia genetica' di precisione in provetta- ma alcune sfide rimangono come le complesse manipolazioni genetiche di cui c'è bisogno per ottenere il cambiante desiderato, la fortuna di rimuovere la

mutazione correttamente e il rischio che gli 'strumenti' genetici dimenticati possono causare danno.

## Le cellule staminali

Le cellule staminali si possono dividere in nuove cellule staminali che si possono sviluppare in cellule più specializzate inclusi i neuroni.

Gli esseri umani si sviluppano dalle cellule staminali embrionali all'interno del grembo materno, queste cellule staminali possono formare qualsiasi tipo di tessuto. Persino da adulti abbiamo cellule staminali in tutti i nostri organi. Inoltre la conoscenza sulle cellule staminali è migliorata notevolmente negli ultimi anni.

E' ora possibile, per esempio, prendere un campione di pelle o un staccare un capello e, usando un trattamento speciale, fare si che le cellule staminali nella pelle o nel follicolo del capello si sviluppino in tessuti differenti. Queste cellule sono chiamate **cellule staminali pluripotenti**, o cellule iPS.

Come discusso in un articolo recente di HDBuzz, la tecnologia delle cellule staminali è proprio ora in uso come strumento per studiare delle condizioni cliniche tra cui la MH, e nel futuro si potrebbero anche creare dei trattamenti. Infatti, le cellule staminali sono già utilizzate per trattare alcune malattie del sangue. In teoria, le cellule staminali potrebbero essere usate per far ricrescere interi organi o parti di essi.

Far crescere un cervello nuovo o usare cellule staminali per riparare il cervello è al momento molto al di là delle nostre capacità. Un altro problema della MH è che dal momento che è una malattia genetica, le cellule staminali del paziente non possono essere usate direttamente perché anche esse contengono il difetto genetico.

## Combinare due Sacri Graal

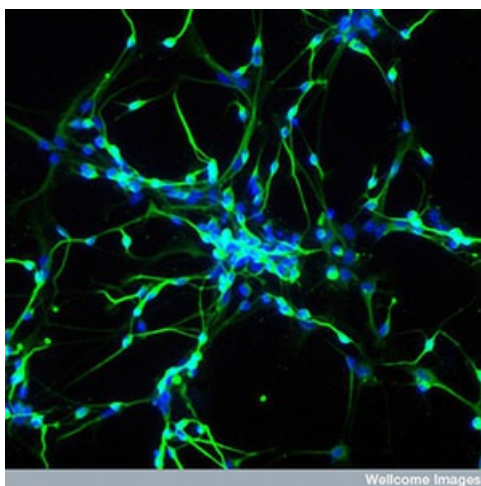
Per la prima volta i ricercatori del Wellcome Trust Sanger Institute e dell' Università di Cambridge hanno combinato la tecnologia delle cellule staminali con la terapia genica di precisione. I loro risultati sono stati recentemente pubblicati sulla rivista Nature.

Stavano lavorando su una forma di malattia del fegato chiamata deficienza di alfa-1-antitripsina o alfa-1.

Alfa 1 è causata da un difetto in una singola coppia di lettere genetiche. Come risultato, una proteina prodotta nel fegato, e di solito rilasciata nel corpo per proteggerlo da danni, rimane intrappolata nel fegato dove causa cirrosi. Alfa-1 è una delle malattie genetiche più comuni e colpisce circa una persona su 2000. L'unico trattamento disponibile al momento è il trapianto di fegato- che è un importante intervento chirurgico che implica prendere farmaci per evitare il rigetto dell'organo per tutta la vita.

Guidati dal Dr Ludovic Vallier, i ricercatori hanno preso un cellula dalla pelle da un paziente con alfa-1 e l'hanno modificata in cellula staminale. Hanno poi usato un più particolare strumento genetico come uno scalpello molecolare per rimuovere la mutazione e sostituirla con la lettera genetica corretta. Le cellule staminali sono state quindi trattate per diventare cellule del fegato. Come cellule del fegato, hanno fatto un perfetto lavoro incluso una normale produzione e rilascio della proteina sana.

Il passo successivo è stato quello di iniettare queste cellule in topi, dove hanno colonizzato il fegato e funzionato normalmente per molte settimane.



*La combinazione di terapia genica e cellule staminali offre la prospettiva di trattare i pazienti con le loro stesse cellule 'riparate'- ma molte sfide rimangono prima che possa essere utilizzata per la MH.*

*Immagine di: Yirui Sun, Wellcome Images*

Se questo potesse essere sviluppato in una terapia per la alfa-1, sarebbe molto meglio di un trapianto, perché l'uso di cellule staminali proprie del paziente significa non aver bisogno di assumere farmaci immunosoppressori.

## **Che significa questo per la malattia di Huntington?**

Queste scoperte sono ovviamente più promettenti per le persone con malattie genetiche del fegato, ma sono anche un'importante prova dell'idea di combinare cellule staminali e terapie geniche per creare trattamenti che possono essere eventualmente ri-utilizzati per altre malattie genetiche

Occorre ancora rispondere a molte domande prima che questa possa diventare una possibilità reale di cura per la malattia di Huntington.

Per esempio, un rischio generale delle cellule staminali è che il loro uso può causare la formazione di tumori.

Nelle persone con MH, la situazione è persino più complicata perché il cervello, a differenza del fegato, è principalmente costituito da cellule che non si possono dividere ulteriormente. Nel fegato, c'è un processo di auto rinnovamento che è sempre attivo. Se si introducono delle cellule di fegato che sono esenti dalla mutazione genetica, queste cellule possono partecipare a questo processo. Nel cervello, per quello che ne sappiamo, non c'è un gran processo di auto rinnovamento che possa essere sfruttato alla stessa maniera.

Alcuni studi sulla MH hanno cercato di utilizzare cellule staminali come 'ricambi' di neuroni malati in una parte del cervello particolarmente colpita dalla MH, lo striato. I risultati sono stati messi insieme e siamo in realtà appena all'inizio nel capire la complessità dell'utilizzo di cellule staminali per sostituire i neuroni persi e riconnettere il cervello.

E' interessante notare che, oltre a evitare l'uso di farmaci immunosoppressori, impiantare in una persona le proprie cellule staminali potrebbe essere meglio che fornire cellule ottenute da altre persone.

Un importante ulteriore ostacolo è che la MH è causata dagli effetti dannosi della proteina mutata mentre il problema principale nella alfa-1 è una proteina mancante. E' molto più che una sfida prevenire o ribaltare gli effetti tossici di rimpiazzare qualcosa che manca.

Il gruppo di Vallier è stato capace di sposare in maniera convincente due tecniche scientifiche all'avanguardia- cellule staminali e terapie geniche di precisione. Ma c'è un lungo cammino da fare per coloro che hanno malattie genetiche del fegato, e ancora più lungo per le persone con la MH, fino a poter prendere appuntamento con un chirurgo genetico.

Tradotto da Stefano Paoloni

Membro del Panel di Traduttori Volontari di AICH-Roma Onlus

---

*Gli autori non hanno conflitti di interesse da dichiarare [Per ottenere più della informazione riguarda la nostra norma di divulgazione, leggi il nostro FAQ...](#)*

---

## GLOSSARIO

**Proteina huntingtina** Proteina prodotta dal gene della MH.

**Cellule staminali** Cellule che posson dividersi in cellule di tipo differente

**Terapie** Trattamenti

**Genoma** Nome dato all' insieme dei geni che contengono le istruzioni complete per formare una persona o un altro organismo

Alcune parti di testo in questa pagina non sono ancora state tradotte. Sono mostrate in lingua originale. Stiamo lavorando per tradurre tutti i contenuti prima possibile.