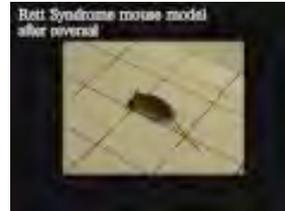


Il RSRT lancia il *MECP2 Gene Therapy Consortium* con un investimento di 1.6 milioni di dollari

di *Monica Coenraads*

I video che trovate qui sotto sono forse i più noti tra la comunità Rett. Se amate una bambina affetta da Sindrome di Rett, è probabile che li abbiate guardati ossessivamente.



(link del video girato prima del trattamento:

http://www.youtube.com/watch?v=CFfx5wNvCT0&list=PLzLcLe4bAUoLje1eG_CgTHnA4R3t-j6Kx&index=14)

(link girato dopo il trattamento:

http://www.youtube.com/watch?v=Cljsf6Uv6_w&list=PLzLcLe4bAUoLje1eG_CgTHnA4R3t-j6Kx&index=15)

Questo lavoro, pubblicato nel 2007 da Adrian Bird, ha mostrato al mondo che la Sindrome di Rett è reversibile, ma non ci aveva spiegato come possa realmente accadere nelle persone.

Dopo soli sei anni, ecco un altro video, direttamente dal laboratorio finanziato dal RSRT di Gail Mandel e Adrian Bird, che ci fornisce una possibile risposta: la terapia genica.



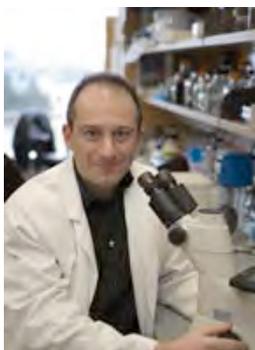
(http://www.youtube.com/watch?v=eBxPU6pdvhY&list=PLzLcLe4bAUoLje1eG_CgTHnA4R3t-j6Kx&index=1)

il topo che si muove in tondo è stato fornito il trattamento genico e ha ricevuto il gene *Mecp2* sano. Il topo immobile non ha ricevuto la terapia. Il video è stato girato quattro settimane dopo il trattamento.

Ma come è possibile, a questo punto, fare l'enorme salto e passare dai topi guariti ai bambini guariti?

Per avvicinarci sempre più a questo obiettivo, il RSRT ha lanciato il *MECP2 Gene Therapy Consortium*: con un budget di un milione e seicento mila dollari i membri di questa associazione internazionale hanno il compito di portare avanti gli esperimenti necessari per passare il più rapidamente possibile alla fase della sperimentazione clinica.

Ho appena parlato con i ricercatori, proprio per discutere di questa loro nuova collaborazione



Brian Kaspar
Nationwide Children's Hospital



Stuart Cobb
University of Glasgow



Steven Gray
UNC Chapel Hill



Gail Mandel
OHSU

Coenraads: andiamo subito al sodo. Perché la Rett? Perché ora?

Cobb: Mentre ci sono stati grandi progressi nella comprensione delle azioni molecolari della proteina MeCP2, è ancora difficile concepire come una piccola molecola contenuta in un farmaco “tradizionale” possa essere in grado di mimarne la funzione. E se gli approcci farmacologici tradizionali saranno probabilmente limitati a correggere gli aspetti specifici di alcuni sintomi della Rett, è immaginabile che la terapia genica possa correggere la causa stessa della malattia direttamente alla fonte, e fornire, così, un profondo recupero funzionale.

Mandel: È noto da tempo che quando il MeCP2 è espresso geneticamente in ogni cellula di un topo carente di MeCP2, i sintomi principali della Sindrome di Rett nei topi sono reversibili. Due delle grandi questioni ancora in sospeso sono dunque: 1) Questo sarà valido anche per gli esseri umani? e, 2) Possiamo reintrodurre il MeCP2 ai pazienti e ottenere il loro recupero? La prima domanda è attualmente ancora una domanda aperta, anche se i prossimi esperimenti, che effettueremo con neuroni umani e astrociti derivati da iPSCs e xenotrapianti (trapianti di cellule umane in topi), ci potranno fornire alcuni indizi importanti. La seconda domanda è difficile perché attualmente non ci sono modi affidabili per introdurre MeCP2 all'interno del cervello anche se, recenti studi effettuati su topi, finanziati dal il RSRT, suggeriscono che la trasduzione AAV9-mediata potrebbe avere un buon potenziale. Pertanto, le due tecnologie che stiamo portando avanti, quella dei virus iPSCs e AAV9, stanno convergendo, tanto da indurci a credere che stiamo per compiere il grande salto proprio ora.

Kaspar: Un grande vantaggio nella Sindrome di Rett è che il bersaglio genetico è chiaramente definito: è il MeCP2. Un altro vantaggio è che non è una patologia neurodegenerativa (i neuroni, cioè, non muoiono). E, soprattutto, sappiamo che ripristinando il corretto livello di MeCP2, anche avanti nella vita, almeno nel topo, si riscontrano notevoli miglioramenti.

Perché ora? Poiché il campo della terapia genica in questo momento ha un arsenale di nuovi e potenti strumenti. Abbiamo a disposizione un kit strumentale che può esprimere geni per lunghi periodi di tempo e che può colpire efficacemente molti tipi di cellule in tutto il sistema nervoso. La nostra sfida sarà quella di utilizzare il nostro kit di strumenti per colpire cellule precise ai giusti livelli di espressione. Sono certo che possiamo raggiungere questo obiettivo.

Grey: Detto questo, il diavolo sta nei dettagli: dobbiamo ottenere che il MeCP2 sia ampiamente distribuito in tutto il cervello, cosa che è stata fatta negli animali, ma non ancora negli esseri umani. Cosa altrettanto importante, dobbiamo essere molto attenti a ottenere il corretto livello di MeCP2: troppo poco può non funzionare abbastanza bene e troppo potrebbe causare un diverso spettro della malattia.

Coenraads: Cosa abbiamo imparato fino ad ora riguardo alla terapia genica per la Rett?

Kaspar: Abbiamo imparato che una singola somministrazione di gene terapeutico può portare a un risultato importante sulle cavie da laboratorio, anche se somministrato in età avanzata. I risultati sono stati sicuramente promettenti e ora diversi laboratori stanno ottenendo analoghi, incoraggianti risultati. Non si tratta, dunque, di un esperimento isolato avvenuto in un solo laboratorio, ma utilizzando approcci simili, gruppi di studio diversi stanno ottenendo risultati incoraggianti. Questo è un bene per la scienza, ed è un bene per i pazienti Rett.



Steve Gray (sulla destra) e Stuart Cobb (second da destra) al meeting scientific del RSRT alla fine del 2012

Cobb: Gli studi hanno anche dimostrato che il livello di proteina MeCP2 prodotta dalla terapia genica non produce evidenti difetti e sembra quindi possibile fornire proteine alle cellule entro limiti tollerabili. Abbiamo anche imparato che non è necessario “colpire” tutte le cellule con il virus, cosa che non sarebbe comunque possibile realizzare. Fortunatamente, può essere raggiunto un notevole impatto terapeutico dalla consegna del gene anche solo a un sottogruppo di cellule. Naturalmente, è probabile che il numero assoluto di cellule, i tipi di cellule e il posizionamento siano molto significativi. Si tratta di questioni importanti che saranno studiate dal Consorzio.

Gray: Infine, gli studi ci dicono che dobbiamo essere molto attenti a come indirizziamo il gene MeCP2: dobbiamo assicurarci che non ne venga distribuito troppo a particolari organi, come ad esempio il fegato.

Coenraads: Avete mai lavorato in collaborazione con diversi laboratori? Quali pensate possano essere i vantaggi? Quali gli svantaggi?

Mandel: Ho avuto la fortuna di far parte di una proficua collaborazione, finanziata dal RSRT, che studia come funziona il MeCP2, sia in casi normali, che in casi che presentano mutazioni, lavorando insieme al gruppo di Kaspar e Adrian Bird, il pioniere della terapia genica per la Sindrome di Rett, e utilizzando i vettori AAV9.

Gray: La maggior parte del mio lavoro è fatto in collaborazione con altri laboratori, e mi sento molto a mio agio a fare ricerca in questo modo. Ho un laboratorio piccolo e altamente specializzato, ma non siamo esperti in tutto, ed è molto più efficiente collaborare con qualcuno che abbia già esperienze specifiche piuttosto che svilupparla da soli da zero.

Questo permette che le cose vadano più veloci e aumenta la qualità del lavoro. La chiave per far sì che questo funzioni è che ognuno sia fortemente determinato e ovviamente deve esserci un totale livello di fiducia tra i membri del consorzio. Fiducia per condividere i dati apertamente e fiducia che il lavoro sia portato avanti con gli standard più elevati. Se un ricercatore non fa la sua parte, o fa una ricerca sciatta, allora il progetto può fallire.



Stuart Cobb, a destra, con David Katz

Cobb: In passato ho partecipato con successo a diverse collaborazioni bilaterali, ma la formazione del Consorzio a quattro laboratori è una nuova avventura per me. Chiaramente ci saranno grandi vantaggi in termini di aggregazione di esperienze complementari per raggiungere progressi più velocemente. In ogni caso, ci saranno anche sfide, una delle quali sarà la necessità di mantenere un'ottima comunicazione tra i membri del Consorzio per coordinare i nostri sforzi e lavorare efficacemente insieme.

Kaspar: Il mio laboratorio è impegnato in una serie di collaborazioni che sono la principale ragione del nostro successo. Le nostre collaborazioni internazionali ci hanno permesso da un lato di accedere a campioni di molti pazienti, dall'altro hanno aperto le porte a nuove idee e interazioni che non sarebbe stato possibile avere stando seduti da soli e isolati. Le collaborazioni mettono su un unico tavolo l'esperienza e le competenze di ognuno e permettono ai partecipanti di rispondere rapidamente a domande difficili. La squadra vincente non è quella i cui membri sono sempre d'accordo, ma quella in cui si resta aperti allo scambio d'idee e si è pronti ad accettare critiche, sempre e comunque allineati sugli obiettivi da raggiungere e concentrati sui pazienti.

Coenraads: Quali sono i punti di forza che i vostri laboratori portano sul tavolo?



Steve Gray nel suo laboratorio a UNC Chapel Hill

Gray: Noi siamo parte di uno dei migliori centri di terapia genica del mondo, con una struttura di base vettoriale che sviluppa centinaia di progetti di ricerca e diverse progetti clinici ogni anno. Il mio laboratorio, in particolare, ha come obiettivo primario la missione di sviluppare piattaforme di terapia genica del sistema nervoso. Abbiamo fatto enormi passi avanti sfruttando vettori già esistenti al loro pieno potenziale, e aprendo la strada allo sviluppo di altri vettori, nuovi e migliorati. Inoltre, la nostra esperienza nell'aver portando il nostro progetto "Giant Axonal Neuropathy" fino alla sperimentazione clinica ci ha fornito nuove competenze sul processo per portare un farmaco dal laboratorio fino al letto del paziente.

Cobb: Il mio laboratorio porta l'esperienza nel campo della neurobiologia in termini di mappatura accurata della Sindrome di Rett nel modello animale e all'interno del cervello, e siamo in grado di valutare in dettaglio la possibilità per la terapia genica di migliorare i diversi aspetti del disturbo.

Mandel: Il mio è un laboratorio di scienza di base e la nostra forza è quella di applicare lo stato dell'arte degli strumenti molecolari alle questioni connesse alla terapia genica. Abbiamo anche grande esperienza nell'istologia del cervello.

Kaspar: Ci siamo occupati con successo di due programmi, partendo dalla ricerca di laboratorio e arrivando alle sperimentazioni cliniche sugli esseri umani. Siamo flessibili: siamo in grado di concentrarci su questioni di biologia di base mantenendo ben presente l'obiettivo di giungere a terapie avanzate che portino a sperimentazioni cliniche sull'Uomo.

Coenraads: la terapia genica ha avuto un percorso difficile. Come considerate questo campo al momento attuale?

Kaspar: Le aspettative e le promesse erano decisamente troppo alte quando la terapia genica muoveva i suoi primi passi. Credo che le terapie di tipo trasformativo vadano sempre in contro a questo genere di fallimenti prima di trionfare. Guardate per esempio cosa è successo nel campo dei trapianti di organi: credo che la terapia genica trionferà, ma abbiamo ancora molto da imparare e su cui porre la nostra attenzione. Oggi c'è grande eccitazione e speranza in questo campo, e dobbiamo essere buoni custodi di questa tecnologia, ma completamente concentrati sul renderla sicura per la sua applicazione nelle sperimentazioni cliniche sull'Uomo.

Gray: Recentemente si stanno verificando molte cose positive in questo campo, e i pazienti vedono finalmente miglioramenti decisivi nella loro vita proprio come risultato della terapia genica. I primi interventi di terapia genica, lo scorso anno in Europa, hanno ricevuto una piena approvazione, e le compagnie di biotecnologie se ne stanno interessando. Francamente, è un ottimo momento per operare in questo campo.

Cobb: Approcci più sicuri e moderni alla terapia genica si stanno sviluppando in modo veramente rapido e, al momento, questo è uno dei campi più entusiasmanti della medicina genetica e molecolare.

Mandel: Credo che questo sia un momento di crescita esplosiva per la terapia genica grazie all'importante progresso delle tecnologie virali nella biologia molecolare.

Coenraads: Ho l'impressione che la terapia genica stia creando grandi contrasti: la gente o la ama o la odia. Avete riscontrato un atteggiamento simile?

Cobb: Sì, in effetti ho constatato anch'io la presenza di punti di vista così diversi. Anche nella comunità dei clinici Rett, ho potuto vedere che mentre alcuni ritengono che la terapia genica sia la più ovvia strada da seguire, altri mostrano grande scetticismo. E' interessante però notare come la posizione delle case farmaceutiche le sia invece più favorevole, ciò è probabilmente dovuto al nuovo orientamento nei confronti della biologia in alternativa ai classici farmaci, che sta avvenendo negli ultimi anni.

Kaspar: Generalmente chi non vede di buon occhio la terapia genica è perchè si concentra sui fallimenti del passato. Di fronte ad ogni novità, gli scettici ci saranno sempre. Voglio ricordare una celebre frase di Alexander von Humboldt: *“Ci sono tre stadi della scoperta scientifica: nella prima, la gente nega che sia vero, poi negano che sia importante, infine danno credito alla persona sbagliata”*.

Gray: Non me la sento di condannare i detrattori della terapia genica. E' una terapia che ha promesso troppo, troppo presto, prima che la tecnologia fosse adeguatamente sviluppata. Le aspettative avrebbero dovuto essere più moderate quando la scienza era solo all'inizio. Invece si credeva di poter andare molto più in fretta e la gente ha avuto una grande delusione.

Detto questo, non credo che si debba girare le spalle a una tecnologia medica potenzialmente rivoluzionaria per colpa di errori fatti più di dieci anni fa, quando la ricerca in questo campo era in fasce. Se date un'occhiata a quello che sta accadendo oggi in questo campo, vi renderete conto che c'è spazio per un reale e fondato ottimismo.



Gail Mandel al recente incontro del RSRT

Mandel: Come in ogni campo scientifico ci sono sostenitori e detrattori. Ci sono problemi tecnici che riguardano la terapia genica, come i dosaggi e gli effetti collaterali. Sono cose che devono essere affrontate e superate prima lo scetticismo di alcuni si possa ridurre, anche se una certa dose di scetticismo è abbastanza sana e ci spinge ad essere più rigorosi possibile.

Coenraads: Dr. Kaspar, ci dica qualcosa a proposito della sue esperienza nell'aver portato il progetto dell'Atrofia Muscolare Spinale (SMA) fino alla sperimentazione clinica. Quanto tempo ci è voluto dagli esperimenti sui topi fino all'Uomo? Quanto denaro è stato investito dal suo laboratorio?



Brian Kaspar (nel mezzo) ad un workshop del RSRT.

Kaspar: Il nostro programma SMA è decisamente entusiasmante. Abbiamo scoperto la capacità unica del vettore AAV9 di superare la barriera ematoencefalica nel 2009 e nel 2010 stavamo già lavorando sul topo SMA più longevo del mondo. In seguito ne abbiamo testato la sicurezza e guidato il processo di regolamentazione che include il NIH Recombinant Advisory Committee, il Food and Drug Administration e i nostri protocolli di controllo istituzionali.

Più tardi, nel 2013 abbiamo avuto l'approvazione dal FDA, e all'inizio di quest'anno abbiamo eseguito l'iniezione nei nostri primi pazienti durante le fasi 1 e 2 della sperimentazione clinica. E' stato un processo frenetico durato tre anni che ha avuto un costo di circa quattro milioni di dollari. Siamo eccitati e pieni di speranza all'idea di poter aiutare i bambini con SMA di tipo 1.

Coenraads: Dr. Gray, lei sta sviluppando un trattamento a base di terapia genica per una malattia chiamata Giant Axonal Neuropathy. Ci può parlare della sua esperienza su questo progetto? Quanto manca alla sperimentazione clinica? Quanto ci è voluto per passare dai topi all'Uomo? Quanto è costato?

Gray: Il mio progetto sulla GAN mi ha cambiato la vita. E' stato quello che mi ha messo in contatto diretto con i pazienti e mi ha fatto cambiare il modo di pensare alla Ricerca. Prima, per me si trattava solo di scrivere una buona pubblicazione, di ricevere un riconoscimento, o fare le scelte giuste per la mia carriera. Adesso, invece, si tratta di fare davvero la differenza nella vita delle persone che ho cominciato a conoscere e ad amare. Saremo finalmente pronti per trattare il primo paziente nella prima metà del 2014.

Ci sono voluti circa tre anni e mezzo per sviluppare il trattamento dopo l'inizio del progetto, che ha incluso i test di laboratorio e lo sviluppo di un approccio che permettesse il passaggio all'Uomo. Sono poi stati necessari altri due anni per iniziare la sperimentazione.

Per quanto riguarda i costi, i nostri studi preclinici sono stati di circa un milione e mezzo di dollari, gli studi sulla sicurezza richiesti dall'FDA, di altri 750 mila dollari, e ora stiamo mettendo a budget un altro milione e mezzo per la sperimentazione clinica. La maggior parte di questi fondi proviene da una piccola ma ben radicata fondazione chiamata "Hannah's Hope Fund" (*Fondo per la speranza di Hanna*).

Coenraads: Sono felicissima che abbiate deciso di collaborare. Non vedo l'ora di risentirvi per la nostra prossima telefonata bimestrale e di incontrarvi di persona due volte all'anno. I genitori di tutto il mondo aspettano con ansia i vostri progressi. Come sapete, c'è davvero molto in gioco.