

# Grazie al trapianto sia

La storia di Claudio Mantovani e del professor De Luca dimostra che fun

«**N**ella vita capita di ritrovarsi con una compagna di viaggio, magari invadente, magari scomoda. La mia si chiama epidermolisi bollosa». Senza giri di parole, Claudio Mantovani introduce così la sua avventura. La sua vita è come quella di tanti altri. È titolare di una piccola società, gli piace uscire con gli amici, e suonare il piano. Ma nello sfondo c'è un percorso ad ostacoli mai terminato, la sua lotta quotidiana con questa malattia dal nome difficile. La sua storia si intreccia con quella di Michele De Luca, un ricercatore che da anni, con l'aiuto di Telethon, cerca di trovare una soluzione per questa patologia. E che insieme a lui, proprio quest'anno, ha segnato un punto importante nella partita sempre aperta con la malattia.

La vicenda inizia nel 1970. Già alla nascita, la sua compagna di viaggio fa la sua comparsa sotto forma di una bolla sulla schiena. Sembra una normale infiammazione, ma non lo è. Pochi giorni dopo, altre bolle appaiono nelle gambe, e con esse una diagnosi dal nome difficile: epidermolisi bollosa giunzionale.

«Quando la malattia irrompe nella vita di una famiglia, le conseguenze sono sconvolgenti per chiunque: chi è quel genitore che si immagina infermiere, o che pensa di specializzarsi in medicazioni di bolle e ferite sulla pelle?», racconta Claudio. «Anche per questo sono grato ai miei genitori, che hanno sempre assecondato la mia voglia di vivere, sapendo che una partita a pallone o una

sciata valevano più di qualche bolla supplementare da curare al ritorno».

Chi è colpito dall'epidermolisi bollosa si accorge, a proprie spese, di quante cose diamo normalmente per scontate. Ad esempio, ci sembra normale che la pelle stia al suo posto, ad avvolgerci e proteggerci, come una guaina calzata alla perfezione. Ma non è così. La pelle è un organo a sé, fatto a strati, tenuti insieme da innumerevoli ponti molecolari. Basta una mutazione, come quella presente nel Dna di Claudio, a

eliminare i ponti: l'epidermide rifiuta di stare incollata e si stacca come un velcro difettoso, nascono le ferite da medicare e le bolle da cui estrarre pazientemente il siero.

Nei casi più gravi, l'epidermolisi è letale già alla nascita, ma quella di Claudio, che colpisce la giunzione fra il derma e l'epidermide, è una forma compatibile con la vita. Anche lui ha conosciuto, e purtroppo ha perso, amici colpiti da forme più gravi.

Claudio è già un uomo quando, nel 1999, riceve un

messaggio sulla segreteria telefonica. È il primo incontro con De Luca, allora all'Idi di Roma. Quella telefonata, la scelta di Claudio come paziente, per De Luca sono le tappe di un percorso iniziato anni prima. De Luca è un dermatologo, per quasi due decenni ha sperimentato il trapianto di pelle ottenuta in laboratorio dalle cellule staminali per curare i grandi ustionati. Finché un giorno ha intuito che le stesse tecniche, unite alla terapia genica, in grado di correggere il difetto genetico, potevano essere utili anche per le malattie genetiche della pelle, come l'epidermolisi. Nel 1993 riceve il primo di quattro importanti finanziamenti di Telethon per le sue ricerche sull'epidermolisi.

Il medico spiega a Claudio che si tratta di partecipare ad un test preliminare, dall'esito incerto, ma che sarà il primo tentativo del genere al mondo. È un tentativo serio, basato su solidi presupposti scientifici, e Claudio non esita. I ricercatori prelevano un piccolo pezzo di pelle dal palmo della sua mano. Poi, in laboratorio, fanno moltiplicare le cellule dell'epidermide e trasferiscono al loro interno una versione sana del gene della laminina 5, quello che manca nel suo Dna. Ottengono così dei rettangoli di epidermide, grandi poco più di una foto, che trapiantano sulla gamba di Claudio al posto della pelle malata. Lo scopo dell'esperimento, dimostrare che la procedura non è dannosa, è raggiunto.

Ma il risultato pratico è inferiore alle aspettative: poco dopo l'operazione sulla nuova pelle ricompaiono le bolle, co-

## DISTROFIA DI ULLRICH

### Ciclosporina A, ok

Un farmaco già in uso per altri scopi ed efficace nel modello animale funziona anche su cellule umane e ripara il guasto che scatena la distrofia muscolare congenita di Ullrich: è la ciclosporina A e soprattutto un suo analogo che, diversamente dalla ciclosporina, non provoca immunosoppressione. Il risultato,

pubblicato su *PNAS*, è opera del gruppo coordinato da Paolo Bernardi e Paolo Bonaldo dell'Università di Padova. La distrofia di Ullrich è una grave forma di distrofia muscolare dovuta ad alterazioni nei geni per le catene del collagene VI, una proteina che riveste le fibre muscolari formando una sorta di



Paolo Bonaldo, primo a destra, con il suo gruppo di lavoro

ragnatela e che manca nei malati. Come nel modello animale, il guasto nelle cellule dei pazienti risiede nei mitocondri, le "centrali energetiche" della cellula. Si tratta di un "corto circuito" dovuto all'apertura di un canale mitocondriale che danneggia le fibre muscolari. Sulla base di questi risultati, è appena partito un studio clinico con ciclosporina A su bambini affetti da distrofia di Ullrich con difetti nel gene per il collagene VI, sotto la direzione di Luciano Merlini, altro ricercatore finanziato da Telethon. «Capire i meccanismi che scatenano la malattia - spiega il professor Bernardi - permette di sviluppare terapie razionali e di passare rapidamente dai modelli sperimentali all'uomo. Siamo molto grati a Telethon che ci finanzia dal 1992».

Chiara Cecchi

# ...mo amici “per la pelle”

...ziona la terapia genica per l'epidermolisi bollosa. Ora test su altri pazienti



Il dottor Alberto Giannetti (a sinistra), Claudio Mantovani (al centro) e il conduttore Tiberio Timperi parlano dell'epidermolisi bollosa nel corso di "Mattina in famiglia"

## GLICOGENOSI DI TIPO II

### C'è un'altra strada

**L**a glicogenosi di tipo II (o malattia di Pompe), è una malattia metabolica dovuta al deficit di un enzima lisosomiale chiamato alfa-glucosidasi acida, fondamentale per la degradazione del glicogeno. La carenza di questo enzima provoca degenerazione dei muscoli cardiaco e scheletrico con una progressiva debolezza muscolare ed insufficienza cardiorespiratoria. Si può somministrare l'enzima mancante, ma con effetti limitati e variabili. Uno studio pubblicato su *Molecular Therapy* dal gruppo di



Giancarlo Parenti (foto) a Napoli, presso l'Università Federico II e il Tigem, dimostra che esiste un'alternativa. Farmaci chiamati "chaperones farmacologici", per altro già in commercio, curano le cellule di alcuni pazienti, stimolando l'attività residua dell'enzima difettoso e ripristinandone i livelli in cellule di 4 ammalati su 8. Purtroppo questi composti funzionano solo per alcuni dei difetti genetici alla base della malattia.

C.C.

## SINDROME DI NOONAN

### Ecco il terzo gene

**S**i chiama SOS1 ed è il terzo gene che, se alterato, provoca la sindrome di Noonan, un difetto genetico dello sviluppo caratterizzato da bassa statura, difetti congeniti del cuore e anomalie scheletriche. Sale così al 60 per cento la proporzione di pazienti affetti per i quali è nota l'origine della malattia. Il risultato, pubblicato sulla rivista *Nature Genetics*, nasce dalla collaborazione tra il gruppo di Marco Tartaglia, dell'Iss di Roma, e quello di Bruce Gelb a New York. Nel 2001 i due ricercatori avevano identificato il primo gene, responsabile di circa il 50 per cento dei casi di sindrome di Noonan (PTPN11). Quest'anno ne hanno scoperto un secondo, KRAS, alla base di meno del 2 per cento dei casi. E ora su 129 pazienti per i quali non si conosceva la causa della malattia, l'analisi del Dna ha rivelato che 22 mostrano alterazioni nel gene SOS1 (17 per cento), importante nella catena di segnali biologici che portano a proliferazione e differenziamento cellulare. Ora si punta a migliorare la diagnosi e sviluppare nuove strategie terapeutiche.

C.C.

# Tutto comincia nel'99, quando il medico telefona al paziente Poi il primo incontro, la volontà reciproca di non arrendersi, la gioia per il successo e la fiducia nei futuri sviluppi della ricerca



Da sinistra: Fulvio Mavilio, Graziella Pellegrini, Michele De Luca

me in quella vecchia. «È in quel momento che è entrato in gioco il magnifico rapporto instaurato con i ricercatori – racconta Claudio – con loro c'è stato un tacito patto: vivere questo cammino con chiarezza ed equilibrio, senza disperarsi per le difficoltà e senza entusiasmi eccessivi per i successi». Seguono cinque lunghi anni, resi ancora più difficili da un evento apparentemente lontano: in Francia, alcuni pazienti sviluppano eventi avversi dopo un esperimento di terapia genica con cellule del sangue, una procedura molto diversa da quella di De Luca. Ma, per prudenza, le autorità sospendono tutte le sperimentazioni cliniche di terapia genica, compresa quella sull'epidermolisi bollosa. De Luca e il suo gruppo, nel frattempo trasferitosi all'Università di Modena e Reggio Emilia, non demordono e lavorano per migliorare la procedura. Altri ricercatori finanziati da Telethon, tra cui Fulvio Mavilio e Graziella Pellegrini, partecipano al progetto.

Finalmente, nel 2005, arriva il via libera per ritentare.

Il nuovo trapianto stavolta è un successo. La nuova epidermide contiene il gene corretto e rimane sana, senza ferite né bolle. Per prudenza, passa ancora un anno prima che i ricercatori annuncino, sulle pagine della prestigiosa *Nature Medicine*, il successo della loro procedura.

«È stato un grande lavoro d'equipe. Non solo per la competenza decisiva di ciascun ricercatore, ma anche per Telethon, senza il quale non saremmo andati avanti, e per Claudio, che con grande intelligenza e sensibilità è stato sempre parte attiva», spiega De Luca. «Il prossimo passo sarà ora quello di estendere la sperimentazione ad altri pazienti, e a zone più ampie di pelle. Per questo speriamo di iniziare un progetto europeo».

La strada è ancora lunga ma intanto i ricercatori hanno segnato un punto importante. E non solo loro: «Certo, non posso dire che quei due rettangoli di pelle abbiano cambiato la mia vita – dice Claudio – ma vederli ogni giorno mi dà una forza e una speranza enormi per il futuro mio e di tanti malati». ■

## SCOPERTE DAL MONDO

A CURA DI CHIARA CECCHI

*Continua la rubrica dedicata alle principali scoperte realizzate nel mondo, non finanziate da Telethon, sulle malattie genetiche neuromuscolari. La rubrica è consultabile anche sul sito [www.telethon.it](http://www.telethon.it) nella sezione "Ultimissime".*

### Malattie muscolari, la creatina funziona

Nell'elenco delle revisioni Cochrane, il sistema indipendente che esamina la ricerca medica nel mondo per valutare l'efficacia dei trattamenti somministrati, ne spicca una, pubblicata lo scorso gennaio, sulla misura degli effetti della creatina data per bocca, nella dose di almeno 0.03 g/kg peso corporeo al giorno, per il trattamento delle malattie muscolari. La creatina è un integratore alimentare comune tra gli sportivi che migliora la prestazione muscolare negli atleti e che potrebbe avere conseguenze positive anche sulla debolezza muscolare progressiva, il principale sintomo della maggior parte delle malattie genetiche muscolari. L'analisi di 12 studi clinici che hanno coinvolto 266 partecipanti indica che nei pazienti affetti da distrofia muscolare il trattamento a breve e medio termine con creatina aumenta la forza muscolare ed è ben tollerato, mentre per le miopatie metaboliche il miglioramento non è molto significativo. Per la glicogenosi di tipo V infine, alte dosi di creatina provocano dolore muscolare. (*Cochrane Database Syst Rev.* 24 gennaio 2007)

### Una rivista sulle distrofie muscolari

Il numero di febbraio della rivista *Biochimica et Biophysica Acta* è interamente dedicato alle distrofie muscolari, dalle basi molecolari responsabili di alcune delle forme della malattia alle strategie terapeutiche. Più di 150 pagine di articoli organizzati in quattro sessioni: origine del difetto genetico alla base di alcune distrofie (Duchenne, Emery-Dreifuss, dei cingoli 1B e 2A, distrofie muscolari distali, congenite, oculofaringea, facioscapolomeroale, miotonica), modelli genetici per studiare alcune forme della malattia, trattamenti in corso e strategie diagnostiche, future terapie. In quest'ultima sessione si fa il punto sulla terapia genica mediata da vettori virali, su quella mediata da oligonucleotidi o exon-skipping per la distrofia di Duchenne, e sulla terapia cellulare mediante utilizzo dei diversi tipi di cellule staminali.

(*Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, febbraio 2007)

### Malattia di Pompe: risultati anche in Usa

Mentre in Italia la ricerca Telethon sta trovando nuovi farmaci per la glicogenosi II (o malattia di Pompe), una malattia metabolica ereditaria causata dalla mancanza di un enzima, l'alfaglucosidasi acida (GAA) (fondamentale per la degradazione del glicogeno e per la funzionalità delle cellule muscolari scheletriche e cardiache), negli Stati Uniti si lavora sulla terapia genica. A un anno dal trattamento del modello animale con la versione sana del gene difettoso, capace di ripristinare i livelli di GAA nel cuore e nel diaframma, ecco i risultati di un recente studio: l'attività elettrica del cuore migliora, diminuisce in modo significativo il volume del ventricolo sinistro e aumenta la forza contrattile del diaframma, con conseguente miglioramento della respirazione. (*Molecular Therapy*, 23 gennaio 2007)