

STEFANIA CORTI

Università degli Studi di Milano

Sviluppi di terapia genica nelle malattie neurologiche: l'esempio della SMA

Le malattie del sistema nervoso hanno un grave impatto sulla vita dei pazienti, delle loro famiglie e sulla società, essendo frequenti nella popolazione generale. Queste patologie sono spesso causate da mutazioni genetiche ereditarie che portano ad anomalie di sviluppo del sistema nervoso, ad una neurodegenerazione o una compromissione della funzione neuronale. Altre cause di malattie neurologiche includono cambiamenti genetici ed epigenetici indotti da insulti ambientali, lesioni acquisite, eventi correlati a malattie non primariamente genetiche o processi infiammatori. Molte di queste patologie, spesso invalidanti e con exitus precoce, non hanno attualmente una terapia efficace. La terapia genica sta emergendo come un promettente approccio per trattare e persino curare alcune delle più comuni malattie neurologiche. La terapia genica per il sistema nervoso centrale è stata resa possibile attraverso il progresso nella comprensione dei meccanismi molecolari patogenetici delle malattie e dal miglioramento tecnologico dei vettori genici, come ad esempio i virus adenoassociati di tipo 9 (AAV9), non patogeni, ed in grado di attraversare la barriera ematoencefalica anche dopo un'iniezione sistemica endovenosa, trasfettando i neuroni e altre cellule non neuronali. Molte di queste terapie geniche hanno fatto passi consistenti verso l'applicazione in clinica. In questa presentazione descriviamo alcune delle più promettenti strategie di terapia genica che hanno il potenziale di trattare i pazienti affetti da malattie neurologiche e discuteremo le prospettive per lo sviluppo futuro della terapia genica in clinica.

In particolare tratteremo il caso dell'atrofia muscolare spinale (SMA). La SMA è una malattia neuromuscolare ereditaria progressiva recessiva, caratterizzata dalla degenerazione dei neuroni motori inferiori nel midollo spinale e nel tronco encefalico, che porta a progressiva ipostenia e atrofia muscolare. La SMA rappresenta attualmente la causa genetica più comune di mortalità infantile. E' causata dalla mancanza della proteina Survival Motor Neuron (SMN) dovuto a mutazioni, che sono spesso delezioni, nel gene SMN1. In assenza di trattamenti in grado di modificare il decorso della malattia, la storia naturale è caratterizzata da grave invalidità ed exitus precoce. Una maggiore conoscenza delle basi molecolari della patogenesi della SMA ha permesso

lo sviluppo di potenziali approcci terapeutici che saranno qui illustrati. Nusinersen, un oligonucleotide antisense modificato che modula lo splicing della trascrizione del mRNA di SMN2, è il primo farmaco approvato per tutti i tipi di SMA. Inoltre, la prima sperimentazione clinica di terapia genica basata sull'utilizzo di vettori AAV9 codificanti per il gene SMN sano ha conseguito risultati positivi in termini di sopravvivenza e di miglioramento delle tappe motorie dello sviluppo psicomotorio come l'acquisizione della capacità di stare seduti e camminare. Inoltre, altre strategie sono in sviluppo, tra cui la modulazione del trascritto di SMN2 con piccole molecole, la neuroprotezione dei motoneuroni ed il targeting di altri bersagli periferici, compreso il muscolo scheletrico. Sulla base di queste premesse è ragionevole ritenere che lo scenario degli approcci terapeutici molecolari e genetici volti a trattare la SMA e altre malattie neurologiche migliorerà in modo significativo nel prossimo futuro.