

Dalla petunia all'iRna Ecco come si cerca di curare l'**amiloidosi**

Progressi significativi nel trattamento di una variante di questa rara malattia, partendo dal colore di un fiore

La storia della prima terapia genetica per una rara forma di amiloidosi ereditaria, una malattia che colpisce il cuore e il sistema nervoso, comincia da un fiore: la petunia.

All'inizio degli anni Novanta due botanici americani, Carolyn Napoli e Richard Jorgensen, stavano cercando di creare petunie più scure, di un viola intenso, manipolando alcuni geni della pigmentazione, ma il risultato fu l'opposto: ottennero fiori bianchi.

Era successo qualcosa per cui questi geni avevano impedito, anziché favorire, la colorazione.

I due ricercatori avevano così scoperto quel meccanismo, chiamato *interferenza dell'Rna* (Rna interference o *Rnai*), in grado di bloccare la produzione di proteine da parte delle cellule.

Qualche anno dopo gli americani Andrew Fire e Craig Mello hanno dimostrato lo stesso meccanismo nei vermi e, per questo, hanno ricevuto il premio Nobel per la Medicina nel 2006.

E arriviamo ai giorni nostri,

Che cos'è

Una patologia genetica causata dall'accumulo di proteine prodotte dal nostro organismo

alla traduzione in pratica di queste scoperte e all'arrivo di un farmaco innovativo, chiamato patisiran, che agisce pro-

prio sull'Rna messaggero (si veda l'infografica) e si è dimostrato efficace nella cura di una forma di amiloidosi chiamata *amiloidosi da transtiretina* (in sigla hATTR), una malattia, appunto, rara (nel mondo interessa 50 mila persone) e con una prognosi infausta (la sopravvivenza, dopo la diagnosi è in media di dieci anni).

«Si tratta di una patologia genetica ereditaria, cosiddetta *autosomica dominante* per cui basta ricevere un gene anomalo da uno dei due genitori per ammalarsi — spiega Giampaolo Merlini, Direttore del Centro per la cura e lo studio delle amiloidosi sistemiche all'Università di Pavia, Policlinico [San Matteo](#) —. Questo gene, se normale, produce una proteina che serve soprattutto per il trasporto della vitamina A, ma anche dell'ormone tiroxina. Se alterato, genera invece una proteina anomala che si deposita nei nervi e nel cuore».

Ecco allora alcuni sintomi della malattia: dolore neuropatico, cambiamento della sensibilità al dolore e alla temperatura, formicolii e difficoltà a camminare (se sono colpiti i nervi periferici: in Portogallo dove la malattia è molto diffusa si chiama "malattia dei piedi"); nausea e vomito, problemi all'intestino e alla vescica, impotenza (se è interessato il sistema nervoso che regola le funzioni degli organi interni); difficoltà di respiro, palpitazioni e aritmie (se è interessato il cuore: allora i sintomi

sono quelli dello scompenso).

A oggi le opzioni di cura di questa patologia sono il trapianto di fegato (perché la transtiretina è prodotta lì) o una terapia sintomatica a base di un farmaco, stabilizzatore della proteina, che si chiama tafamidis.

Ma lo scenario sta rapidamente cambiando grazie, appunto, al patisiran e ai risultati dello studio Apollo presentato a Parigi in occasione del primo meeting europeo su «hATTR Amyloidosis per pazienti e medici».

«Lo studio Apollo — ha spiegato a Parigi David Adams, neurologo al Centre Hospitalier Universitaire di Bicêtre, Université Paris Sud e coordinatore della ricerca — ha coinvolto 225 pazienti in 19 Paesi, con un'età media di 61 anni: alcuni assumevano il farmaco, altri il placebo (una "finta" medicina, ndr).

«I risultati sono stati un miglioramento dei sintomi, per esempio della capacità di movimento, dello stato nutrizionale e della funzione cardiaca, nei pazienti trattati con il farmaco, associati a un rallentamento della progressione della malattia e, in alcuni casi, anche a una sua regressione».

Effetti collaterali? «Qualche caso di edema e qualche reazione legata all'infusione — precisa l'esperto — la terapia si somministra per via endovenosa ogni 3-4 settimane».

A questo punto una domanda: quando il farmaco sarà di-

sponibile per i pazienti?

Al momento l'Ena, l'Agen-

Il meccanismo

Il gene alterato crea una proteina anomala che si deposita nei nervi e nel cuore

zia europea del farmaco, ha stabilito una procedura accelerata di approvazione per un "early access", per garantire cioè un rapido accesso al farmaco dal momento che la malattia è infausta e il farmaco si

sta rivelando efficace.

E, infine, una curiosità. Ma quanti tipi di amiloidosi esistono, visto che anche la malattia di Alzheimer sembra frutto di un deposito di amiloide?

Risponde Merlini, che ha collaborato allo studio Apollo con altri due centri italiani, a Roma e a Messina: «Ci sono almeno 36 proteine che danno origine a depositi di amiloide e sono prodotte da cellule diverse. Alcune dal fegato, come nell'amiloidosi da transtireti-

na. Altre dalle plasmacellule: cellule immunitarie che circolano nel sangue e, normalmente, producono anticorpi, ma, se alterate, fabbricano proteine anomale che danno origine alla forma di amiloidosi sistemica più frequente: quella cosiddetta da catene leggere. Infine anche le cellule cerebrali possono produrre una proteina amiloide ed è questo il caso dell'Alzheimer».

Adriana Bazzi
abazzi@corriere.it
© RIPRODUZIONE RISERVATA

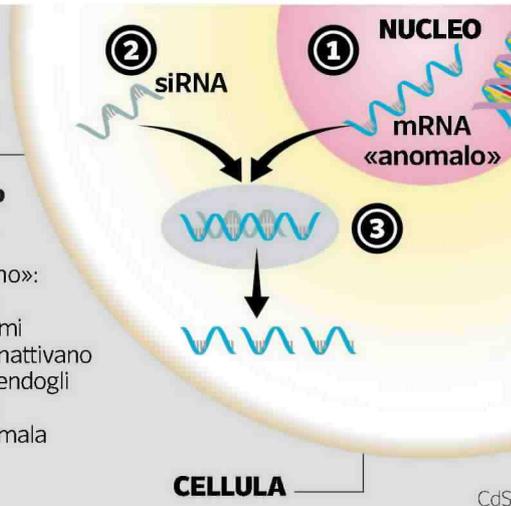
La tecnica di RNA interference (RNAi) e l'amiloidosi

La tecnica prevede l'utilizzo di molecole di siRNA (short interfering RNA) capaci di interferire sul meccanismo di trasmissione del «messaggio errato» alla base della malattia

1
La malattia
Nel nucleo delle cellule viene prodotto, su indicazioni fornite dal Dna, un RNA messaggero: servirà a fornire informazioni per la produzione della proteina «anomala» (la transtiretina) responsabile dell'amiloidosi

2
La cura
I siRNA che servono alla cura vengono «trasportati» e liberati all'interno della cellula, attraverso nanoparticelle

3
Il meccanismo
siRNA e mRNA si incontrano e si «riconoscono»: a questo punto si attivano enzimi che tagliano e inattivano l'mRNA, impedendogli così di formare la proteina anomala



Medicine

Dalla petunia all'irina
Ecco come si cerca di curare l'amiloidosi

PRIMA

Ld2 e LD Proactiv 50