



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO



FONDAZIONE IRCCS
CA' GRANDA
OSPEDALE MAGGIORE
POLICLINICO

Efficacia della terapia genica nel modello sperimentale di SMARD1

I ricercatori del Centro Dino Ferrari dell'Università degli Studi di Milano hanno per la prima volta testato su modello murino l'efficacia della terapia genica sulla SMARD1, una malattia genetica che colpisce soprattutto bimbi molto piccoli. Lavoro su Science Advances

Milano, 16 marzo 2015

In un articolo pubblicato online su Science Advances, ricercatori del Centro Dino Ferrari, Università degli Studi di Milano, IRCCS Fondazione Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico hanno dimostrato l'efficacia della terapia genica in un modello sperimentale di Atrofia Muscolare Spinale con Distress Respiratorio (SMARD1).

La SMARD1 è una malattia genetica che determina una mortalità infantile precoce, dovuta a mutazioni del gene IGHMBP2. E' trasmessa da genitori portatori sani secondo un classico modello autosomico-recessivo e determina nella maggioranza dei casi paralisi della muscolatura diaframmatica e dell'innervazione motoria distale degli arti superiori ed inferiori in bambini con pochi mesi di vita; lo sviluppo intellettuale degli affetti è normale. Attualmente la cura è di supporto, soprattutto per la perdita di autonomia respiratoria, ma non esiste una terapia efficace nel prevenire il carattere degenerativo della malattia.

Una terapia genica in grado di raggiungere i motoneuroni del midollo spinale, ricostituendo la funzione molecolare mancante, può rappresentare un approccio terapeutico ideale per questa malattia. E su questo che ha lavorato il gruppo di scienziati che ha prodotto il lavoro pubblicato su Science Advances, guidato dalla Prof.ssa Stefania Corti e dalla Dott.ssa Monica Nizzardo, dell'Università degli Studi di Milano e Centro Dino Ferrari - IRCCS Fondazione Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico.

I ricercatori, lavorando su modello murino, hanno dimostrato come la terapia genica potrebbe costituire il trattamento più efficace per la SMARD1. L'iniezione sistemica di un vettore Adeno-Associato AAV9 che veicola il gene non mutato IGHMBP2 porta ad un marcato miglioramento delle funzioni motorie e della fisiologia neuromuscolare, determinando un aumento del 450% della sopravvivenza media del modello murino nmd, modello animale della SMARD1, che ricapitola molte caratteristiche patologiche presenti nei pazienti.

Il vettore AAV9 somministrato per via sistemica nel periodo post-natale è in grado di attraversare la barriera emato-encefalica trasducendo efficacemente neuroni del Sistema Nervoso Centrale.

Questa strategia è inoltre stata testata in un modello cellulare umano costituito da motoneuroni derivati da cellule staminali pluripotenti indotte, ottenute da fibroblasti cutanei di pazienti affetti da SMARD1. La somministrazione dello stesso gene non mutato in queste cellule umane ne ha migliorato il fenotipo, aumentando la sopravvivenza in coltura, determinando un miglioramento dei parametri di crescita assonale.

Commenta Stefania Corti: “Questa ricerca fornisce dati di base e preclinici significativi che potrebbero essere trasferiti in terapie sperimentali per pazienti affetti da SMARD1. Inoltre è confermata la fattibilità e l’efficacia di una terapia basata sulla tecnologia dei Virus Adeno-Associati, vettori privi di patogenicità nota nell’uomo, nello sviluppo di efficaci strategie terapeutiche per malattie del motoneurone ad eziologia genetica”.

La ricerca è stata condotta con il supporto del Ministero della Salute nell’ambito del Progetto di Ricerca Giovani Ricercatori - GR-2010-2309229 finanziato 2013-2016.

Per ulteriori informazioni

Centro Dino Ferrari, Università degli Studi di Milano, IRCCS Fondazione Ca’ Granda Ospedale Maggiore Policlinico

Dr. Monica Nizzardo

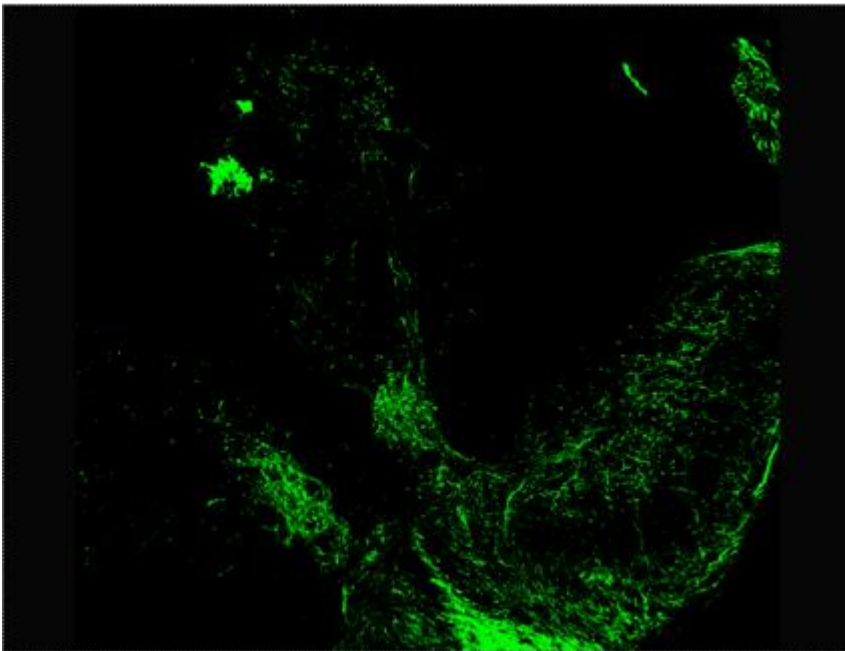
Tel. +3902 55033833

monica.nizzardo1@gmail.com

Prof. Stefania Corti

Tel. +3902 55033817

stefania.corti@unimi.it



Legenda

I ricercatori dell’Università degli Studi di Milano hanno dimostrato il recupero del fenotipo SMARD1 utilizzando il modello animale di questa patologia. La strategia terapeutica si basa sull’iniezione sistemica di un vettore AAV9 codificante per il gene IGHMBP2 wild-type con lo scopo di sostituire il gene malato.

L’iniezione sistemica nei modelli animali wild-type e SMARD1 di AAV9-GFP risulta nell’espressione della proteina GFP (verde) nel midollo spinale. Le cellule trasdotte esprimono la GFP indicando una trasduzione efficiente del Sistema Nervoso Centrale.

Nizzardo et al., Science Advances 13 Marzo 2015