

## Le sfide della terapia genica

Spesso sentiamo parlare di promettenti terapie per curare le *malattie genetiche*. Ma che cosa sono precisamente le malattie genetiche? Sono delle patologie la cui causa non è esterna (non ci sono agenti patogeni come i batteri), ma «interna»: alcune porzioni del DNA (che si chiamano *geni*, da cui il nome) sono difettose. I geni imperfetti e che non fanno il loro dovere possono portare alla mancata sintesi o alla produzione in quantità non adeguata (troppo o troppo poco) delle corrispondenti proteine.

In molti casi questa situazione causa gravi problemi, soprattutto se si tratta di una proteina fondamentale per l'organismo. È il caso della *fenilchetonuria*, una malattia genetica in cui una specifica proteina, che converte l'amminoacido fenilalanina nell'altro amminoacido tirosina, non viene sintetizzata a causa di un difetto genetico. Accumuli di fenilalanina e mancanza di tirosina possono essere molto pericolosi e portare anche a ritardi mentali e morte nei bambini.

Nei casi più gravi di malattie genetiche, l'unica possibilità di cura è intervenire direttamente all'origine del problema, cioè sul DNA. La cosiddetta terapia

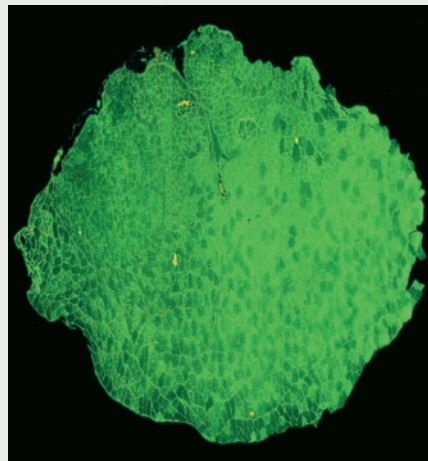
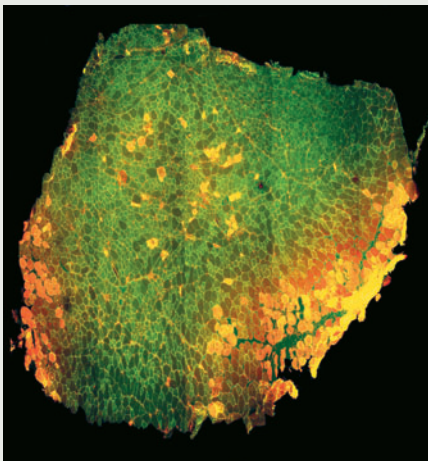
genica agisce andando a sostituire il gene difettoso con una porzione di DNA che riesce a svolgere perfettamente il suo compito. Il sistema è molto complesso perché ci sono diversi ostacoli tecnici da superare. Innanzitutto, per arrivare al DNA bisogna superare diverse «barriere»: la membrana plasmatica e il nucleo, che nelle cellule eucariotiche serve proprio a proteggere il materiale genetico. Inoltre, perché il trasferimento (che nel linguaggio tecnico si chiama *transfezione*) vada a buon fine e l'effetto sia stabile nel tempo, il gene deve arrivare nel nucleo e integrarsi all'interno del DNA «ospite», in modo che a ogni divisione della cellula si mantenga anche la porzione genica inserita.

Grazie però alle moderne tecniche di ingegneria genetica, cioè la capacità di manipolare il DNA, e alle nuove informazioni che la ricerca in questo campo riesce a fornire, l'ipotesi di una terapia genica ha cominciato a farsi strada. Esistono diverse modalità di transfezione: *in vivo* ed *ex vivo*.

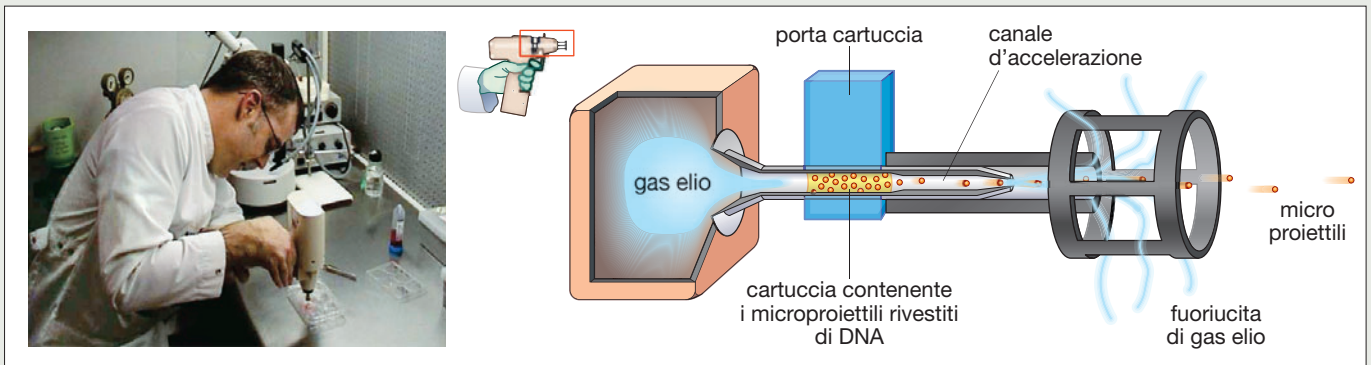
Nel metodo *in vivo*, si cerca di trasferire il DNA direttamente nell'organismo. Nella metodologia *ex vivo*, invece,

una piccola parte delle cellule contenenti il gene difettoso vengono prelevate, coltivate in laboratorio e transfettate con il gene sano, poi reimpiantate all'interno dell'organismo. In entrambi i casi, per il trasferimento ci si aiuta «legando» il DNA a vettori di varia origine, come ad esempio i *liposomi*, molecole simili al doppio strato fosfolipidico della membrana cellulare, in modo da favorire l'inserimento del DNA all'interno della cellula. Si utilizzano anche minuscole particelle d'oro o di tungsteno nel metodo chiamato *gene gun*, cioè «cannone genico», perché le particelle ricoperte di DNA vengono «sparate» all'interno della cellula.

Le prime sperimentazioni di terapia genica nell'uomo sono state condotte agli inizi degli anni Novanta, ma fino ad ora non hanno portato grandi risultati come si sperava; solo nei casi di leucemia, un tumore delle cellule del sangue, si hanno buoni riscontri. Anche per questo la terapia genica ha sollevato diverse critiche. Un grosso problema, causa di danni collaterali talvolta molto gravi, è la difficoltà a inserire precisamente il gene sano al posto del gene difettoso. Se l'in-



**Fotografie, ottenute al microscopio ottico confocale, di tessuto muscolare di un topo affetto da Distrofia muscolare di Duchenne (Dsm).** Le due immagini mostrano l'effetto della terapia genica sul topo malato: a sinistra, prima della cura, sono visibili cellule muscolari necrotiche, di colore giallastro; a destra, dopo la terapia, il tessuto appare integro. La Dsm è una malattia genetica che colpisce una proteina, la distrofina, essenziale per il funzionamento dei muscoli e quindi fondamentale per la capacità di movimento. Per ora, nell'uomo non ci sono risultati significativi da terapia genica per questa malattia.

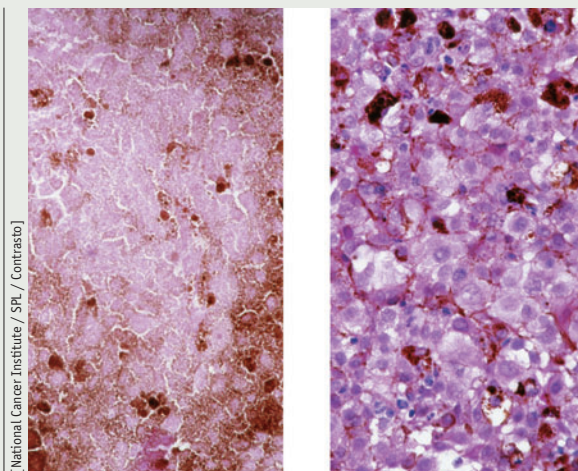


**Apparato detto *gene gun* («cannone genico») o «biolistico», utilizzato per trasferire DNA all'interno delle cellule.** Le cellule «bersaglio», in cui deve essere inserito il DNA, vengono poste in un'apposita camera e bombardate con microproiettili d'oro o di tungsteno rivestiti di DNA. L'apparato consente un'accelerazione dei microproiettili tale da permettere loro di penetrare nelle cellule senza danneggiarle. L'operazione viene eseguita sotto vuoto, per evitare che l'aria rallenti i proiettili, tramite l'utilizzo di aria o gas elio sotto pressione.

serzione del gene all'interno del DNA ricevente avviene in una zona delicata, ad esempio all'interno di una porzione che codifica un'altra proteina importante per l'organismo, il processo può essere causa di danni ancora più gravi rispetto alla stessa malattia da curare.

In aggiunta, esiste anche un dibattito etico, poiché alcuni ritengono immorale la manipolazione del patrimonio genetico umano, seppure per scopi terapeutici.

In casi di malattie che non hanno altre cure o farmaci, come spesso accade per le malattie genetiche, la terapia genica rimane però l'unica strada da tentare.



[National Cancer Institute / SFR / Contrasto]

**Le due foto mostrano gli effetti della terapia genica su cellule di una paziente affetta da melanoma (tumore della pelle).** A sinistra, sono visibili le cellule non trattate, a destra il risultato dopo terapia genica *ex vivo* (trattamento delle cellule tumorali raccolte dalla paziente e poi reiniettate). La terapia genica può essere utilizzata, infatti, anche per la cura dei tumori per i quali è nota un'influenza genetica, e sono diverse le sperimentazioni in corso.

## PRO O CONTRO

Ora, provate ad affrontare in classe la discussione sul tema proposto da questa scheda. Cercate più informazioni in Internet e su libri, come:

<http://www.telethon.it/Pagine/homepage.aspx>  
(sito di Telethon, organizzazione italiana che finanzia la ricerca e lo studio delle malattie genetiche)

*Le cellule staminali e la terapia genica*, di Antonino Sapuppo, Giunti Editore, 2007

(le nuove frontiere della medicina e della genetica tra speranze e illusioni)

*Il DNA e il nostro corpo. Cosa dobbiamo sapere sulle biotecnologie*, di Colin Masters, Dedalo Edizioni, 2007  
(una rassegna completa sul DNA e sulle tecniche di ingegneria genetica)

Dividetevi in due gruppi: uno a sostegno della terapia genica e uno contrario alla cura basata sulla manipolazione genetica nell'essere umano.

Discutete all'interno di ciascun gruppo su quali siano gli elementi di forza per sostenere il vostro punto di vista, facendo un elenco delle motivazioni.

Poi aprite il confronto tra i due gruppi, partendo da queste domande:

- Perché e per chi la terapia genica può essere vantaggiosa?
- Quali sono i possibili svantaggi e i rischi che si corrono con la terapia genica?
- Nel complesso ritenete che i vantaggi siano inferiori o superiori agli svantaggi?