



La RTD (Deficit da Trasporto di Riboflavina) riguarda circa 250 persone nel mondo. Individuato un farmaco in grado di restituire la funzionalità delle cellule danneggiate, riprodotte in laboratorio attraverso le cellule staminali pluripotenti “indotte”. Lo studio pubblicato su International Journal of Molecular Sciences



Roma,

4 novembre 2020 - È una malattia genetica molto rara che paralizza progressivamente i motoneuroni, le cellule del sistema nervoso centrale che controllano la parola, il respiro e i movimenti del corpo. Sono noti circa 250 casi al mondo e ora c'è una nuova speranza di cura.

I ricercatori dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, attraverso la produzione di cellule staminali pluripotenti “indotte” (cioè create artificialmente), hanno scoperto il difetto che manda in tilt le cellule malate e hanno individuato un farmaco in grado di restituire loro gran parte della funzionalità perduta.

La malattia si chiama RTD - Deficit da Trasporto di Riboflavina (la vitamina B2). Lo studio, condotto in collaborazione con l'Associazione di pazienti 'Cure RTD Foundation', è stato pubblicato sulla rivista scientifica *International Journal of Molecular Sciences* (IJMS).

La malattia

La RTD o sindrome di Brown Vialetto Van Laere (BVVL) è una malattia genetica rara neurodegenerativa, causata dalle mutazioni di due geni (SLC52A2 e SLC52A3) coinvolti nella produzione delle proteine che trasportano la vitamina B2 (o riboflavina). Fa parte delle cosiddette malattie del motoneurone, un gruppo di patologie neurologiche che colpiscono prevalentemente i motoneuroni, cioè i neuroni del sistema nervoso centrale (cervello e midollo spinale) che controllano l'attività della muscolatura volontaria come la parola, il cammino, la deglutizione, il respiro e i movimenti generali del corpo.

Si tratta di una patologia a esordio variabile che può manifestarsi nei bambini fin dalla prima infanzia. È caratterizzata dalla paralisi progressiva di alcune aree del cervello (la zona ponto-bulbare), insufficienza respiratoria, debolezza muscolare con coinvolgimento dei nervi cranici motori e sordità.

Ad oggi non esiste una cura efficace per i pazienti e le indicazioni cliniche suggeriscono di somministrare alte dosi di vitamina B2 che spesso sono in grado di migliorare i sintomi clinici. Non tutti i pazienti però mostrano benefici e quelli che migliorano manifestano ancora alcuni sintomi fortemente invalidanti.

Per questi motivi è necessaria la ricerca di trattamenti aggiuntivi che, affiancati alla somministrazione di vitamina B2, possano alleviare le sofferenze dei pazienti, soprattutto la sordità e l'insufficienza respiratoria. Si tratta di una patologia che, se non diagnosticata e trattata precocemente, comporta un netto peggioramento della qualità di vita dei pazienti: 265 quelli conosciuti in tutto il mondo secondo i dati forniti dalla Cure RTD Foundation.

Lo studio

La ricerca pubblicata sull'*International Journal of Molecular Sciences* (IJMS) è stata condotta dall'Area di Genetica e Malattie Rare del Bambino Gesù in stretta collaborazione con l'Associazione di pazienti 'Cure RTD Foundation'.

I ricercatori sono partiti dallo studio delle alterazioni strutturali e funzionali causate dalla malattia nelle cellule neuronali danneggiate. Non potendo prelevarle direttamente dai pazienti (senza un intervento invasivo e potenzialmente pericoloso), si è scelto di riprodurle in laboratorio attraverso il sistema delle cellule staminali pluripotenti indotte (induced Pluripotent Stem Cells, iPSC).

Le cellule pluripotenti 'indotte' si ottengono artificialmente dalle cellule del paziente, solitamente prelevate dalla pelle o dal sangue (in questo caso da fibroblasti di due pazienti con RTD seguiti dall'Ospedale). Si propagano facilmente in vitro e possono dare origine potenzialmente a tutti i 200 tipi cellulari che formano il corpo umano.

I risultati

Una volta coltivate in vitro le cellule staminali pluripotenti i ricercatori le hanno quindi trasformate in motoneuroni, che presentano tutte le caratteristiche di quelli originali colpiti dalla patologia. Lo studio fisiopatologico ha mostrato un'alterazione specifica che impedisce il normale funzionamento dei neuroni motori. In particolare è stata riscontrata una minore lunghezza dei neuriti, i prolungamenti della cellula che servono a condurre gli impulsi nervosi.

È stato anche individuato un alterato metabolismo dello ione calcio, che controlla il rilascio dei neurotrasmettitori al livello delle sinapsi, le strutture che consentono la comunicazione dei neuroni tra loro o con altre cellule.

A questo punto i ricercatori hanno deciso di testare in vitro, sui neuroni danneggiati riprodotti in laboratorio, i possibili effetti benefici di diversi

farmaci antiossidanti (vitamina C, Idebenone, coenzima Q10 ed EPI-743, da soli o in combinazione con la vitamina B2). È infatti noto nell'origine e nello sviluppo della RTD il ruolo chiave dello stress ossidativo, l'insieme delle alterazioni che si producono nei tessuti, nelle cellule e nelle macromolecole quando sono esposte a un eccesso di agenti ossidanti. La ricerca ha documentato in particolare l'efficacia del farmaco EPI-473 nel ripristinare l'equilibrio dello stato ossidativo, nel migliorare la lunghezza dei neuriti e l'afflusso di calcio nei motoneuroni.

Le prospettive

Lo studio condotto dal Bambino Gesù apre prospettive molto incoraggianti per la cura di questa specifica malattia genetica neurodegenerativa. Certamente, prima di poter validare l'uso del farmaco in esame sui pazienti affetti da RTD, saranno necessari altri studi che ne confermino l'efficacia sugli organismi viventi e non solo sulle cellule danneggiate coltivate in vitro.

Ma

l'EPI-473 ha già un favorevole profilo preclinico con documentata attività benefica su altre malattie neurodegenerative come la malattia di Huntington, l'atassia di Friedreich e la neuropatia ottica ereditaria di Leber.

Grazie a quest'ultima ricerca, dunque, si può dire che l'utilizzo della molecola EPI-473 costituisce una promessa terapeutica efficace anche per la RTD, da associare alla somministrazione della vitamina B2 ad alte dosi.

GLI EFFETTI DELLA NUOVA TERAPIA SUI MOTONEURONI DANNEGGIATI DA RTD

Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO

MOTONEURONE SANO

Neuriti:
i prolungamenti della cellula che servono a condurre gli impulsi nervosi

MOTONEURONI MALATI NON TRATTATI

MOTONEURONI MALATI DOPO IL TRATTAMENTO

Il motoneurone 1 presenta danni più lievi. Dopo il trattamento, ha recuperato interamente la sua funzionalità.

Il motoneurone 2 presenta danni più severi. Dopo il trattamento, ha recuperato solo parzialmente la sua funzionalità.

Gli effetti della nuova terapia sui motoneuroni danneggiati da RTD