

*Ricercatori dell'Istituto di ricerca genetica e biomedica del CNR e dell'IRCCS Humanitas hanno messo a punto un nuovo approccio per correggere in cellule staminali umane il difetto di una rara malattia genetica, la sindrome di Lesch-Nyhan, causa di problemi neurologici e comportamentali. Il lavoro è stato pubblicato sulla rivista internazionale *Molecular Therapy: Methods & Clinical Development**



Roma,

19 febbraio 2020 - Ricercatori dell'Istituto di ricerca genetica e biomedica del Consiglio nazionale delle ricerche (Cnr-Irgb) e dell'IRCCS Humanitas hanno ottenuto per la prima volta cellule staminali pluripotenti indotte (iPS) in cui un cromosoma X affetto da una malattia genetica è stato sostituito con un altro sano. Molte malattie genetiche sono correggibili con tecniche più semplici del trapianto cromosomico, come ad esempio la CRISPR/Cas9, che permette di intervenire sulle porzioni del genoma malato 'tagliandole' con una forbice molecolare o di sostituirle con sequenze sane. Al contrario, le malattie cosiddette genomiche (dovute cioè ad alterazioni di grandi porzioni del DNA), come la maggior parte dei casi di Distrofia di Duchenne, possono essere corrette, almeno per ora, solo sostituendo l'intero cromosoma.

I

cromosomi, che sono i portatori del DNA dell'individuo, componenti della cellula grandi circa un millesimo di millimetro, possono essere trasferiti da una cellula sana a quella malata solo mediante l'uso di microcellule. Tuttavia, il trapianto cromosomico, in cui un cromosoma difettoso viene sostituito in maniera perfetta con un suo simile sano non era mai stato effettuato.

La

metodica prevede l'introduzione dall'esterno di un altro cromosoma X, e successivamente la selezione di quelle cellule in cui il nuovo cromosoma si è sostituito a quello originario. La cellula così ottenuta ha un genoma normale, mantiene tutte le sue proprietà iniziali e può essere utilizzata a scopi terapeutici.

Trattandosi

di un approccio ancora inesplorato, i ricercatori guidati da Marianna Paulis e Paolo Vezzoni (Cnr-Irgb), con la collaborazione di Stefano Duga, professore di Biologia Molecolare di Humanitas University, hanno esaminato la possibilità di trapiantare un cromosoma X, che nell'uomo è portatore di numerose malattie.

“Si

tratta di un nuovo possibile metodo per curare alcune malattie genomiche attualmente incurabili, perché la lesione è troppo grossa per essere riparata mediante le tecniche attuali, incluso il gene editing basato sulla tecnologia CRISPR”, spiega Paulis.

“Bisogna

tuttavia dire chiaramente che ci vorranno parecchi anni perché questo approccio possa essere applicato al letto del malato”, precisa Vezzoni, che aggiunge: “Questa tecnica permette anche di trasformare una cellula staminale maschile in una femminile, un risultato che non è mai stato ottenuto in precedenza”.

“Il

lavoro rappresenta un importante avanzamento scientifico dimostrando che le cellule, dopo il trapianto del cromosoma X, non presentano altre modificazioni inattese nelle sequenze codificanti del genoma, un aspetto molto importante per valutare la sicurezza della procedura in vista di possibili applicazioni terapeutiche”, conclude Duga.

I risultati della ricerca, finanziata anche dalla Fondazione Nicola del Roscio, sono pubblicati sulla rivista internazionale *Molecular Therapy: Methods & Clinical Development*.