

## SIBBM | 7th ARTURO FALASCHI LECTURE

Di seguito riportiamo una sintesi della magistrale **SIBBM /7th Arturo Falaschi Lecture** tenuta il 22 Maggio scorso a Pavia dal **Prof. Adrian Krainer**, uno dei massimi esperti nello studio dello splicing alternativo, dal titolo **“Nusinersen (SPINRAZA): the first FDA-approved treatment for SMA”** .

Nel 1977 **Richard J. Roberts** e **Phillip A. Sharp** studiando il genoma dell'adenovirus, scoprirono che i geni possono essere interrotti

([http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1993/press.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1993/press.html)). Questa scoperta apriva le porte all'analisi di quello che è riconosciuto come uno dei principali meccanismi di regolazione dell'espressione genica: lo **splicing alternativo**.

Ci sono voluti esattamente 40 anni per passare dagli studi di Roberts e Sharp ad un approccio molecolare che permette di curare una malattia genetica manipolando lo splicing alternativo: oggi sappiamo che più del 90% dei geni umani codificano trascritti che subiscono eventi di splicing alternativo e che alterazioni di questo meccanismo sono alla base di una frazione significativa di malattie genetiche ereditarie ed acquisite.

La **SMA (Atrofia Muscolare Spinale)** è una malattia che colpisce circa 1 nato su 10.000 ed è tra le principali cause genetiche di morte neonatale. La SMA è dovuta ad un difetto nel gene **SMN1** che codifica una proteina importante per la funzione dei neuroni motori, ovvero i neuroni che trasportano i segnali dal sistema nervoso centrale ai muscoli controllandone il movimento. A causa della mutazione del gene SMN1, i muscoli si atrofizzano, le ossa si indeboliscono e si fratturano facilmente, i pazienti faticano a deglutire e mostrano problemi di respirazione.

Nel nostro genoma esiste una copia quasi identica del gene SMN1, denominato gene **SMN2**. I due geni differiscono per pochi nucleotidi, ma questo è sufficiente perché i trascritti codificati da SMN2 subiscono principalmente un evento di splicing alternativo che ne compromette la capacità codificante.

I ricercatori si sono chiesti se fosse possibile “curare” lo splicing del gene SMN2 e in questo modo compensare la mancanza di funzione del gene SMN1 nei pazienti. E ci sono riusciti utilizzando oligonucleotidi antisenso modificati.

Dopo anni di esperimenti nei sistemi cellulari e successivamente nei modelli murini di malattia, nel 2015 è iniziata la sperimentazione sugli umani di **Spinraza** (Nusinersen è il nome del principio attivo), un oligonucleotide antisenso: su 82 bambini coinvolti nello studio, il 40% dei trattati con il farmaco ha acquistato la capacità di sedersi, gattonare e camminare mentre nessuno dei placebo ha mostrato miglioramenti.

Il 26 Dicembre del 2016 la **Food and Drug Administration (FDA)** ha approvato l'uso di **Spinraza** per la terapia della SMA.

Dopo l'ok dell'Agenzia Europea per i Medicinali (**EMA**), nei giorni scorsi anche **la Commissione Europea ha rilasciato [l'autorizzazione all'immissione in commercio di Spinraza per il trattamento della SMA](#)**.

Di seguito, una delle numerose testimonianze filmate su bambini curati con **Spinraza**:  
[https://www.youtube.com/watch?v=bVi9L\\_3LWw4](https://www.youtube.com/watch?v=bVi9L_3LWw4)