



UNIVERSITÀ DI MILANO  
“CENTRO DINO FERRARI”

PER LA DIAGNOSI E LA TERAPIA DELLE MALATTIE  
NEUROMUSCOLARI E NEURODEGENERATIVE



FONDAZIONE I.R.C.C.S. CA' GRANDA  
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

FONDAZIONE DI RICOVERO E CURA A CARATTERE  
SCIENTIFICO DI NATURA PUBBLICA

## Efficacia della terapia genica nel modello sperimentale di SMARD1

Milano, 13 marzo 2015

In un articolo pubblicato online oggi su *Science Advances*, (<http://advances.sciencemag.org/content/1/2/e1500078>) 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. Viene 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 alla 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 costituire un approccio terapeutico ideale per questa malattia.

Il principale investigatore di questa ricerca è la Prof. **Stefania Corti**, medico e professore associato di neurologia, attualmente a capo del **Laboratorio di Cellule Staminali Neurali** nel Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti dell'Università degli Studi di Milano. Il gruppo di ricerca include anche altri membri del suo laboratorio e ricercatori del Centro Dino Ferrari dell'Università degli Studi di Milano e dell'IRCCS Fondazione Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico.

DIRETTORE PROF. NEREO BRESOLIN

Via F. Sforza, 35 - 20122 Milano - Tel. 02.5503.3809 - Fax 02.503.20448

E-mail: [nereo.bresolin@unimi.it](mailto:nereo.bresolin@unimi.it) - [centro.dinoferrari@policlinico.mi.it](mailto:centro.dinoferrari@policlinico.mi.it) - [www.centrodinoferrari.com](http://www.centrodinoferrari.com)



**UNIVERSITÀ DI MILANO**  
**“CENTRO DINO FERRARI”**

PER LA DIAGNOSI E LA TERAPIA DELLE MALATTIE  
NEUROMUSCOLARI E NEURODEGENERATIVE



**FONDAZIONE I.R.C.C.S. CA' GRANDA**  
**OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO**

FONDAZIONE DI RICOVERO E CURA A CARATTERE  
SCIENTIFICO DI NATURA PUBBLICA

La Dott.ssa Monica Nizzardo, primo autore di questo lavoro di ricerca, ed i suoi colleghi hanno dimostrato come la terapia genica può costituire il trattamento più efficace per la SMARD1. L'iniezione sistemica di un vettore Adeno-Associato AAV9 che veicola il gene IGHMBP2 risulta in 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 umano rilevante costituito da motoneuroni derivati da cellule staminali pluripotenti indotte, ottenute da fibroblasti cutanei di pazienti affetti da SMARD1, causata da mutazioni patogenetiche del gene IGHMBP2. La somministrazione dello stesso vettore virale in queste cellule umane ne ha migliorato il fenotipo, aumentando la sopravvivenza in coltura, determinando un miglioramento dei parametri di crescita assonale.

Questa ricerca fornisce dati di base e preclinici significativi che potrebbero essere trasferiti in sviluppi terapeutici sperimentali per pazienti affetti da SMARD1. Inoltre lo studio conferma la fattibilità ed 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. Lo studio fornisce la prima “prova di principio” di efficacia per la SMARD1, mentre nell'Atrofia Muscolare Spinale dovuta a mutazioni di SMN1, un trial clinico di fase 1 è attualmente in corso, coinvolgendo due collaboratori della presente ricerca (Prof. K. Foust e Prof. B. Kaspar).

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.

DIRETTORE PROF. NEREO BRESOLIN

Via F. Sforza, 35 - 20122 Milano – Tel. 02.5503.3809 - Fax 02.503.20448

E-mail: [nereo.bresolin@unimi.it](mailto:nereo.bresolin@unimi.it) - [centro.dinoferrari@policlinico.mi.it](mailto:centro.dinoferrari@policlinico.mi.it) - [www.centrodinoferrari.com](http://www.centrodinoferrari.com)



**UNIVERSITÀ DI MILANO**  
**“CENTRO DINO FERRARI”**

PER LA DIAGNOSI E LA TERAPIA DELLE MALATTIE  
NEUROMUSCOLARI E NEURODEGENERATIVE



**FONDAZIONE I.R.C.C.S. CA' GRANDA**  
**OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO**

FONDAZIONE DI RICOVERO E CURA A CARATTERE  
SCIENTIFICO DI NATURA PUBBLICA

Per ulteriori informazioni

Dr. Monica Nizzardo  
Centro Dino Ferrari, Università degli Studi di Milano, IRCCS Fondazione Ca' Granda  
Ospedale Maggiore Policlinico  
Tel. +3902 55033833  
[monica.nizzardo1@gmail.com](mailto:monica.nizzardo1@gmail.com)

Prof. Stefania Corti  
Centro Dino Ferrari, Università degli Studi di Milano, IRCCS Fondazione Ca' Granda  
Ospedale Maggiore Policlinico  
Tel. +3902 55033817  
[stefania.corti@unimi.it](mailto:stefania.corti@unimi.it)

DIRETTORE PROF. NEREO BRESOLIN

Via F. Sforza, 35 - 20122 Milano – Tel. 02.5503.3809 - Fax 02.503.20448

E-mail: [nereo.bresolin@unimi.it](mailto:nereo.bresolin@unimi.it) - [centro.dinoferrari@policlinico.mi.it](mailto:centro.dinoferrari@policlinico.mi.it) - [www.centrodinoferrari.com](http://www.centrodinoferrari.com)



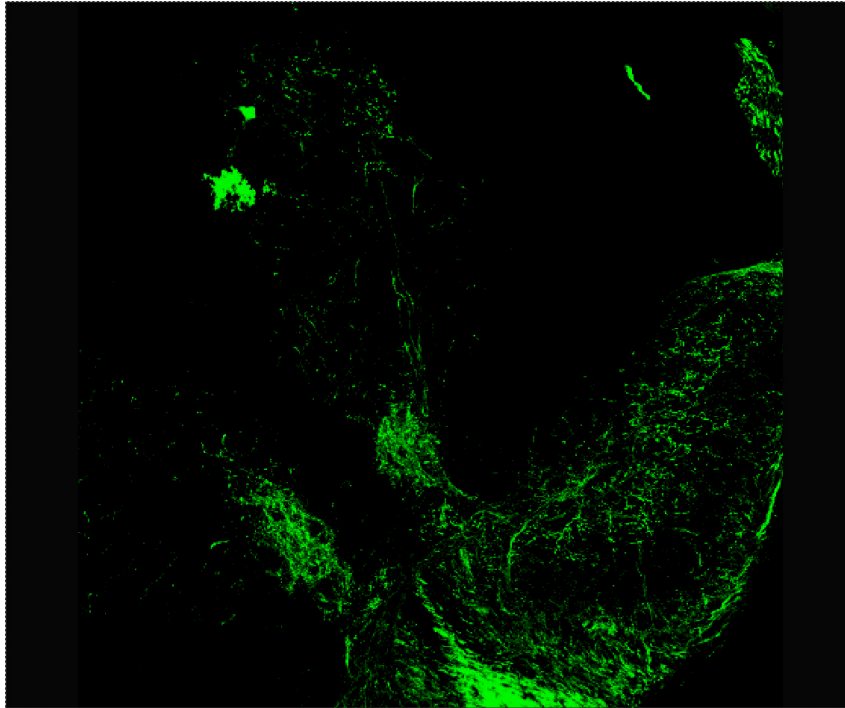
**UNIVERSITÀ DI MILANO**  
**“CENTRO DINO FERRARI”**

PER LA DIAGNOSI E LA TERAPIA DELLE MALATTIE  
NEUROMUSCOLARI E NEURODEGENERATIVE



**FONDAZIONE I.R.C.C.S. CA' GRANDA**  
**OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO**

FONDAZIONE DI RICOVERO E CURA A CARATTERE  
SCIENTIFICO DI NATURA PUBBLICA



**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

DIRETTORE PROF. NEREO BRESOLIN

Via F. Sforza, 35 - 20122 Milano – Tel. 02.5503.3809 - Fax 02.503.20448

E-mail: [neroo.bresolin@unimi.it](mailto:neroo.bresolin@unimi.it) - [centro.dinoferrari@policlinico.mi.it](mailto:centro.dinoferrari@policlinico.mi.it) - [www.centrodinoferrari.com](http://www.centrodinoferrari.com)