

Sla: «Una percentuale limitata di pazienti è portatrice di varianti in alcuni geni riconosciuti come causativi della malattia»

Giuseppe Lauria Pinter, Direttore Scientifico dell'Istituto Besta di Milano, fa il punto sulle terapie per curare la patologia di cui è affetto anche Matteo Materazzi, fratello del campione del mondo di calcio (Fonte: <https://www.corriere.it/> 20 agosto 2025)



La Sla, sclerosi laterale amiotrofica, è una malattia neurodegenerativa rara che causa la perdita progressiva della capacità di muoversi, parlare, mangiare, respirare e che, nel nostro Paese, riguarda circa **seimila persone**. Di qualche giorno fa la notizia che a soffrire di questa patologia è anche Matteo Materazzi, il fratello del campione del mondo di calcio che, come ha comunicato la moglie in un'intervista rilasciata al Corriere, ha lanciato una raccolta fondi per poter accedere negli Usa a «una terapia ASO personalizzata per la mutazione rara che lo ha colpito». **Giuseppe Lauria Pinter, Direttore Scientifico dell'Istituto Besta di Milano**, spiega al Corriere quali sono i trattamenti per questa malattia di cui, ad oggi, non esiste ancora una cura.

«La Sla è una patologia in cui sono presenti forme con delle basi biologiche differenti che spiegano perché la malattia si presenta in forme e con velocità di progressione diverse - spiega Lauria Pinter -. **Una percentuale limitata di pazienti, circa il 10-15%, è portatrice di varianti in alcuni geni che sono stati riconosciuti essere causativi della malattia**, mentre l'85% dei restanti pazienti, pur avendo una malattia che si presenta con una forma clinica analoga, non ha queste singole varianti. Questo dimostra il fatto che, come molti lavori hanno sottolineato, non esiste una relazione tra il genotipo (la causa genetica della malattia, *ndr*) e il fenotipo (la sua presentazione clinica, *ndr*)».

Nei pazienti (10-15% dei malati) la cui origine della malattia è dovuta a una mutazione del Dna, e quindi è di origine genetica, quali sono i trattamenti più efficaci?

«Le terapie geniche permettono di **modificare la produzione del gene difettoso** affinché la proteina sintetizzata da quella sequenza di DNA non sia più alterata provocando le modificazioni cellulari. In alcune circostanze queste terapie hanno dimostrato la capacità di modificare in modo concreto il decorso della malattia, come nel caso della [SMA](#), mentre nella [Sla](#) le possibilità esistono ma sono ancora limitate. Ad oggi è possibile interferire attraverso la sintesi di sequenze di varie forme di RNA, per fare in modo che l'espressione di un gene che si ritiene causativo della malattia si modifichi in relazione all'effetto biologico dell'alterazione genetica. La modifica può avvenire o promuovendo la degradazione dell'RNA o interferendo sulla sua traslazione, ovvero sulla struttura della proteina, per far sì che la sua funzione ritorni ad essere fisiologica. Uno degli approcci più noti è basato sugli ASO (oligonucleotidi antisenso, *ndr*). Ci sono poi altre forme di terapie geniche in cui può esserci la sostituzione di un gene difettivo».

Nel trattamento della Sla c'è qualche terapia genica che è risultata efficace?

«Nella Sla l'unica terapia genica che ha dimostrato, in modo indiretto, un'efficacia è quella per i pazienti che sono portatori di varianti del gene SOD1 (superossido dismutasi, *ndr*), che però coinvolge circa il 15% dei pazienti con SLA familiare, ovvero un numero limitato di pazienti. In questo caso la sperimentazione clinica, che era mirata a ridurre la quantità della proteina SOD1, che è tossica per i motoneuroni (le cellule nervose che trasmettono i segnali dal cervello e dal midollo spinale ai muscoli, controllando il movimento, *ndr*), ha portato all'approvazione della prima terapia genica per la SLA, in relazione a un'efficacia indiretta. Il trial è risultato negativo, perché non c'è stata evidenza di miglioramento clinico ma, per la prima volta, è stato approvato un farmaco in relazione ad un effetto biologico, cioè la riduzione del livello nel sangue di un biomarcatore denominato neurofilamento».

Le terapie geniche personalizzate possono essere considerate una nuova frontiera di cura?

«Le terapie geniche sono oggi una realtà per sempre più malattie. Grazie alle innovazioni tecnologiche nell'ambito della genomica è possibile disegnare delle strategie di terapia genica per modificare geni difettosi responsabili della malattia anche in singoli pazienti. Perché ciò accada, però, è necessario che siano soddisfatte numerose condizioni. **Prima di tutto bisogna essere certi che la variante genica sia davvero causativa della malattia.** Nei casi in cui la mutazione è presente in una famiglia, la relazione causale può essere spesso accertata in modo sicuro. Quando invece si tratta di un caso sporadico, cioè che non è presente in altri membri della famiglia, la conferma può essere più complessa e richiedere analisi sofisticate.

Inoltre, bisogna essere certi che la modifica del gene "incriminato" non comporti effetti paradossi sulle funzioni biologiche cellulari».

La ricerca per curare la Sla punterà sempre di più sulle tecniche di genomica avanzata?
«È certamente una strada per sviluppare nuove cure ma perché ciò accada è necessario che si sviluppi una solida integrazione tra ricerca accademica e industriale. Nel futuro saranno sempre più disponibili terapie geniche anche, teoricamente, per singoli pazienti ma immaginare di traslare questo concetto a tutte le malattie è però pericoloso, serve cautela. Non tutte le malattie sono uguali ed è accaduto che anche quando si pensava di conoscere a sufficienza l'alterazione genica, come nel caso della [malattia di Huntington](#), i trial clinici sono falliti con enormi delusioni da parte di pazienti e scienziati. Bisogna continuare a puntare sulla ricerca di base per arrivare a cure efficaci che possano riguardare tutti i malati».

Come nel caso della SMA?

«La terapia genica per la SMA, malattia per la quale l'Istituto Neurologico Besta è centro di riferimento per Regione Lombardia, è molto costosa ma è straordinariamente efficace e permette ai bambini affetti di crescere e svilupparsi. In un Paese come il nostro, in cui **la salute pubblica è garantita dalla Costituzione**, se esiste un'opportunità di cura dev'essere disponibile a tutti i pazienti e il limite di accesso alle cure non può essere quello economico», conclude Giuseppe Lauria Pinter.

Approfondimenti

[Sla, sclerosi laterale amiotrofica: i sintomi, la diagnosi, le terapie](#)

[Sla, sclerosi laterale amiotrofica: cos'è, diagnosi, terapie. La denuncia dei malati: «Negato il diritto a mobilità e comunicazione»](#)