

Novità dalla ricerca sulla Malattia di Huntington In un linguaggio semplice. Scritto da ricercatori. Per la comunità mondiale MH.

## Farmaci per il silenziamento genico 'fluttuano' nel cervello tramite gli esosomi



Esosomi -bolle fatte da cellule- si potrebbero usare per portare farmaci che silenziano i geni dal sangue al cervello

Di Dr Ed Wild su 01 Maggio 2012

A cura di Dr Jeff Carroll; Tradotto da Dr. Claudio Catalli

Articolo pubblicato per la prima volta 19 Maggio 2011

---

*Molti nuovi farmaci falliscono perchè non entrano nel cervello - un ostacolo maggiore allo sviluppo di nuove terapie per la malattia di Huntington. Adesso, i ricercatori hanno adoperato gli esosomi - piccole bolle prodotte in maniera naturale da alcune cellule, per far 'fluttuare' farmaci per il silenziamento genico attraverso la barriera emato-encefalica.*

### La barriera emato-encefalica

Si è detto che il cervello umano è il più complesso oggetto nell'universo. Quella complessità è ciò che rende gli umani unici come specie ed ognuno di noi unico come individuo. Ma questo ha un prezzo: per continuare a lavorare, il cervello ha bisogno di avere un controllo strettissimo del proprio ambiente - piccoli cambiamenti di temperatura, del flusso sanguigno e delle sostanze chimiche che lascia entrare e uscire posso causare enormi cambiamenti nel funzionamento del cervello.

La **barriera emato-encefalica** è uno dei modi in cui il cervello si protegge dal mondo esterno continuamente variabile. La barriera è composta da speciali rinforzi alle pareti dei vasi sanguigni del cervello. Molte molecole possono essere assorbite dallo stomaco nel flusso sanguigno, ma difficilmente possono passare nel cervello dal sangue - a causa della barriera emato-encefalica.

### Il problema della consegna

Mentre può essere vantaggioso per noi come specie, la barriera emato-encefalica è un incubo per i 'cacciatori di farmaci'. Significa che spesso i farmaci che funzionano bene in laboratorio non funzionano per niente quando sperimentati nell'uomo - una fonte familiare di frustrazione per chiunque segue la ricerca di farmaci per la Malattia di Huntington.



Gli esosomi sono come piccole bolle. Potrebbero fluttuare attraverso la barriera emato-encefalica per consegnare i farmaci?

Ci sono già diversi trucchi che possono essere usati per permettere a un farmaco di passare la barriera, ma nessuno di questi è perfetto. Una possibilità è di alterare chimicamente il farmaco così che possa passare la barriera emato-encefalica, ma modificare così i farmaci può ridurre la loro capacità di funzionare una volta arrivati nel cervello. Un'altra strategia è iniettare il farmaco direttamente nel cervello, oppure nel liquido che lo circonda - ma questo richiede un approccio chirurgico al cervello potenzialmente pericoloso e comunque il farmaco potrebbe non distribuirsi a tutto il cervello. I virus possono aiutare i farmaci a diffondersi ulteriormente, ma hanno i loro problemi, come l'attivazione del sistema immunitario.

In conclusione, l'arrivo del farmaco e la barriera emato-encefalica sono grossi problemi per gli scienziati che lavorano su qualsiasi malattia che colpisce il cervello.

## Esosomi

Passo in avanti, **esosomi**. Gli esosomi sono minuscole particelle, prodotte in maniera naturale da alcune cellule. Sono usate per trasferire sostanze ad altre cellule. Per produrre gli esosomi, la cellula 'strizza' una piccola porzione della propria membrana e la stacca, un po' come una piccola bolla che viene generata da una bolla più grossa.

Le cellule possono riempire gli esosomi con un carico, e gli esosomi possono consegnare questo carico dentro una cellula incontrata successivamente. Quando diciamo che gli esosomi sono minuscoli, lo intendiamo sul serio - sono migliaia di volte più piccoli di un capello.

Quindi, come potrebbero, gli esosomi, essere in grado d'aiutarci a passare i farmaci attraverso la barriera emato-encefalica? Queste piccole bolle possono "fluttuare" attraverso la barriera emato-encefalica, per cui il dottor Matthew Wood dell'Università di Oxford ha avuto l'idea di usare gli esosomi per trasportare i farmaci per il silenziamento genico nel cervello.

## I farmaci per il silenziamento genico

La nostra introduzione da parte di HDbuzz sul silenziamento genico vi darà l'accesso completo ai segreti del silenziamento genico nella Malattia di Huntington. Messa in maniera semplice, il silenziamento genico riguarda il produrre farmaci che consistono in una serie di molecole messaggere, costruite in maniera speciale, che dicono alle cellule di **non** produrre una determinata proteina. Nel caso della MH, potrebbe essere la proteina huntingtina. Il nostro approccio al silenziamento genico si chiama **RNA interference** o **RNAi**.

Il silenziamento genico ha il grande potenziale di aiutare a proteggere il cervello nei confronti della mutazione della malattia di Huntington. Ma la barriera emato-encefalica è un grosso problema per i farmaci RNAi - se somministrati tramite infusione nel torrente sanguigno, non arrivano al cervello. Anche se vengono iniettate direttamente nel cervello, non si diffondono molto.

## Usare gli esosomi per consegnare i farmaci RNAi

Come per ogni pacco, la consegna di un farmaco ha bisogno di tre cose: un contenitore, un indirizzo di recapito e un

carico.

Il gruppo di Wood è partito dal contenitore - gli esosomi. Hanno stabilito una linea di produzione di esosomi usando cellule purificate dal midollo osseo murino, chiamate cellule dendritiche. Le cellule dendritiche producono una gran quantità di esosomi spontaneamente e sono capaci di essere vigilate dal radar del sistema immunitario, il che fa sperare che i loro esosomi siano altrettanto controllati. Il gruppo ha cresciuto le cellule dendritiche in laboratorio, dopodichè ha raccolto e purificato gli esosomi.



Gli esosomi sono passati attraverso la barriera emato-encefalica e spento il gene corretto nel posto giusto.



Successivamente, i ricercatori avevano bisogno di etichettare gli esosomi con un diverso 'indirizzo di destinazione' che assicurasse che arrivassero dove erano necessari. Per centrare il tessuto cerebrale, hanno modificato geneticamente le cellule dendritiche così che producessero una proteina del virus che causa la Rabbia. Siccome la Rabbia è eccezionale nel colpire il cervello, gli esosomi prodotti da queste cellule alterate sarebbero state in grado di aderire alle cellule del cervello.

Infine, i ricercatori avevano bisogno di riempire gli esosomi con il carico. Lo hanno fatto mescolando gli esosomi con delle molecole di RNAi e colpendo la miscela con la giusta quantità di elettricità. Questo ha permesso che gli esosomi assorbissero le molecole del farmaco.

Con il contenitore, l'indirizzo e il carico al posto giusto, il gruppo di Wood ha sperimentato in laboratorio i suoi esosomi per consegnare l'RNAi e hanno trovato che sono riusciti a consegnare efficacemente il farmaco nelle cellule giuste e spento il gene corretto. Ma hanno lavorato su animali viventi?

In breve - sì. Quando iniettate nel flusso sanguigno del topo, gli esosomi si sono dimostrati sufficientemente sicuri e, come sperato, non hanno causato una risposta immunitaria avversa. Anche il sistema di indirizzamento ha funzionato bene. Gli esosomi indirizzati al cervello sono passati attraverso la barriera emato-encefalica e spento il corretto gene nel punto giusto, evitando altri organi, sebbene il loro carico di RNAi avrebbe potuto spegnere il gene anche altrove.

La vera prova è arrivata quando gli esosomi sono stati usati per consegnare un farmaco RNAi volto a spegnere un gene che causa una malattia. Non hanno scelto il gene dell'huntingtina, ma un gene coinvolto nello sviluppo della malattia di Alzheimer, chiamato BACE1. Hanno scelto BACE1 perchè ridurre la sua attività probabilmente protegge nei confronti della Malattia di Alzheimer, ma, finora, tutti i farmaci che agiscono su BACE1 non attraversano la barriera emato-encefalica.

Ancora, gli esosomi hanno agito in maniera corretta. Quando iniettati nel flusso sanguigno, hanno raggiunto il cervello, spento il gene ed anche ridotto i livelli di proteina amiloide, che si accumula nel cervello dei pazienti affetti da Malattia di Alzheimer.

## Conclusioni

In conclusione, questa ricerca aggiunge un importante pezzo nuovo nel mosaico del silenziamento genico. Finora, la consegna di esosomi non è stata sperimentata in alcun modello di Malattia di Huntington, e sarà necessario che sia sperimentato approfonditamente per essere sicuri che sia sicura, prima di poter essere sperimentata nell'uomo.

Ma l'idea di iniettare un farmaco per il silenziamento genico nel sangue, sapendo che supererà la barriera emato-encefalica e diffonderà attraverso tutto il cervello, è estremamente affascinante. I ricercatori MH senza dubbio volgeranno la loro attenzione agli esosomi come una possibile via per rendere realtà il silenziamento genico nei pazienti MH.

---

*Gli autori non hanno conflitti di interesse da dichiarare Per ottenere più della informazione riguarda la nostra norma di divulgazione, leggi il nostro FAQ...*

---

## Glossario

**Proteina huntingtina** Proteina prodotta dal gene della MH.

**Silenziamento genico** Un approccio per trattare la MH che usa molecole bersaglio per dire alle cellule di non produrre la proteina huntingtina tossica.

**Terapie** Trattamenti

**RNA** Sostanza chimica, simile al DNA, che produce molecole messaggere che le cellule usano come copie di lavoro dei geni quando sintetizzano proteine.

---

© HDBuzz 2011-2017. Il contenuto di HDBuzz è condivisibile sotto Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.

HDBuzz non è una fonte di consigli medici. Ulteriori informazioni disponibili a [hdbuzz.net](http://hdbuzz.net)

Creato al 30 Giugno 2017 — Scaricato da <https://it.hdbuzz.net/030>