

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

## Il silenziamento genico fa un passo in avanti



Si mira al silenziamento del gene mutante della Malattia di Huntington, lasciando inalterato il gene sano

Di Dr Michael Orth su 19 Settembre 2012

A cura di Dr Ed Wild; Tradotto da Panel Traduttori Volontari di AICH-Roma ONLUS

Articolo pubblicato per la prima volta 07 Ottobre 2011

---

*La maggior parte dei ricercatori concordano che il silenziamento del gene della malattia di Huntington sia uno dei trattamenti attualmente più promettenti. Ma non sappiamo ancora se silenziare il gene sia sicuro o meno. Un gruppo canadese ha ora dimostrato che il silenziamento genico - ma soltanto della copia mutata del gene, lasciando invece attiva quella sana- funziona ed è sicuro in un modello murino di MH.*

### Sommario sul silenziamento genico

E' chiarito che cosa causi la malattia di Huntington: un "errore di ortografia" del gene che istruisce le cellule su come produrre la proteina chiamata "huntingtina". Di per sè, il gene non è dannoso: è la proteina prodotta utilizzando le istruzioni date da questo gene a causare problemi.

In teoria, se potessimo richiedere alle cellule di non produrre la proteina dannosa, potremmo evitare il problema. Questa è in sostanza l'idea alla base delle terapie di **silenziamento genico** anche note come **silenziamento dell'huntingtina**.

Quando una cellula utilizza un gene per produrre una proteina, il primo passo è quello di produrre delle copie "di lavoro" del gene. Queste copie consistono in sostanze simili al DNA chiamate 'messaggeri RNA' o mRNA. Sono proprio queste sostanze l'obiettivo dei trattamenti di silenziamento genico.

Gli scienziati sono già in grado di riprodurre le molecole di DNA, RNA e di altri simili prodotti chimici che possono essere progettati per attaccarsi al messaggio mRNA di huntingtina. Quando questo accade, le cellule smettono di leggere il messaggio e la produzione di proteine si arresta.

In sostanza, le cellule rimuovono il messaggio. E' proprio questo lo scopo di silenziare il gene, ovvero interrompere la produzione della proteina nociva.



Il silenziamento genico è un approccio promettente per la prevenzione e cura della Malattia di Huntington. Ogni passaggio che coinvolga le persone deve essere attentamente controllato e testato

Quando la molecola farmacologica è costituita da DNA, prende il nome di **oligonucleotide anti-senso** , o ASO.

Potete leggere maggiori informazioni sul silenziamento genico nel nostro articolo 'attivazione del silenziamento genico' su HDBuzz.net

## Silenziamento allele-specifico

Le terapie di silenziamento genico per la malattia di Huntington sembrano molto promettenti nella MH. Perché allora non vengono testate sui pazienti al più presto? Il motivo è che non sappiamo se silenziare il gene huntingtina sia sicuro o meno.

Ogni cellula ha due copie di ogni gene, ognuna ereditata da ciascun genitore. La singola copia di un gene è chiamata **allele**. Nel caso del gene della malattia di Huntington, quasi tutti coloro che hanno la malattia, o che la svilupperanno, hanno una versione normale dell'allele -chiamata **allele wild type**- e una versione mutata. L'allele mutante è di per sé sufficiente a causare tutti i problemi della malattia.

Non comprendiamo appieno quale sia la funzione della proteina huntingtina, ma è certamente essenziale per diversi aspetti della normale funzione delle cellule. Disattivare del tutto entrambi gli alleli del gene huntingtina potrebbe essere pericoloso e potrebbe causare più danno che beneficio.

Di conseguenza, l'opzione che si sta esaminando per il silenziamento genico nella malattia di Huntington è quella di mirare selettivamente all'allele mutante, evitando di toccare l'allele wild-type.

Il team del Prof. Michael Hayden a Vancouver, in Canada, si è focalizzato su come affrontare proprio questa cosa. Il lavoro è stato appena pubblicato sulla rivista Molecular Therapy. Per selezionare l'allele mutante, il dottor Jeff Carroll e il dottor Simon Warby dal laboratorio di Hayden hanno cercato porzioni dell' allele mutante che differivano dall'allele wild-type.



I livelli di proteina mutata sono diminuiti dell'80%, mentre la proteina wild-type è scesa soltanto del 3%.



(Se il nome di Jeff Carroll vi dovesse risultare familiare... sì, è il co-fondatore di HDBuzz. Non ha avuto comunque alcun coinvolgimento nella redazione di questo articolo)

## Puntare all'allele mutante con gli “SNPs”

Il team di Hayden ha fatto ricorso a modelli differenti di verifica lettera per lettera per verificare le differenze tra l'ortografia creata dal gene mutante e quella della versione normale del gene. Queste differenze sono chiamate 'polimorfismi a singolo nucleotide' o SNP -o 'tagli'.

Ognuno di noi ha migliaia di SNPs che rendono i nostri geni differenti da quelli di altre persone. La maggior parte degli SNPs sono 'silenti' -ovvero, non comportano alcuna differenza nel funzionamento dei nostri geni.

I ricercatori hanno comunque avuto un colpo di fortuna, rintracciando 50 SNPs che appaiono con maggior frequenza nell'allele mutante rispetto al tipo normale.

Da qui, hanno prodotto dei farmaci ASO indirizzati agli SNPs individuati. Utilizzando cellule della pelle coltivate in laboratorio, hanno valutato se riconoscessero i loro bersagli e sopprimessero il messaggio dell'huntingtina mutante, pur mantenendo inalterato il messaggio dell'allele normale. Oltre la metà dei candidati ASO non ha superato questa fase.

La domanda successiva riguardava quanti pazienti affetti da malattia di Huntington portassero ogni SNP bersaglio. Questo è veramente importante, in quanto se un SNP è raro, non molti pazienti potranno beneficiare di un trattamento ASO che abbia quell'SNP come bersaglio.

Con questa domanda, il team di Hayden ha ristretto la ricerca a quattro ASO.

## Test degli ASO sui neuroni

La fase successiva ha riguardato valutare quanto quei quattro ASO ridurrebbero la produzione di huntingtina mutante nei neuroni.

Sono stati utilizzati neuroni di topi con malattia di Huntington, coltivate in laboratorio, al fine di selezionare gli ASO migliori.

Dopo aver effettuato alcuni cambiamenti chimici per massimizzare gli effetti degli ASO, i ricercatori hanno testato l'effetto sui topi, iniettato i composti nelle aree del cervello maggiormente colpite dalla malattia.

Hanno quindi scoperto che l'ASO è stato in grado di bloccare selettivamente il messaggio dell'allele mutante, riducendo i livelli di proteina mutante dell'80%, mentre i livelli della proteina normale wild-type sono scesi soltanto del 3%. Nei topi, il trattamento ASO è stato dunque sicuro e ben tollerato. Almeno in questi topi, il trattamento ASO sembra essere stato efficace.



## Quali le prospettive?

La domanda ovvia è se un tale trattamento possa essere un'opzione per gli esseri umani.

Il team di Hayden sostiene che se la lista iniziale degli SNP venisse ridotta ai primi tre, sarebbe possibile bersagliare l'allele mutante in modo selettivo nell'85% dei pazienti. Le migliori SNP testate sono presenti in circa la metà dei pazienti con malattia di Huntington.

Ovviamente, i topi presentano caratteristiche differenti dagli esseri umani. Una delle sfide che rimane è come somministrare il trattamento agli esseri umani, che hanno un cervello di grandi dimensioni. Inoltre, potrebbe essere necessario effettuare il trattamento più volte, in quanto gli esseri umani vivono molto più a lungo rispetto ai topi e gli effetti possono quindi svanire. Ancora, ci potrebbero essere effetti collaterali negli esseri umani che sui topi non possono essere previsti - ad esempio, per errore, silenziare altri geni importanti che l'uomo possiede ma che i topi non hanno. Un altro problema è come determinare se il trattamento stia funzionando o meno - non è possibile prelevare pezzetti di cervello alle persone per esaminarlo al microscopio. Infine, c'è il problema del 15% di pazienti che non hanno la fortuna di avere gli SNPs che questi ASO hanno come bersaglio.

Quindi, c'è un tanto lavoro da fare, ma di certo questa è una prova che il silenziamento genico funzioni sui topi con malattia di Huntington e che, almeno in teoria, un numero limitato di SNP sia in grado di trattare la maggior parte dei pazienti.

Parlando di tempi, cerchiamo di non essere troppo specifici, in quanto sappiamo che lungo la via tante sono le difficoltà che si potrebbero incontrare. Potremmo osare e dire che il primo processo di silenziamento genico in pazienti umani inizi entro due anni da oggi. Inutile dire che non appena accadrà, lo leggerete qui.

Tradotto da:

Panel Traduttori Volontari AICH-Roma ONLUS

---

*Il dottor Jeffrey Carroll, autore principale del lavoro riportato in questo articolo, è il co-fondatore di HDBuzz. Lo stesso dottor Carroll non ha avuto alcun coinvolgimento nella richiesta, preparazione e correzione del presente articolo. 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.

**Anti-senso** La metà del DNA a doppia elica che è utilizzato prevalentemente come backup, ma a volte produce molecole messaggere

**Terapie** Trattamenti

**Allele** Una delle due copie di un gene

**ASO** Un tipo di trattamento di silenziamento genico in cui molecole appositamente progettate di DNA sono utilizzate per spegnere un gene

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

---

© HDBuzz 2011-2018. 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 17 Gennaio 2018 — Scaricato da <https://it.hdbuzz.net/052>