

Successo doppio per il silenziamento genico dell' huntingtina con RNAi

Due buone notizie per il silenziamento genico con RNAi: sicuro per più di 6 mesi e può trattare estese parti di cervo



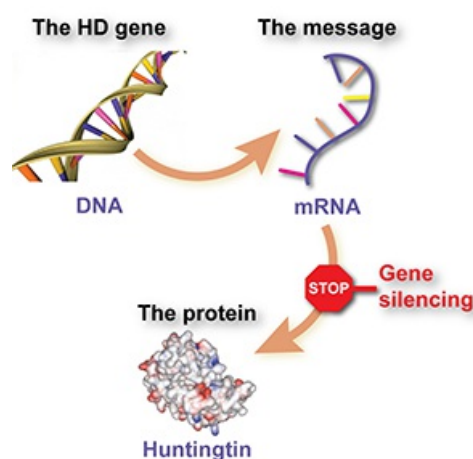
Di Dr Ed Wild 11 novembre 2012 A cura di Dr Jeff Carroll

Tradotto da Panel Traduttori Volontari di AICH-Roma ONLUS
Articolo pubblicato per la prima volta 24 gennaio 2012

La maggior parte dei ricercatori sulla MH sono molto eccitati dall'idea di poter silenziare il gene della malattia di Huntington e ridurre la produzione della proteina dannosa. Due sfide- sicurezza e somministrazione- stanno per essere vinte grazie alla collaborazione tra ricercatori accademici e dell'industria farmaceutica.

Siamo grandi sostenitori del silenziamento genico. Come molti altri ricercatori che si occupano di malattia di Huntington crediamo che questo tipo di approccio è quello che più probabilmente fornirà un trattamento efficace per la MH.

Il silenziamento genico coinvolge l'utilizzo di un farmaco appositamente progettato per intercettare una molecola messaggera, chiamata RNA, che è prodotta dal gene della MH che dice alle cellule come produrre la proteina huntingtina dannosa. L'effetto del farmaco è che le cellule producono un quantitativo minore di proteina.



Il silenziamento genico riduce la produzione della huntingtina impedendo alle cellule di leggere il relativo messaggio RNA

Messa in modo ancora più semplice, il silenziamento genico è come un segnale di stop per l'huntingtina mutata.

Progressi rapidi

Fino ad ora, il silenziamento genico della MH, sotto vari aspetti, ha superato tutti gli ostacoli incontrati. E' stato testato su diversi modelli di topi e ratti con MH e, non solo ha evidenziato un rallentamento della progressione della malattia ma ha anche in realtà prodotto miglioramenti sia nei sintomi che nel danno cerebrale. Sembra che il cervello possa veramente recuperare, in una certa misura, se solo si potessero abbassare un po' i livelli della proteina nociva.

Gli ostacoli che rimangono

Molti gruppi di ricercatori stanno organizzando sperimentazioni su esseri umani di silenziamento genico nella MH. Ma ci sono alcuni problemi rimanenti che devono essere risolti prima che questo possa accadere.

Il primo è la **sicurezza**. Effetti collaterali inaspettati sono sempre possibili e potrebbero essere drammatici visto che stiamo parlando di farmaci iniettati direttamente dentro il sistema nervoso e che interagiscono direttamente con l' 'apparato genetico ' delle nostre cellule.

Un altro è la **somministrazione**. Il silenziamento genico non può essere dato in forma di pillole o iniezioni nel sangue perché non riuscirebbero ad entrare nel cervello. Devono essere quindi introdotte direttamente nel sistema nervoso. A seconda della struttura del farmaco, questo comporta un'operazione per introdurre aghi o tubicini nella colonna vertebrale o nel cranio. Può sembrare drastico, ma se il trattamento fosse efficace ne varrebbe la pena.

Il problema della somministrazione non finisce qui perché una volta che il farmaco è nella testa deve poi andare **dentro** alle nostre cellule cerebrali per fare la sua magia genetica.

Il menu del silenziamento genico

I ricercatori sul silenziamento genico devono fare diverse scelte prima di iniziare trials su pazienti umani. Di seguito riportiamo un elenco di aiuto per capire i possibili sviluppi futuri.

Per primo, dobbiamo decidere la *struttura *del farmaco*. La scelta fondamentale è tra i farmaci *RNAi, **che sono chimicamente simili alle molecole messaggere RNA**, e i farmaci **ASO che pur essendo leggermente differenti possono essere meglio assorbiti dalle cellule

La seconda scelta riguarda quale **obiettivo** scegliere- entrambe le copie del gene MH o solamente quello mutato. Mirando ad entrambe- cioè **silenziamento non specifico** sarebbe più facile, ma spengere il gene 'normale' potrebbe essere pericoloso. Mirando solamente al gene mutato- **silenziamento allele-specifico**- può essere più sicuro ma è anche più difficile da realizzare.

La terza scelta è la **destinazione**- dove andrà il farmaco? I farmaci RNAi non si diffondono molto naturalmente, quindi il farmaco deve essere somministrato direttamente dentro la materia cerebrale. Farmaci che si diffondono di più, come gli ASOs, possono essere infusi nel fluido che si trova attorno al cervello o, se siamo fortunati, alla base della spina dorsale.

Quarto, dobbiamo decidere sulla *somministrazione*. Il farmaco dovrà essere dato da solo, impacchettato in un virus o pompato con una pressione per aumentare la sua dispersione all'interno del cervello?

La quinta scelta riguarda il **regime di trattamento**. Dovremmo dare un trattamento singolo o somministrare il farmaco per settimane o mesi? Per ora non sappiamo quanto tempo durano gli effetti e questo dovrà essere scoperto confrontando differenti regimi di trattamento.

Ogni volta che leggete qualcosa sul silenziamento genico è utile capire quale opzione è stata selezionata per ciascuna delle scelte.

Tre si sono presentate tutte insieme

Al recente Congresso Mondiale sulla MH a Melbourne, HDBuzz ha riportato interessanti presentazioni da diversi gruppi di ricerca sul silenziamento genico. A Novembre vi abbiamo portato le novità sul primo trial di sicurezza del trattamento di silenziamento genico della huntingtina usando gli RNAi in un cervello di un primate.

«I farmaci RNAi si diffondono più di quanto si potrebbe ottenere con semplici iniezioni. Molto di più, a dire il vero. »

Ora due ulteriori articoli scientifici sono stati pubblicati - ognuno frutto della collaborazione tra ricercatori accademici e di aziende di biotecnologie. Entrambi gli articoli riguardavano la ditta Medtronic di Minneapolis e il gruppo del Dr Zheming Zhang della University of Kentucky.

Sei mesi in sicurezza

L'articolo di Novembre sulla incolumità degli RNAi nei primati era uno studio abbastanza breve- sei settimane. Lo studio nuovo della Medtronic e del gruppo di Zhang, pubblicato sulla rivista Brain, era stato sempre eseguito su scimmie Rhesus ma era durato sei mesi.

Guardiamo cosa i ricercatori hanno studiato utilizzando la seguente lista:

1. Struttura: questo era uno studio clinico con un farmaco RNAi.
2. Obiettivo: sono state prese di mira entrambe le copie del gene- trattamento non-specifico.
3. Destinazione: la sostanza del cervello- lo striato, per esattezza, che è per prima affetta nei pazienti con MH.
4. Somministrazione: il farmaco è stato impacchettato dentro un virus vuoto chiamato AAV2.
5. Regime di trattamento: una iniezione singola in cinque punti su ogni lato del cervello.

E' anche utile osservare che sono state usate scimmie 'normali'. senza copia espansa del gene della MH. Quindi questo trattamento poteva solo valutare i cambiamenti della proteina e la sicurezza- non può predire i miglioramenti nei pazienti.

Dopo il trattamento, le scimmie sono state in osservazione per sei mesi per valutare il loro stato di salute e il controllo dei movimenti. L'operazione chirurgica era stata ben tollerata bene e nessuno nuovo problema era stato osservato negli animali trattati.

Come sperato, i livelli di proteina huntingtina sono diminuiti sensibilmente nelle parti trattate. Ad ogni punto iniettato, il livello della proteina era ridotto su una area di cervello di lato pari a 6 mm- in volume corrisponde a circa tre M&M's. Può sembrare non molto, ma in un essere umano questo può fare una grossa differenza e ricorda che queste misure sono state fatte sei mesi dopo il singolo trattamento.

Fortunatamente il farmaco non ha causato cambiamenti dannosi nel cervello come infiammazioni, infezioni o danneggiamento dei neuroni.

Quindi il farmaco ha fatto il suo lavoro riducendo il livello della proteina e il trattamento apparentemente non ha apportato nessun effetto nocivo. Gli autori ritengono che sei mesi di trattamento nelle scimmie equivalgono a 18 negli essere umani. Sembra buono- ma come gli autori hanno evidenziato, può volerci più tempo perchè effetti positivi o nocivi emergano negli esseri umani.

Un metodo innovativo di somministrazione

L'altro articolo nuovo viene da una collaborazione tra un gruppo della University of Kentucky, Medtronic, ed una ditta di farmaci RNAi, la Alnylam Pharmaceuticals. E' stato pubblicato sulla rivista Experimental Neurology.

Anche questo era uno studio con silenziamento RNAi non-specifico, somministrato nello striato delle scimmie.

Quello che distingue questo lavoro è il metodo di somministrazione innovativo. Una tecnica chiamata **somministrazione a convezione aumentata (CED)** è stata impiegata. Ciò comporta il posizionamento di tubicini che attraversano il cranio e vanno dentro la materia cerebrale. La cima del tubo è collegata ad una piccola pompa che in continuazione spinge con pressione il farmaco nel tubo. Questa pressione è la chiave- permette al farmaco di penetrare molto di più che ogni altra maniera.



Misurare volumi cerebrali è più divertente con gli M&M's. Per la cronaca, un singolo cioccolatino M&M ha un volume di circa 600 millimetri cubici.

CED è già usato per iniettare la chemioterapia nei tumori del cervello. Ma funziona per somministrare il farmaco RNAi ?

Inizialmente il farmaco è stato pompato dentro il cervello per sette giorni. Solo un lato del cervello è stato trattato utilizzando così l'altro lato per un confronto. Una serie di dosaggi e tempi di somministrazione sono stati utilizzati per trovare la combinazione migliore. Quindi è stata provata un'infusione per 28 giorni. Astutamente, il gruppo ha fatto preventivamente delle innocue modifiche radioattive per vedere quanto il farmaco si era propagato.

Il farmaco ha fatto il suo lavoro riducendo il livello di huntingtina mentre i tubi e le infusioni non hanno particolarmente danneggiato il cervello.

Ma ne è valsa la pena di questa ulteriore scoccatura di tubi e pompe- il farmaco si è diffuso maggiormente? In breve, sì.

Le misure hanno mostrato che il farmaco RNAi è penetrato molto più profondamente di quanto atteso con delle semplici iniezioni. Se fossero stati trattati entrambi i lati del cervello, i livelli di huntingtina si sarebbero ridotti in un volume di cervello equivalente ad undici M&Ms'.

In poche parole...

Prima dell'uscita di questi due articoli sapevamo già che nel cervello delle scimmie il livello della huntingtina poteva essere diminuito usando RNAi. Ora possiamo aggiungere due righe alla nostra lista dei desideri: primo, il silenziamento genico funziona ed è innocuo per periodi lunghi, e, secondo, ci sono dei metodi per diffondere il farmaco dentro il cervello.

Cosa potrebbe andare male?

Un valido approccio è quello di usare cauto ottimismo. Ci sono certamente delle cose che potrebbero andare male lungo la strada verso le sperimentazioni su pazienti umani o durante queste.

Questi trials su primati hanno dimostrato che l'abbassamento del livello di huntingtina è innocuo in scimmie in salute. Ma questo non significa che sia sicuramente innocuo nei pazienti umani. I cervelli umani sono molto più grandi e complessi di quelli delle scimmie. Quindi il trattamento potrebbe essere meno efficace o più pericoloso semplicemente a causa delle differenze tra le due specie.

E' anche possibile che negli esseri umani la proteina sana in qualche modo protegga il cervello dal fratello pericoloso. Se le cose stanno così, silenziare entrambe le copie dei geni potrebbe inaspettatamente fare più danno che beneficio.

Il cervello di persone con i sintomi della MH sono anche probabilmente più fragili e più difficili da operare. Le parti di cervello che hanno bisogno di essere trattate sono più piccole del normale a causa del restringimento causato dalla MH. Quindi le operazioni potrebbero essere più difficili e rischiose.

Infine rilevare un successo potrebbe essere difficile negli esseri umani perché la malattia progredisce lentamente e non possiamo certo esaminare il cervello dei pazienti al microscopio.

Ma ma dimenticare - tutti questi problemi sono sotto esame da parte delle migliori menti scientifiche nel mondo, tutte tese a rendere realtà trattamenti efficaci per i pazienti.

2012 - l'anno del silenziamento genico della MH?

Potrebbe essere il 2012 l'anno del silenziamento genico per i pazienti con MH? Vedremo una o più sperimentazioni su pazienti nei prossimi mesi? Sulla scorta dei progressi ottenuti fino ad ora crediamo che ci siano ragionevoli motivi di speranza e molti gruppi stanno lavorando duramente per realizzarle. I primi studi clinici saranno piccoli e saranno eseguiti lentamente e con grandi precauzioni perchè la sicurezza è la prima preoccupazione. Ma se tutto va bene, seguiranno studi clinici più estesi.

Tradotto da Stefano Paoloni

Membro del Panel di Traduttori Volontari di AICH-Roma Onlus

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.

Primate Un gruppo di specie animali che include scimmie e uomini

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

Creato al 27 giugno 2018 — Scaricato da <https://it.hdbuzz.net/069>

Alcune parti di testo in questa pagina non sono ancora state tradotte. Sono mostrate in lingua originale. Stiamo lavorando per tradurre tutti i contenuti prima possibile.