

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

## Il silenziatore genico ASO penetra di più e dura più a lungo



Silenziare il gene con ASO che penetra di più, dura più a lungo ed è sicuro. Presto le sperimentazioni sull'uomo?

Di Dr Nayana Lahiri su 04 Novembre 2012

A cura di Dr Ed Wild; Tradotto da Panel Traduttori Volontari di AICH-Roma ONLUS  
Articolo pubblicato per la prima volta 21 Giugno 2012

*Farmaci chiamati oligonucleotidi antisenso o ASO rappresentano un modo per silenziare il gene che causa la malattia di Huntington. Una recente pubblicazione sulla rivista Neuron mostra che il gene silenziatore ASO penetra di più in profondità nel cervello di altri metodi, dura di più a lungo ed è sicuro.*

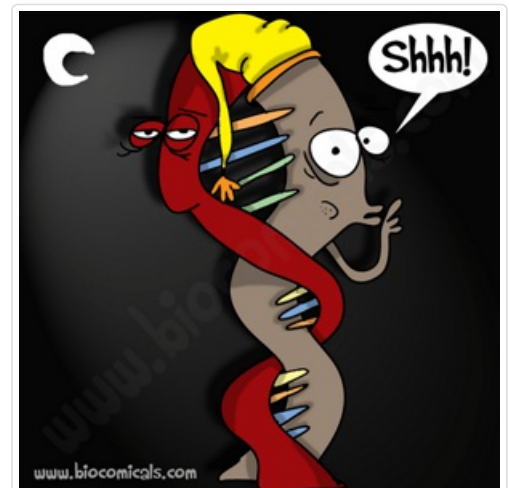
Stavamo aspettando con impazienza sviluppi nei campi del silenziamento genico e ora siamo super eccitati nel leggere un nuovo articolo pubblicato oggi sull'importante rivista Neuron. Un gruppo di ricercatori guidati dal Dr Don Cleveland presso la University of California San Diego in collaborazione con le compagnie farmaceutiche Isis pharmaceuticals, Genzyme and Novartis, stanno sviluppando gli \* oligonucleotidi anti-senso (ASOs\*) per la malattia di Huntington. Che cosa hanno in mente e cosa hanno trovato?

### Ripasso di genetica

Il gene della malattia di Huntington è solo uno delle circa 25.000 coppie di geni, costituiti da DNA, che portano i codici per costruire le proteine, i mattoncini delle cellule che costituiscono il nostro corpo. Ci sono un paio di passaggi tra il 'codice' del DNA e la proteina finita. Uno di questi passaggi riguarda l'**RNA messaggero** o mRNA.

Il gene MH è il codice che quando viene tradotto produce il messaggero mRNA della MH. E' il mRNA che dice come fare la proteina huntingtina. Le persone che hanno la malattia di Huntington hanno una copia normale e una espansa del gene che producono anche due tipi differenti del messaggero mRNA.

Da quando il gene della MH è stato identificato, circa 20 anni fa, gli scienziati hanno cercato di capire cosa faccia, come produca i sintomi della MH e come spegnerlo efficacemente.



Il silenziamento genico 'spegnendo' il gene responsabile della malattia di Huntington è uno dei metodi più promettenti su cui i ricercatori stanno lavorando

Immagine di:

www.biocomicals.com by Alper Uzun, PhD

## Spegnere il gene

Ci sono un certo numero di metodi possibili per spegnere il gene della MH. Forse il metodo più conosciuto è l'\*interferenza RNA \* noto anche come RNAi o qualche volta come siRNA.

Un altro approccio usa una molecola leggermente differente chiamata **oligonucleotidi anti-senso** o **ASOs**.

Gli ASOs sono un po' come una via di mezzo tra il DNA e l'mRNA: Sono chimicamente simili al DNA ma sono costituiti da un singolo filamento come l'mRNA. Proprio come altri farmaci silenziatori di gene, sono progettati per attaccarsi all'mRNA della MH per dire alla cellula di distruggerlo di modo che la proteina huntingtina anormale non venga più prodotta.

Il ragionamento che sta dietro a ciò è che impedendo di produrre la proteina huntingtina anormale impedisce anche i suoi effetti dannosi sulle cellule, così riducendo o ritardando i sintomi.

Negli ultimi mesi abbiamo avuto buone notizie da diversi gruppi che lavorano sui farmaci RNAi ma fino ad ora i ricercatori che si occupano di ASOs non avevano mai pubblicato così tanto. Questa situazione è cambiata con l'ultima pubblicazione che ci ha aggiornato su molti anni di duro lavoro.

Sperimentazioni cliniche sull'uomo degli ASOs per altre malattie neurologiche sono già cominciate, ma la situazione nella MH è stata rallentata da alcune domande senza risposta.

## L' effetto degli ASOs

In questo recentissimo lavoro, un gruppo di ricercatori ha guardato gli effetti degli ASOs su tre tipi differenti di modelli murini di MH e anche su modelli di scimmia (il miglior modello animale vicino all'essere umano) per cercare di rispondere ad un certo numero di domande.

Nelle scimmie il farmaco è stato iniettato nel fluido spinale, una procedura molto meno invasiva rispetto all'iniezione diretta nel cervello e quindi preferibile nel caso degli esseri umani.

### 1. Cosa accade quando si somministra ASO e quanto dura?

Hanno appunto infuso l'ASO nei ventricoli cerebrali (spazi pieni di fluido nel cervello) da due a tre settimane. Questo ha portato ad una diminuzione dei livelli della proteina huntingtina anormale in molte aree ritenute importanti nel cervello incluso lo striato che è affetto più marcatamente dalla malattia di Huntington. Gli ASOs sono stati capaci di diffondersi all'interno del cervello in misura maggiore rispetto a quanto visto con i farmaci RNAi.

« Gli ASOs trattano parti del cervello che altre tecniche di silenziamento genico non sono riuscite a raggiungere.



Inoltre, i livelli sono rimasti bassi per lungo tempo- fino a tre mesi dal termine della somministrazione.

## **2. Cosa è successo ai sintomi?**

I ricercatori sono stati capaci di valutare i sintomi nei modelli animali attraverso test che misuravano i movimenti ed il comportamento. Gli animali trattati con ASOs sono migliorati in confronto a quelli non trattati. Addirittura il miglioramento si è prolungato per un lungo periodo, non solo mentre il livello della proteina rimaneva basso. I sintomi erano ancora migliori alcuni mesi dopo che i livelli della proteina huntingtina anormale erano tornati ai livelli pre-trattamento.

Questo suggerisce l'idea che il cervello può avere bisogno solo di un piccolo aiuto per sopravvivere agli effetti del gene MH. Un importante ricercatore che si occupa di MH, Carl Johnson, ha coniato il termine\*“ vacanza dell'huntingtina ’ \* per dire che una piccola pausa dalla proteina dannosa può essere ciò che serve per far pendere l'ago della bilancia in favore del recupero.

## **3. Qual è il momento migliore per somministrare i trattamenti?**

Questo studio suggerisce che i trattamenti precoci sono probabilmente i migliori.

I sintomi motori di un particolare modello murino sono migliorati entro un mese dall'inizio del trattamento e hanno continuato a migliorare fino a quando il topo MH sembrava non diverso dai topi normali. I sintomi comportamentali sono rientrati nella normalità entro due mesi dall'inizio del trattamento.

Trattando topi più vecchi con maggiori sintomi si è notato un miglioramento dei sintomi motori e comportamentali, ma questi miglioramenti hanno richiesto un tempo più lungo per essere visibili e, comunque, questi topi non sono migliorati come quelli più giovani.

## **4. Che succede se si blocca il messaggero mRNA MH ‘normale’ ?**

Questa è una delle domande principali che ci trattiene dal cominciare a fare sperimentazioni su malati di Huntington. Sappiamo che la proteina huntingtina è essenziale per lo sviluppo nella prima fase della vita come confermato da embrioni trattati in modo da non produrre huntingtina che sono morti prima della nascita. È sicuro spegnere negli adulti sia la produzione della proteina normale che anormale?

Grazie a questo lavoro, e al lavoro di altri ricercatori del silenziamento genico ci stiamo avvicinando ad una risposta. Lo spegnimento dell' mRNA di MH normale fino a tre mesi è stato ben tollerato da scimmie in salute. Lo spegnimento di entrambi gli mRNA normale e anormale in modelli animali MH non ha cambiato l'entità del recupero e non ha avuto effetti negativi.

Unico possibile punto di blocco ora è che gli esseri umani possono essere più sensibili a livelli bassi di huntingtina di tutti gli altri animali che possiamo testare. Solo un test su pazienti ce lo potrà dire con sicurezza.

## **Queste sono tutte buone notizie**

Abbiamo ora la prova che gli ASOs possono trattare delle parti del cervello che altre tecniche di silenziamento genico non state capaci di raggiungere. Non solo, un trattamento breve con gli ASOs è stato sufficiente a ritardare l'avanzamento della progressione dei sintomi della malattia di Huntington in modelli animali. E il recupero dei sintomi è durato più a lungo di quanto previsto, anche dopo che il livello della proteina huntingtina anormale era tornato normale.

## Che succede dopo?

Sappiamo che le persone portatrici del gene MH espanso possono rimanere in perfetta salute per molti anni anche se producono proteina huntingtina anomala dalla nascita.

Forse un trattamento con gli ASOs accendi/spegni, o un trattamento una volta l'anno, potrebbe essere sufficiente a 'fermare l'orologio della malattia' fermando la produzione della proteina huntingtina per un tempo lungo abbastanza da permettere alle cellule di liberarsi degli accumuli. Il prossimo passo del gruppo di ricerca sarà di vedere quanto dura una singola iniezione di ASO.

Questo lavoro suggerisce anche che l'infusione dentro il liquido spinale può essere adatta per i farmaci ASO. Non è una passeggiata nel parco ma è relativamente semplice rispetto ad installare tubi e pompe per iniettare direttamente i farmaci all'interno del cervello.

Abbiamo anche bisogno di scoprire quanto ASO è necessario per produrre degli effetti su esseri umani, quando e per quanto tempo dovrebbe essere somministrato e di essere preparati a effetti collaterali inattesi.

Tuttavia sembra che ci stiamo avvicinando sempre di più a sperimentazioni sul silenziamento del gene MH nell'uomo. Con tanti diversi gruppi interessati a studi clinici e desiderosi di essere i primi a testare i loro farmaci su pazienti è sicuramente un periodo emozionante per il silenziamento genico nella MH.

Tradotto da Stefano Paoloni

Membro del Panel di traduttori volontari di AICH-Roma Onlus

---

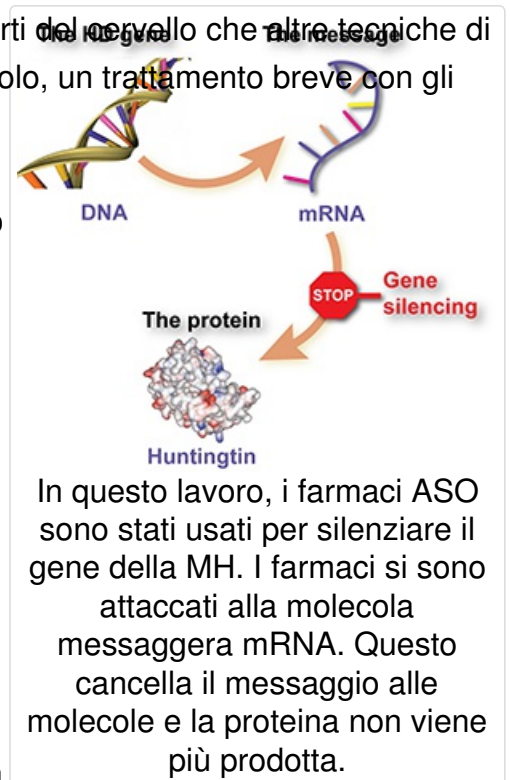
*Gli autori non hanno conflitti di interesse da dichiarare Per ottenere più della informazione riguarda la nostra norma di divulgazione, leggi il nostro FAQ...*

---

## 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.



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

**siRNA** Un modo di silenziare i geni usando molecole appositamente progettate di RNA - come il DNA ma fatte solo di un singolo filamento - che colpiscono le molecole messaggere nelle cellule e dicono loro di non produrre una determinata proteina

**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 22 Gennaio 2018 — Scaricato da <https://it.hdbuzz.net/087>