

Un importante accordo tra Roche e Isis dà una spinta al silenziamento genico per la MH

Farmaci di silenziamento genico 'ASO' per la MH sostenuti da un importante accordo tra Isis Pharmaceuticals e Roche



Di Dr Ed Wild

29 luglio 2013

A cura di Dr Jeff Carroll

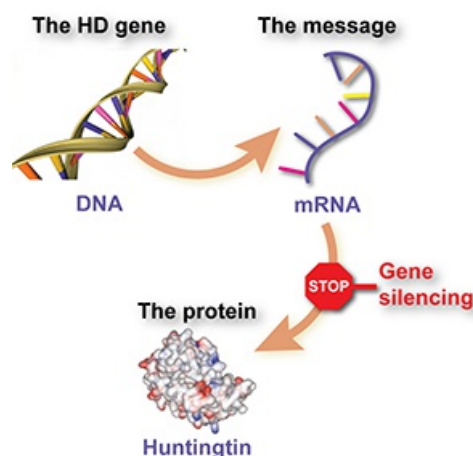
Tradotto da Lara Zaccaria

Articolo pubblicato per la prima volta 09 aprile 2013

Isis Pharmaceuticals e Roche hanno annunciato un accordo di diversi milioni di dollari per sostenere lo sviluppo di farmaci di 'silenziamento genico' verso la sperimentazione sull'uomo. Questa è una grande novità che assicura il futuro di questi farmaci emozionanti per la malattia di Huntington.

Se chiedeste a un centinaio di ricercatori sulla malattia di Huntington quale sia l'approccio sperimentale più promettente per la prevenzione e il trattamento della malattia di Huntington, quasi tutti risponderebbero 'silenziamento genico', noto anche come trattamento per 'abbassare la huntingtina'. Ora, un importante accordo tra Isis Pharmaceuticals e il gigante farmaceutico Roche si impegna a sostenere lo sviluppo di un tipo di farmaco di silenziamento del gene, chiamato **ASO**, portandolo fino alle sperimentazioni cliniche in pazienti il più rapidamente ed efficacemente possibile.

Cos' è il silenziamento genico?



I farmaci di silenziamento genico riducono la produzione della proteina huntingtina tossica impedendo che le cellule leggano la molecola messaggera dell' huntingtina.

La causa della malattia di Huntington è la proteina huntingtina che è prodotta in tutto il corpo. L' Huntingtina è utile ma, nella MH, una forma anormale della proteina chiamata huntingtina mutante provoca danni, uccide i neuroni e alla fine produce i sintomi della malattia.

Il set di istruzioni per produrre la proteina huntingtina - il gene huntingtina - è memorizzato in ogni cellula ed è costituito da DNA. Per fare una proteina, la cellula dapprima trascrive una copia di lavoro di DNA su una molecola correlata chiamata RNA. Questa 'molecola messaggera' viene quindi letta molte volte dalla struttura della cellula adibita alla sintesi proteica, che produce così svariate copie della proteina.

Questa molecola messaggera RNA è il bersaglio dei farmaci di silenziamento genico. I farmaci sono costituiti da sostanze chimiche simili a RNA e sono disegnati per aderire alla molecola messaggera huntingtina, ma non ad altre molecole di messaggio. Una volta incollato, il farmaco ordina alla fabbrica della cellula di disfarsi della molecola messaggera, in modo che la proteina non venga prodotta. Ecco perché il silenziamento genico è anche chiamato abbassamento dell' huntingtina.

Ci sono diverse opzioni per costruire le molecole farmaco e diversi team di lavoro di tutto il mondo stanno sviluppando e testando diversi approcci.

Finora, abbiamo visto i farmaci di silenziamento genico testati in diversi modelli animali della malattia di Huntington, ritardando con successo l'insorgenza dei sintomi o anche facendo regredire i sintomi. Questi gruppi di ricercatori sono ora in gara tra loro per affinare i loro farmaci e iniziare la sperimentazione umana.

Isis e i farmaci ASO

Gli oligonucleotidi anti-senso o ASO sono un tipo di farmaco di silenziamento genico, chimicamente simili al DNA. Isis Pharmaceuticals è il principale operatore che sta sviluppando farmaci ASO per la malattia di Huntington.

Il vantaggio principale dei farmaci ASO è che essi naturalmente si diffondono abbastanza bene attraverso il cervello quando iniettati nel liquido spinale. Al contrario, altri farmaci di silenziamento genico noti come RNA interference, siRNA o shRNA, hanno bisogno di essere iniettati direttamente nel fluido che circonda il cervello e non si diffondono molto lontano senza un aiuto.

«Al di là del denaro, l'accordo fornisce a Isis anche l' accesso alle significative risorse e tecnologie di Roche. »

L'anno scorso, Isis ha annunciato il successo delle prove di sicurezza di un farmaco ASO per il silenziamento del gene dell' huntingtina nei primati, un passo fondamentale sulla strada per ottenere l'approvazione del farmaco per la sperimentazione umana. In questo momento, Isis sta affinando i suoi farmaci e decidendo qual sia il migliore da portare avanti.

Un accordo molto importante

Lo sviluppo di farmaci 'di design' è difficile, e costoso, e testare i farmaci nei pazienti umani è la parte più costosa. Una società piuttosto piccola come Isis non potrebbe permettersi il costo enorme di ulteriori sviluppi da sola, nemmeno con il supporto di partner esistenti, come la Fondazione CHDI. È per questo che l'accordo recentemente annunciato con Roche è una grande notizia.

In sostanza, la Roche si è impegnata a pagare a Isis **30 milioni di dollari** per lo sviluppo dei suoi farmaci per la malattia di Huntington e la prima 'fase 1' dello studio clinico sui pazienti. Se questa andrà bene, Roche pagherà fino a 362 milioni di dollari per sostenere ulteriormente lo sviluppo e la licenza del farmaco.

Al di là del denaro, l'accordo fornisce a Isis anche l'accesso alle significative risorse e tecnologie di Roche. Una futura emozionante possibilità è la tecnologia **brain shuttle** di Roche, che mira a portare i farmaci nel cervello senza doverli iniettare nel fluido spinale.

Spegnere uno o entrambi?

Ogni persona ha due copie del gene huntingtina, uno ereditato da ciascun genitore. Nella maggior parte dei casi, la malattia di Huntington è causata da una sola copia difettosa del gene. Allo stesso tempo, la copia normale del gene produce una proteina che fa 'cose' utili e non causa danni.

I farmaci di Isis più vicini alla sperimentazione umana hanno come bersaglio le molecole messaggero di entrambe le copie del gene - mutante e normale. Finora, le prime evidenze indicano che questo approccio è vincente e non causa danni. In parte, questo perché nessuna delle due copie del gene è 'spenta' del tutto.



Se il farmaco di Isis funziona, la tecnologia 'brain shuttle' di Roche potrebbe aiutare a farlo entrare nel cervello dal sangue.

Ma Isis sta anche lavorando su farmaci che spengono solo la copia mutata del gene, riducendo il rischio di effetti collaterali. Questo è chiamato **silenziamento allele-specifico**. Questa è una cosa sorprendentemente difficile da fare perché il punto in cui il gene mutante è differente non è necessariamente il posto migliore, per un farmaco di silenziamento genico, per incollarsi. Così i ricercatori devono cercare altre piccole differenze tra le due copie.

Noi non sappiamo ancora quale approccio di silenziamento genico si rileverà il migliore, quindi è bene sapere che l'accordo sosterrà entrambe le opzioni.

Tempistica

Mentre è bello sentire che una grande società farmaceutica come la Roche è disposta a investire tali ingenti somme di denaro per un farmaco per la malattia di Huntington, la grande domanda per le famiglie dei malati resta quando i test clinici inizieranno nei pazienti.

Entrambe le aziende sono comprensibilmente riluttanti a impegnarsi per una scadenza specifica. In una conferenza telefonica, Stanley Crooke di Isis ha detto che “Un po’ è la risposta più precisa che si sente di dare oggi”. La sicurezza è fondamentale: è essenziale ottenere farmaci che siano i migliori possibili e testarli a fondo prima di assumere il rischio di somministrarli a un essere umano.

Ma è chiaro che sia Roche sia Isis vogliono andare avanti il più rapidamente possibile, e grazie a questo importante accordo ora hanno le risorse necessarie perché questo avvenga.

Il Dott. Carroll, che ha edito l'articolo, ha svolto ricerche sulla malattia di Huntington utilizzando il silenziatore genico ASO allele-specifico in collaborazione con Isis. Questo articolo è stato redatto senza il suo contributo e la sua ricerca e le sue pubblicazioni non sono descritte direttamente nell'articolo. L'equilibrio dell' articolo non è stato in alcun modo modificato. [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

Allele Una delle due copie di un gene

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.

Creato al 30 giugno 2018 — Scaricato da <https://it.hdbuzz.net/122>

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.