

PUNTATA 6

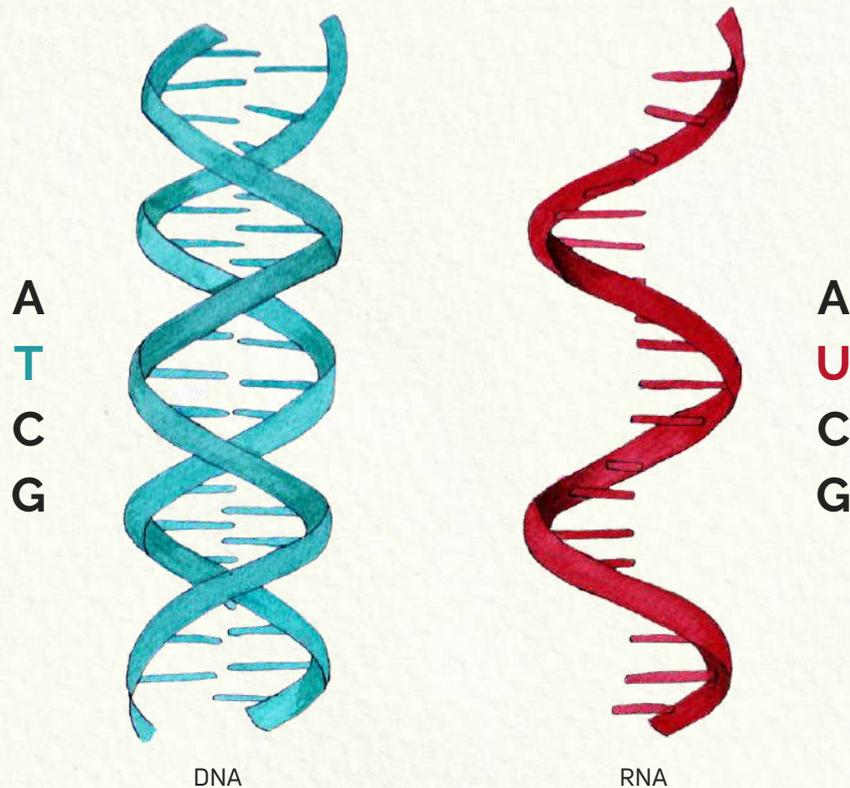
## CAMBIAMO BERSAGLIO LE TERAPIE SU RNA



L'RNA sta vivendo il suo periodo d'oro: è al centro dell'attenzione sia scientifica che mediatica grazie alla nascita di un filone di ricerca dedicato alle terapie che hanno come bersaglio proprio questa molecola. Le terapie su RNA sono una categoria di farmaci innovativi che, pur non rientrando nella definizione di terapie avanzate, sta cambiando il panorama di tutta una serie di gravi malattie considerate incurabili.



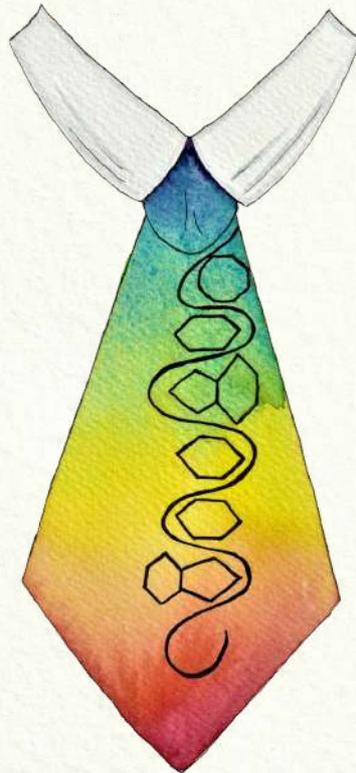
## DNA & RNA



DNA e RNA hanno funzioni molto diverse: il DNA è la molecola che contiene l'informazione genetica, ma è l'RNA che fa da intermediario e trasmette le istruzioni a tutte le cellule dell'organismo su quali proteine produrre e quando. Per quanto riguarda la struttura, l'RNA è costituito da un solo filamento e non presenta la famosa struttura a doppia elica del DNA. Inoltre, uno dei "mattoncini" - o meglio "nucleotidi" - che compongono il filamento è diverso: se per il DNA sono adenina (A), citosina (C), guanina (G) e timina (T), quest'ultima nell'RNA è sostituita dall'uracile (U).

Gli scienziati hanno cominciato a studiare la molecola dell'RNA poco più di cento anni fa, quando ancora non si sapeva bene cosa fosse e a cosa servisse.

## L'RNA TIE CLUB



Dopo la descrizione della struttura del DNA, a firma di James Watson e Francis Crick nel 1953, furono necessari altri 8 anni prima di isolare la molecola di RNA messaggero. I due scienziati ipotizzarono che l'RNA messaggero rappresentasse in qualche modo una struttura complementare al DNA, in cui le informazioni genetiche venivano copiate per essere poi codificate in proteine.

La discussione sul ruolo dell'RNA fu portata avanti per anni dai membri del RNA Tie Club, un club scientifico che ha contribuito alla comprensione del DNA e del flusso dell'informazione genetica fino alla produzione delle proteine. Fu fondato nel 1954 dal fisico George Gamow ed era composto da 20 membri, tanti quanti gli aminoacidi, e da 4 membri onorari, uno per ciascun nucleotide.

## L'IMPORTANZA DI UN VERME PER LA RICERCA

Grazie ai loro studi su uno dei modelli animali tra i più utilizzati in laboratorio - il verme *Caenorhabditis elegans* - nel 1998 il biochimico Craig Mello e il biologo Andrew Fire pubblicarono su *Nature* la prima descrizione del processo chiamato "interferenza da RNA".



*C. elegans*

Questo termine si riferisce ai diversi e complessi fenomeni di silenziamento genico che avvengono nelle cellule, la cui descrizione è valsa nel 2006 il Premio Nobel della Medicina ai due scienziati statunitensi. Si tratta un meccanismo di difesa condiviso da molti organismi: si basa sull'utilizzo di piccole molecole di RNA che sono in grado di spegnere l'espressione di alcuni geni e di impedire così la produzione delle proteine corrispondenti.



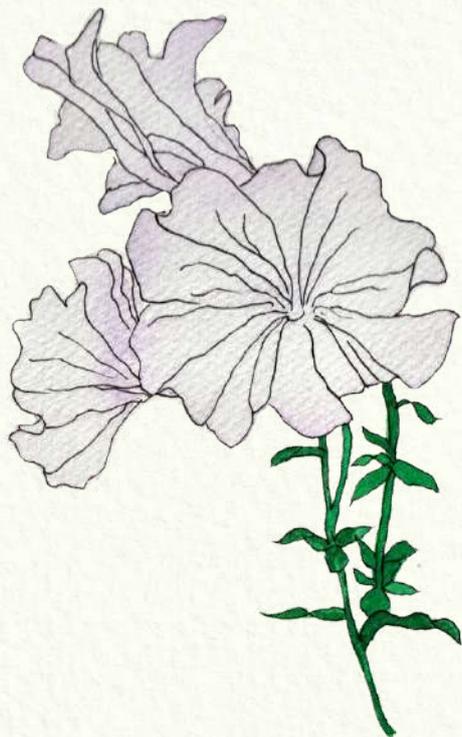
CRAIG C. MELLO



ANDREW Z. FIRE

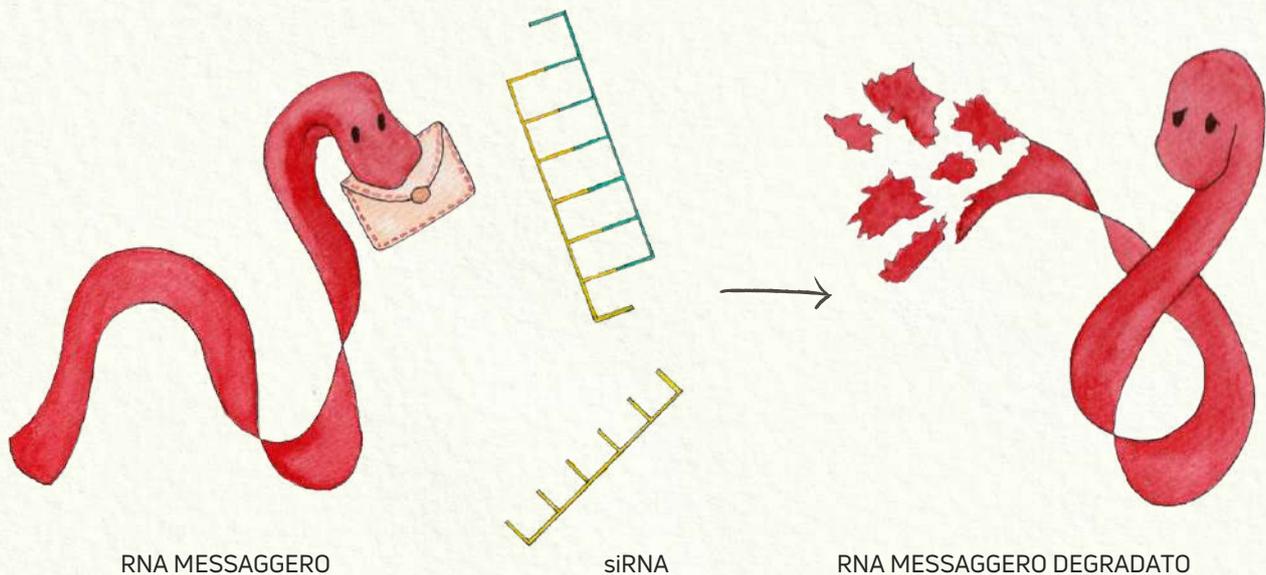
## ... E DELLE PETUNIE

La scoperta del silenziamento genico è in realtà partita alla fine degli anni Ottanta da uno studio del genetista statunitense Richard Jorgensen, che lavorava sulla colorazione delle petunie, piccole piantine dal colore violaceo. L'obiettivo era aumentare la sintesi delle antocianine per ottenere delle piantine dai colori vivaci. Durante i primi esperimenti Jorgensen si accorse che invece di ottenere colori nuovi, alcune delle piantine erano completamente prive di colore.



Stupefatto, cominciò a studiare questo strano fenomeno e scoprì che alcuni geni venivano specificamente disattivati. Pochi anni più tardi, David Baulcombe, genetista britannico, scoprì che anche i virus potevano innescare questo processo di inattivazione di geni nelle piante e, successivamente, si arrivò a capire che la molecola responsabile era proprio l'RNA.

## I siRNA



Una svolta fondamentale, per ciò che sarà poi l'applicazione clinica, è avvenuta un anno dopo la storica pubblicazione di Mello e Fire, quando venne descritta la scoperta di una tipologia di piccoli RNA, chiamati "small interference RNA" (siRNA), che sono i responsabili del silenziamento genico.

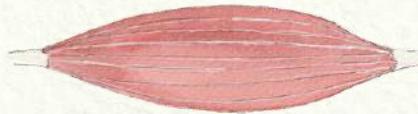
Oggi i siRNA vengono prodotti sinteticamente per inattivare alcuni geni bersaglio. L'idea nella sua semplicità è affascinante: usare piccole molecole di acidi nucleici per intercettare e silenziare, e a volte distruggere, il messaggio contenuto in un RNA messaggero difettoso prima che esso si trasformi in una proteina dannosa per l'organismo.

Questa idea è oggi alla base di alcuni farmaci innovativi per alcune patologie, tra cui la porfiria epatica acuta, una malattia di cui si pensava fosse affetto anche il celebre pittore Vincent Van Gogh.

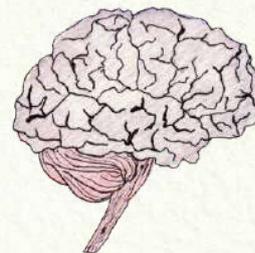


## GLI OBIETTIVI DELLE TERAPIE SU RNA

Sono ben 2 le terapie che hanno come bersaglio l'RNA messaggero che sono attualmente disponibili in Italia per l'atrofia muscolare spinale. Si tratta di una grave malattia che colpisce i motoneuroni e che ha un impatto devastante sulla qualità di vita dei pazienti. A queste si aggiungono quelle per la già citata porfiria epatica acuta e per l'amiloidosi ereditaria da transtiretina, entrambe gravi malattie rare.



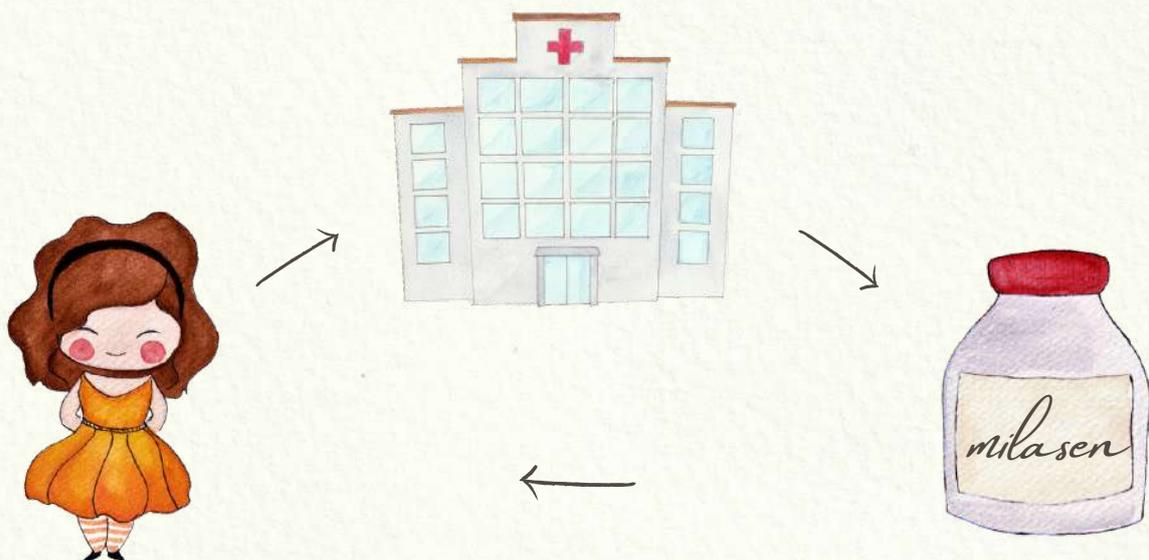
Nell'ambito delle malattie neuromuscolari, in grande fermento è la ricerca sulla distrofia muscolare di Duchenne, la più grave tra le diverse forme di distrofie muscolari. Il filone di ricerca clinica nel campo delle terapie su RNA per questa malattia è iniziato quasi 20 anni fa, anche se ad oggi sono autorizzate solo negli Stati Uniti.



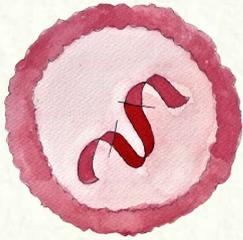
Un ulteriore campo di ricerca in cui le terapie che hanno come bersaglio l'RNA si stanno rivelando trainanti è quello di patologie neurodegenerative, come la malattia di Huntington e di Alzheimer.

## UN FARMACO SU MISURA PER LA BATTEN

Anche la malattia di Batten, una rarissima malattia neurologica pediatrica, è risultata un ottimo banco di prova per le terapie su RNA e, in questo caso, una terapia assolutamente personalizzata. Nel 2019 la ricerca di una terapia per la malattia di Batten è stata al centro dell'attenzione della comunità scientifica e anche dei media. Infatti, al Boston Children's Hospital è stata messa a punto una terapia su RNA destinata a una sola paziente, la piccola Mila, una bambina di sette anni affetta da una rarissima mutazione associata alla malattia di Batten. Da qui è partito lo sviluppo di milasen, un farmaco ideato esclusivamente per lei e che, infatti, porta il suo nome. Come la maggior parte delle terapie su RNA, milasen non si è rivelato una cura definitiva, nè ha potuto ripristinare le funzioni già perse, ma ha permesso di migliorare le condizioni della bambina, riducendo i sintomi e rallentando l'inevitabile degenerazione. Purtroppo, Mila è poi venuta a mancare a febbraio 2021.

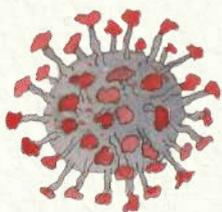
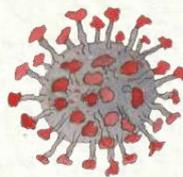


## I VACCINI A RNA



Il ruolo e il valore dell'RNA sono rimasti per molti decenni nell'ombra del più celebre fratello, il DNA. Ma ora questa molecola sta vivendo il suo momento d'oro anche grazie allo sviluppo di una nuova classe di vaccini ideata per contrastare la pandemia COVID-19.

Questi vaccini sono composti da un filamento sintetico di RNA messaggero racchiuso in una nanoparticella lipidica che ha il compito di trasportarlo all'interno delle nostre cellule. Qui, l'RNA messaggero fornisce le istruzioni per produrre una versione modificata della proteina spike del SARS-CoV-2, fondamentale per l'ingresso del virus nelle cellule. Non contenendo le informazioni per la produzione del virus completo, il vaccino non può causare l'infezione vera e propria, ma la proteina spike prodotta dalle cellule è in grado di attivare il sistema immunitario umano, che risponde attivamente e produce anticorpi.



## 30 ANNI DI RICERCA



KATALIN KARIKÒ

Molte persone pensano che i vaccini a RNA siano una scoperta recentissima, ma nella scienza non esistono traguardi improvvisi. Le scoperte, infatti, si basano su decenni di ricerca scientifica e arrivano dopo lunghi percorsi, spesso travagliati e pieni di imprevisti. Questa nuova classe di vaccini, infatti, affonda le radici in una storia ben più lunga, che inizia 30 anni fa.

L'RNA è una molecola molto instabile e per lungo tempo la sua gestione è stata considerata troppo costosa per possibili applicazioni terapeutiche. Non tutti però abbandonarono questo filone di ricerca: la biologa ungherese Katalin Karikò è stata la prima ad aver intuito e creduto nelle potenzialità del RNA messaggero come farmaco. Nel suo percorso le difficoltà e i fallimenti sono stati tanti, finché non ha incontrato l'immunologo Drew Weissman con cui ha cominciato a collaborare per sviluppare un vaccino a RNA per l'HIV. Un vaccino che, purtroppo, non è mai arrivato, ma i cui studi hanno permesso di tracciare la strada per la nascita degli attuali vaccini a RNA messaggero.



DREW WEISSMAN

testi a cura di  
**Francesca Ceradini**  
**Rachele Mazzaracca**  
**Enrico Orzes**

illustrazioni a cura di  
**Matilda Mazzaracca**

tratto da RESHAPE, il podcast di  OSSERVATORIO  
TERAPIE  
AVANZATE



realizzato con il contributo non condizionante di

Celgene |  Bristol Myers Squibb™  
Company

 NOVARTIS

 Orchard  
therapeutics

 Pfizer

 PTC  
THERAPEUTICS

 Roche

 SANOFI GENZYME