

Il silenziamento genetico

Dopo oltre un decennio di delusioni, nuovi e potenti farmaci basati su un'idea vincitrice del Premio Nobel stanno finalmente avvicinandosi al mercato.

Kevin Bullis

Nel 1998, alcuni ricercatori della Carnegie Institution e dell'Università del Massachusetts hanno scoperto qualcosa di incredibile riguardo il modo in cui le cellule stabiliscono quali proteine produrre. Alcune tipologie di RNA – che è lo strumento del DNA per creare proteine – sono in grado di “spegnere” specifici geni. La scoperta, denominata RNA Interference (RNAi), suggeriva un metodo per disattivare la produzione di qualunque proteina nel corpo, incluse quelle associate a malattie che non potevano venire intaccate dai normali farmaci. Questa scoperta era così promettente che i suoi scopritori vinsero il Premio Nobel appena otto anni dopo.

Prendendo spunto da questa scoperta, un altro gruppo di ricerca ha fondato nel 2002 a Cambridge, nel Massachusetts, la società Alnylam, con lo scopo di utilizzare la RNAi per eliminare le proteine malevoli. Nessuno, tuttavia, sapeva come realizzare un farmaco che potesse attivare la RNAi. Adesso, però, la Alnylam sta conducendo test clinici avanzati per richiedere la commercializzazione del farmaco. Questo potrebbe essere solo l'inizio. Attualmente, la Alnylam sta lavorando a più di 11 farmaci, inclusi alcuni per l'emofilia, l'epatite B e persino il colesterolo elevato, e sta conducendo tre test su pazienti umani. «Il mondo sta tornando a credere che le terapie basate sulla RNAi possano veramente cambiare le cose», dice Robert Langer, professore del MIT e consulente della Alnylam.

La Alnylam è partita con grandi speranze. I suoi fondatori, fra cui spicca il Premio Nobel e biologo del MIT, Philip Sharp, avevano risolto una delle principali sfide delle terapie tramite RNAi. Al momento della scoperta, il processo prevedeva la introduzione in alcune cellule di un tipo di RNA a doppio filamento. Questo processo aveva dato risultati positivi nei vermi e nei moscerini della frutta. Il sistema immunitario dei mammiferi, però, reagiva violentemente, provocando la morte

delle cellule. I fondatori della Alnylam scoprirono in seguito che filamenti più corti, sconosciuti come siRNA, riescono a penetrare nelle cellule dei mammiferi senza scatenare una reazione immunitaria.

Restava da risolvere un altro grande problema. Occorreva che l'RNA passasse attraverso la membrana cellulare protettiva e venisse incorporato nel meccanismo molecolare che regola le proteine. La Alnylam si è concentrata su due opzioni. La prima consisteva nell'incorporare l'RNA in bolle di nano-particelle lipidiche, realizzate con gli stessi materiali che formano le membrane delle cellule. La seconda consisteva nell'attaccare all'RNA una molecola che le cellule sono solite ingerire.

Entrambi gli approcci funzionavano, almeno in parte. I ricercatori sono riusciti a bloccare la produzione di proteine in cavia da laboratorio. Il perfezionamento del sistema di somministrazione ha però rappresentato un altro problema. La somministrazione dell'RNA attraverso il flusso sanguigno, come avviene per i normali farmaci, risultava particolarmente complessa. In laboratorio, la Alnylam stava facendo passi avanti. I ricercatori avevano identificato una parte delle nano-particelle lipidiche che impedivano di rilasciare il carico di RNA nel punto giusto delle cellule. Come spiega Rachel Meyers, vicepresidente della ricerca di Alnylam, «quella fu una vera scoperta». Le nuove nano-particelle permisero di migliorare la potenza del farmaco di cento volte e la sua sicurezza di cinque volte, permettendo di avanzare fino ai test clinici per il trattamento della FAP.

Il meccanismo di trasporto e rilascio della nano-particella restava però costoso e richiedeva visite frequenti in ospedale. La Alnylam ha quindi perseguito il secondo approccio di somministrazione: l'adesione di molecole che inducano le cellule a ingerire l'RNA. I ricercatori hanno scoperto la giusta esca in una

particolare molecola di zucchero, con la possibilità di venire somministrata con una semplice iniezione.

Anche altrove si ricercano nuove soluzioni terapeutiche. In un laboratorio di sei piani nel campus del MIT, il ricercatore James Dahlman indica alcune centinaia di fiale, ciascuna delle quali contiene una forma di nano-particella che Dahlman ha sintetizzato pazientemente. Dahlman non lavora per la Alnylam, ma da tempo ricerca un meccanismo di somministrazione, che permetta di espandere enormemente la portata della RNAi. Dahlman accenna a una fiala mancante: «Quello ha funzionato. È il materiale miracoloso».

Dahlman e i suoi colleghi del MIT in due articoli hanno pubblicato i risultati di una serie di studi che dimostravano quanto le nuove nano-particelle siano efficaci nel somministrare RNAi alle cellule dei vasi sanguigni, che sono associate a un'ampia gamma di malattie. Per esempio, il trattamento del cancro è un'area in cui i particolari vantaggi della RNAi dovrebbero affermarsi. La chemioterapia convenzionale non colpisce solamente le cellule tumorali, ma anche i tessuti sani. La RNAi, al contrario, può colpire solamente le proteine che si trovano nelle cellule tumorali.

Ricerche come questa sono lontane dal giungere al termine, ma se manterranno questo ritmo, i farmaci attualmente in fase di test clinico potrebbero rappresentare solo una piccola parte dei benefici legati alla scoperta della RNAi. ■

