

Su *Brain* lo studio guidato dall'Università di Torino

INTERFERENZA A RNA: UN NUOVO APPROCCIO TERAPEUTICO PER LA LEUCODISTROFIA, RARA MALATTIA NEURODEGENERATIVA

Lo studio guidato dal prof. Alfredo Brusco fornisce una prova dell'efficacia del "silenziamiento allele-specifico", ponendolo come possibile terapia in tutte le malattie causate da duplicazione di gene

L'interferenza a RNA (iRNA) è un meccanismo fisiologico presente in tutte le nostre cellule che sfrutta piccole molecole di RNA a doppio filamento per regolare l'espressione genica e proteggerci dagli agenti patogeni. Grazie al lavoro dei Prof.ri Fire e Mello, valso il premio Nobel nel 2006, l'iRNA è stato sfruttato di recente per sviluppare strategie terapeutiche volte a ridurre o spegnere l'espressione di specifici geni, mutati nei pazienti, e causa di malattie genetiche come la corea di Huntington.

Oggi per la prima volta l'iRNA viene proposto come strategia terapeutica per curare malattie genetiche associate alla duplicazione di un gene, ovvero alla presenza di tre copie di un gene, anziché le due fisiologiche, in cui spegnere in maniera specifica la copia "in eccesso" può rappresentare una cura. È il risultato di uno studio pubblicato sulla prestigiosa rivista "**Brain**" dal gruppo del prof. **Alfredo Brusco** (Università di Torino, Dipartimento di Scienze Mediche) in collaborazione con i laboratori delle prof.sse **Annalisa Buffo** (Dipartimento di Neuroscienze Rita-Levi Montalcini e Neuroscience Institute Cavalieri Ottolenghi - NICO dell'Università di Torino) ed **Elena Cattaneo** (Università di Milano), e del prof. **Pietro Cortelli** (IRCCS, Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna e Università di Bologna).

LA LEUCODISTROFIA AUTOSOMICA DOMINANTE DELL'ADULTO O ADLD

Il lavoro è iniziato dallo studio della ADLD (Leucodistrofia autosomica dominante dell'adulto), una **malattia neurodegenerativa con insorgenza nell'età adulta - caratterizzata dalla perdita della cosiddetta "sostanza bianca" del sistema nervoso centrale - che si manifesta con disturbi del movimento e gravi alterazioni del sistema nervoso autonomo**, come incapacità a mantenere una corretta pressione sanguigna e temperatura corporea e incontinenza.

L'ADLD è estremamente rara, sono note infatti solo poche decine famiglie in tutto il mondo; si trasmette da genitore affetto ai figli con la probabilità del 50%, ed è al momento incurabile. **La causa genetica è la duplicazione del gene che contiene le istruzioni per produrre la proteina lamina B1 (LMNB1), con conseguente accumulo nelle cellule e neurodegenerazione.**

LA RICERCA

La ricerca - condotta dalla dott.ssa **Elisa Giorgio** (Dipartimento di Scienze Mediche dell'Università di Torino) anche grazie al finanziamento di Fondazione Umberto Veronesi - ha dimostrato che l'interferenza a RNA può essere sfruttata per spegnere selettivamente una delle tre copie del gene **LMNB1**, quella in eccesso, e riportare i livelli di lamina B1 alla normalità, evitando in questo modo l'accumulo della proteina e la malattia.

Rispetto all'iRNA, questa strategia allele-specifica (iRNA allele-specifica) non causa il completo spegnimento del gene bersaglio che può essere molto dannoso per le cellule e provocare una patologia più grave di quella che si vuole curare. L'interferenza a RNA allele-specifica è quindi un approccio più sicuro del iRNA, poiché permette di mantenere trascrizionalmente attive le due copie fisiologiche del gene target.

«La dott.ssa Giorgio si è avvalsa di innovativi modelli cellulari per dimostrare l'efficacia del suo approccio: si tratta di cellule neuronali generate a partire da fibroblasti dei pazienti ADLD (cellule del derma), metodo anche noto come "malattia in piastra". **Questo innovativo modello** - spiega il prof. Alfredo Brusco (Università di Torino) - ci ha permesso di dimostrare in laboratorio l'efficacia del trattamento su cellule simili a quelle colpite nel cervello dei pazienti».

LE PROSPETTIVE TERAPEUTICHE

«Il silenziamento per interferenza allele-specifica rappresenta quindi una possibile opzione terapeutica per l'ADLD e apre nuove prospettive di ricerca nel campo di malattie genetiche causate da duplicazione di gene, anche se il passaggio a vere terapie per i pazienti potrà avvenire solo attraverso sviluppi specifici» continua Brusco.

«Sebbene le malattie genetiche siano spesso causate da meccanismi patogenetici unici, le cause molecolari alla loro base son raggruppabili in una manciata di classi, in questo caso la duplicazione di un gene. Questo ci permette di focalizzarci su una specifica malattia, ma di ottenere risultati utilizzabili dalla comunità scientifica in diverse patologie genetiche. Nello specifico - conclude il prof. Brusco - la strategia terapeutica da noi ideata può essere sfruttata per tutte le malattie genetiche dovute alla presenza di tre copie di un gene, in cui spegnere la copia "in eccesso" può rappresentare una cura».

Brain, 29 May 2019

Allele-specific silencing as treatment for gene duplication disorders: proof-of-principle in autosomal dominant leukodystrophy

Elisa Giorgio, Martina Lorenzati, Pia Rivetti di Val Cervo, Alessandro Brussino, Manuel Cernigoj, Edoardo Della Sala, Anna Bartoletti Stella, Marta Ferrero, Massimiliano Caiazzo, Sabina Capellari, Pietro Cortelli, Luciano Conti, Elena Cattaneo, Annalisa Buffo, Alfredo Brusco - [Link all'articolo](#)
