Silenziamento poligenico con RNAi aumenta esponenzialmente sensibilità a chemioterapici

Data 08 aprile 2008
Categoria oncologia

Il silenziamento di 87 geni mediante la tecnica dell'interferenza RNA aumenta di 10000 volte la sensibilità al paclitaxel di linee cellulari tumorali.

Ricercatori della Southwestern University di Dallas.diretti da Michael White hanno utilizzato la tecnica dell'interferenza RNA per analizzare 20 mila geni umani, scoprendone 87 in linee di cellule umane NCI-H1155 di cancro polmonare non a piccole cellule che se disattivati aumentano di 10000 volte la sensibilità delle cellule tumorali a paclitaxel.Se tale risultato potesse essere raggiunto in vivo selettivamente sulle cellule tumorali la tossicità della chemioterapia potrebbe essere ridottissima in quanto basterebbero piccole dosi del chemioterapico per ottenere gli effetti che adesso sono ottenuti con dosi molto più elevate che determinano effetti collaterali.

Fonte: Nature. 2007 Apr 12;446(7137):815-819.

Commento di Luca Puccetti

La RNA interference (dall'inglese interferenza dell'RNA, abbreviata comunemente come RNAi) è un meccanismo mediante il quale alcuni frammenti di RNA a doppio filamento sono in grado di interferire (e spegnere) l'espressione genica.
La scoperta della RNAi avvenne per caso in seguito ad esperimenti in corso su organismi vegetali tra gli anni 80 e 90. Lavorando su piante di Petunia per aumentarne la vivacità dei colori dei petali alcuni ricercatori introdussero nelle piantine alcune copie aggiuntive di un gene codificante un enzima chiave nella colorazione dei petali. Sorprendentemente, molte piantine non presentavano gli attesi colori intensi ma erano prive di colore. poiché sia il gene endogeno che il transgene erano stati soppressi. Per questo motivo, il fenomeno fu inizialmente definito come **co-soppressione dell'espressione genica** .
Alcuni anni più tardi, alcuni virologi vegetali fecero un'osservazione simile. Le loro ricerche erano indirizzate all'individuazione dei meccanismi di resistenza delle piante contro i virus. In quel periodo si era dimostrato che le piante erano in grado di produrre proteine specifiche virali. Queste proteine erano in grado di rendere le piante tolleranti o resistenti alle infezioni virali ed anche le piante aventi solo brevi frammenti degli RNA codificanti per quelle proteine erano in grado di resistere alle infezioni virali. Essi conclusero che tali molecole di RNA fossero in grado di attaccare i virus, inibendone la replicazione e la diffusione attraverso la pianta. Agendo in senso inverso, provarono in seguito ad introdurre brevi sequenze geniche all'interno dei virus che infettano piante. Allo stesso modo, in seguito all'infezione con questi virus, le piante non erano più in grado di produrre proteine da quegli specifici geni. I ricercatori chiamarono questo fenomeno **silenziamento genico indotto da virus (o VIGS, dall'inglese virus-induced gene silencing)** . I fenomeni individuati fino a questo punto furono denominati **silenziamento genico post-trascrizionale** .
La RNAi viene utilizzata per silenziare selettivamente l'espressione genica . Questi studi, chiamati di loss of function, permettono di identificare il ruolo di un determinato gene attraverso il suo spegnimento. La RNAi, oltretutto, permette di svolgere studi di loss of function senza eliminare fisicamente un gene (un processo definito knock-out): lo spegnimento mediato da RNAi, infatti, è genericamente definito knock-down.
L'RNAds che avvia la RNAi può essere utilizzato come farmaco. La prima applicazione in questo senso a raggiungere i trial clinici è stata quella per il trattamento per la degenerazione maculare. La RNAi è si è dimostrata efficace nella reversione del danno epatico in modelli animali murini. Un altro utilizzo possibile di questi farmaci potrebbe essere quello di repressori di geni essenziali di numerosi patogeni (batterici o virali). In questo modo, come avviene del resto già per la maggior parte dei farmaci in commercio, il patogeno non sarebbe in grado di sopravvivere. La RNAi, ad esempio, si è dimostrata efficace nel silenziamento dei geni di HIV in un modello della malattia in topo.
Dal momento che la RNAi interferisce solo con molecole di acido nucleico già trascritte (e non direttamente con il DNA), essa potrebbe avere un interessante sviluppo nel campo della terapia genica. I sostenitori delle terapie a base di RNAi, infatti, ricordano che queste non solleverebbero tutti i dubbi etici che attualmente un qualsiasi intervento sul DNA sembra comportare: i farmaci ad RNA, infatti, sarebbero considerati dall'opinione pubblica alla stregua dei farmaci attualmente in uso. Per questo motivo, la RNAi e le terapie basate sulla RNAi stanno attraendo un numero sempre maggiore di industrie farmaceutiche e biotecnologiche.
Lo studio recensito, utilizzando la tecnica RNAi, ha dimostrato che è possibile aumentare di molte volte la sensibilità di linee cellulari tumorali ad un chemioterapico, ma è francamente difficile pensare a RNAi che possano bloccare ben 87 geni contemporaneamente e dunque le applicazioni cliniche sembrano ancora molto lontane.

Referenze
1) RNA interference; wikipedia accesso il 13/04/07
2) Science. 2002 Sep 13;297(5588):1818-9
3) Science. 2003 Aug 22;301(5636):1060-1
4) Plant Cell 2: 279-289
5) Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 91 (12): 5538-5542
6) Nature 391: 806-11
7) Am J Pathol. 2004 Nov;165(5):1535-41

8) Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Apr 29;100(9):5485-90
9) BMC Genomics. 2003 Aug 12;4(1):33
10) Biosci Rep. 2005 Oct-Dec;25(5-6):299-307