



All'Istituto San Raffaele Telethon per la Terapia Genica (SR-Tiget) è stata messa a punto una nuova tecnica di silenziamento genico che permette di inattivare stabilmente i geni, agendo sui processi epigenetici che ne regolano la lettura e la traduzione in proteine



Milano, 29 settembre 2016 – È possibile silenziare un gene a piacimento nascondendolo alle macchine molecolari che hanno il compito di leggerne le informazioni ed esprimerne la funzione. Questo il risultato di una ricerca svolta all'Istituto San Raffaele Telethon per la Terapia Genica (SR-Tiget) e apparsa questa settimana sulla prestigiosa rivista *Cell*. La tecnica permetterà, ad esempio, di eliminare gli effetti nocivi di un gene mutato che causa malattia. L'alternativa, fino a oggi, è stata quella di distruggere il gene o colpire i meccanismi di lettura ed espressione. Queste tecniche hanno però diversi limiti, sia dal punto di vista dell'efficacia che della sicurezza.

Ecco perché il lavoro svolto dai ricercatori dell'SR-Tiget all'Ospedale San Raffaele, una delle 18 strutture di eccellenza del Gruppo Ospedaliero San Donato, è importante: permetterà di silenziare i geni in maniera più sicura ed efficace, con applicazioni che vanno dalla cura di malattie causate da geni mutati alla modifica delle cellule del sistema immunitario per l'immunoterapia dei tumori.

Nello studio i ricercatori sfruttano l'epigenetica (dal prefisso greco epi "che sta al di sopra" del gene). L'epigenetica studia i meccanismi con cui la cellula accede o meno all'informazione scritta nei geni lungo il DNA, decidendo quando utilizzarla e quando invece lasciare i geni "in silenzio", inattivati.

Il gruppo di ricercatori del SR-Tiget, guidati da Angelo Lombardo e Luigi Naldini, ha sintetizzato delle proteine artificiali capaci di riconoscere un gene bersaglio a piacimento e depositarvi sopra delle modifiche (epigenetiche) che lo rendano non più leggibile.

Le modifiche epigenetiche sono utilizzate normalmente dalle cellule per definire quali geni utilizzare per il proprio funzionamento, permettendo alle cellule di un organismo che hanno tutte lo stesso patrimonio genetico di specializzarsi in funzioni molto diverse, come le cellule del muscolo o del cervello o ancora

della pelle. Le modifiche epigenetiche sono tramandabili alle cellule figlie durante la replicazione cellulare, un processo che non altera le informazioni genetiche originali (ovvero la sequenza di DNA). La differenza tra spegnere un gene con una modifica genetica e una epigenetica è un po' la stessa che c'è tra strappare una pagina da un manuale di istruzioni e coprirne le righe di testo.

“Le cellule usano quotidianamente l'epigenetica per regolare l'espressione dei geni anche in base al progredire dello sviluppo dell'organismo e agli stimoli ricevuti dall'ambiente. Ad esempio, durante lo sviluppo embrionale, l'epigenetica serve per spegnere quei geni che non saranno più necessari nella vita adulta – spiega Angelo Lombardo – Nel nostro lavoro abbiamo copiato i processi epigenetici attivi durante lo sviluppo embrionale indirizzandoli sui geni di nostro interesse, ottenendone così un silenziamento mirato e permanente”.

Commenta Luigi Naldini: “Questo lavoro apre nuove prospettive per la terapia di quelle malattie in cui l'espressione di un gene mutato è dannosa per il paziente, le cosiddette malattie ereditarie dominanti”.

Tuttavia, le implicazioni terapeutiche della nuova tecnologia non finiscono qui. Gli interruttori epigenetici potrebbero essere utilizzati per spegnere uno o più geni coinvolti nella regolazione della risposta immunitaria, ad esempio per rendere i globuli bianchi più aggressivi contro le cellule tumorali o invisibili al sistema immunitario del paziente al quale vengono trapiantati, che altrimenti li attacca causando il rigetto.

Continua Naldini: “L'uso del silenziamento genico nell'immunoterapia dei tumori è già in corso di sperimentazione sull'uomo usando però tecniche più invasive di editing del DNA e potrebbe ricevere una ulteriore spinta dalla disponibilità di questa nuova tecnica epigenetica, verosimilmente meglio tollerata e più sicura”.

Infine, la stessa tecnologia potrebbe essere utilizzata per riaccendere geni spenti durante lo sviluppo e compensare il difetto di quelli espressi nelle cellule adulte. Ne sono esempi l'anemia falciforme o la talassemia, nelle quali i geni che codificano per l'emoglobina, la proteina che lega l'ossigeno al sangue, sono mutati, causando la malattia. In questi casi riattivare i geni dell'emoglobina fetale potrebbe offrire una nuova strategia terapeutica.

Primi autori dello studio sono Angelo Amabile e Alessandro Migliara, rispettivamente neo-dottorato e dottorando presso l'Università Vita Salute San Raffaele (UniSR). A coordinare lo studio pubblicato su *Cell* sono Angelo Lombardo, ricercatore del SR-Tiget e dell'UniSR e Luigi Naldini, direttore del SR-Tiget e professore presso UniSR. La ricerca è stata condotta dal gruppo di Regolazione epigenetica e modificazione mirata del genoma guidato da Angelo Lombardo, ed è stata sostenuta dai finanziamenti della Fondazione Telethon, dell'Unione europea e del Ministero della Salute.

STUDIO PUBBLICATO SU *CELL* – 22 Settembre 2016

Inheritable Silencing of Endogenous Genes by Hit-and-Run Targeted Epigenetic Editing

Angelo Amabile^{1,2,4}, Alessandro Migliara^{1,2,4}, Paola Capasso¹, Mauro Biffi¹, Davide Cittaro³, Luigi Naldini^{1,2}, Angelo Lombardo^{1,2,5}

¹ San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (SR-Tiget), IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Italy

² Vita-Salute San Raffaele University, Italy

³ Center for Translational Genomics and Bioinformatics, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Italy

⁴ Co-first authors

⁵ Lead Contact

fonte: ufficio stampa