

Trasformare l'mRna in farmaco I primi dati sulle malattie rare

Innovazione. La visione di trasformare le cellule in «fabbriche farmaceutiche» sta diventando concreta, come mostra uno studio su Nature in cui questo approccio è stato applicato all'acidemia propionica

Pagina a cura di Francesca Cerati



La tecnologia. Il nuovo farmaco è costituito da frammenti di mRNA racchiusi in nanoparticelle adobestock

Molto prima del Covid e dei vaccini a mRNA, le biotech come Moderna hanno sempre immaginato di utilizzare i filamenti di questo materiale genetico nella lotta contro il cancro e altre malattie. In pratica, l'idea alla base dell'mRna come terapia è quella di indurre le cellule a diventare una sorta di "fabbriche di farmaci". Dal momento che le cellule sono capaci di leggere le istruzioni per la produzione delle proteine dall'mRna, perché non dire loro di creare le versioni proteiche mancanti? Ora questa visione sembra realistica, come mostra uno studio pubblicato su Nature in cui questo approccio è stato applicato a una malattia rara chiamata acidemia propionica.

Questa malattia genetica, che colpisce circa un individuo su 100.000 in tutto il mondo, deriva da mutazioni in uno dei due geni che insieme codificano un enzima necessario per la degradazione efficiente di alcuni componenti proteici. Senza questo enzima, le cellule non sono in grado di elaborare correttamente alcuni nutrienti, e ciò porta all'accumulo di sostanze chimiche tossiche nel sangue e nei tessuti, danneggiando gli organi vitali, tra cui il cuore e il cervello. Il farmaco di Moderna, noto come mRNA-3927 impiegato nello studio mira a colmare proprio questa lacuna, anche se

basato su un piccolo numero di pazienti (16) che non raggiunge la soglia di significatività statistica.

Il farmaco terapeutico contiene due sequenze di mRNA che producono ciascuna parti dell'enzima difettoso. Questi mRNA sono racchiusi in una nanoparticella lipidica, simile al vettore che l'azienda ha utilizzato nel vaccino Covid-19. Il preparato viene somministrato attraverso infusioni ogni due o tre settimane a dosi centinaia di volte superiori rispetto a quelle contenute nei vaccini. Una volta che la terapia entra nel flusso sanguigno, le nanoparticelle lipidiche aiutano a dirigere l'mRNA verso le cellule del fegato, dove viene prodotto l'enzima funzionale.

Ciò che è emerso nello studio clinico è che la metà dei partecipanti che hanno ricevuto la terapia hanno visto diminuire del 70-80% il rischio di episodi potenzialmente letali, nonostante le frequenti infusioni. Infatti, una delle preoccupazioni rispetto alle terapie a base di mRNA è il fatto che somministrazioni ripetute possano innescare risposte immunitarie. Nello studio, però, i pazienti che hanno ricevuto infusioni regolari di mRNA per mesi o addirittura anni non hanno avuto questo problema, offrendo quindi rassicurazioni sul fatto che dosi ripetute e a lungo termine di nanoparticelle lipidiche contenenti mRNA non sembrano causare né una pericolosa reazione immunitaria né una diminuzione dei loro benefici nel tempo. Tra gli effetti collaterali sono stati segnalati nausea, vomito, febbre e, in alcuni, una reazione allergica. Ma tutti i 12 che sono rimasti nello studio sono stati in grado di continuare il trattamento per un massimo di 2 anni.

Questi risultati di Moderna sono i primi dati clinici pubblicati a mostrare che l'mRNA potrebbe potenzialmente funzionare come farmaco per sostituire una proteina mancante. Secondo Kyle Holen, responsabile dello sviluppo terapeutico della biotech americana, la società sta ora reclutando più partecipanti alla sperimentazione che utilizza l'mRNA-3927 con l'obiettivo di arrivare all'approvazione all'immissione in commercio.

«Questo è un primo passo nella giusta direzione» - ha commentato Katalin Karikó, affiliata all'Università di Szeged in Ungheria e all'Università della Pennsylvania a Filadelfia, nonché vincitrice del premio Nobel per la medicina 2023 proprio per la scoperta della tecnologia a mRNA. Detto questo, per l'mRNA come farmaco permangono ancora sfide da superare, in particolare la natura fugace del filamento genetico e gli effetti collaterali, che complicano il percorso verso un'adozione diffusa.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

