

Grandi ruoli per piccole molecole

I MicroRNA hanno un ruolo fondamentale per la regolazione di molte funzioni delle cellule e sono anche causa di malattie, ma possono pure curarle

/ 07.09.2020
di Sergio Sciancalepore

Hanno un ruolo importante nello sviluppo di tumori, diabete, infarto ma sono importanti anche per il corretto funzionamento degli organismi vegetali e animali, uomo compreso. Non solo. Potrebbero essere utilizzati in medicina per la diagnosi precoce delle malattie e come farmaci per curarle: sono i microRNA, una sigla che appare sempre più di frequente negli articoli dedicati alla salute.

Per sapere cosa sono i microRNA e perché sono così importanti, partiamo dalla spazzatura, una spazzatura un po' particolare perché si tratta di «DNA spazzatura». I geni - contenuti nei cromosomi delle cellule, contengono l'acido desossiribonucleico, in sigla DNA: tramite il DNA e un suo particolare codice chimico (codice genetico), i geni hanno le istruzioni per fabbricare tutte le proteine necessarie per la vita dell'organismo. Abbiamo circa 21mila diversi tipi di proteine e un numero (quasi) corrispondente di geni: un gene, una proteina. Il fatto è che quei 21mila geni sono circa l'uno per cento di tutto il DNA: l'altro 99 per cento, a che serve? In un primo tempo si ipotizzò che non servisse, che fosse - appunto - «spazzatura», poi si scoprì che molta parte di quel DNA ha una funzione, cioè contiene altri geni che non servono per fabbricare proteine, per esempio ci sono moltissimi geni che controllano il funzionamento dei geni per le proteine: in tal modo, sono prodotte quelle che servono, quando servono e in quantità adatta. Cercando in questo (ex) DNA spazzatura, nel 1993 gli scienziati scoprirono una piccolissima molecola formata da acido ribonucleico (RNA) e la chiamarono microRNA: da allora sono stati individuati circa 2000 diversi di tipi di microRNA e ne esistono molti altri ancora scoprire.

I microRNA sono fondamentali per il controllo del funzionamento delle cellule, si ritiene che almeno un terzo delle complesse trasformazioni chimiche cellulari sia regolato dai microRNA. Tuttavia, i microRNA hanno anche un ruolo nel causare malattie di diverso genere come tumori, disturbi cardiovascolari, diabete: ci limitiamo a considerare i tumori, il campo di ricerca più sviluppato per quanto riguarda i microRNA. La prima prova che queste sostanze sono coinvolte nello sviluppo di un tumore (la leucemia linfocitica cronica) risale al 2002, con la scoperta che - su un cromosoma dei linfociti - due geni che producono i microRNA-15 e 16 sono danneggiati: di conseguenza, i due microRNA non ci sono e questo permette la trasformazione dei linfociti in cellule cancerose. Con quale meccanismo?

Si sa da tempo che il buon funzionamento di una cellula - in particolare il suo corretto sviluppo e riproduzione per formare altre cellule - dipende dall'equilibrio di due tendenze opposte. Da una parte ci sono i proto-oncogeni che spingono per lo sviluppo della cellula (sono come un acceleratore), dall'altra ci sono i geni onco-soppressori che moderano la prima azione (sono come dei freni): se c'è equilibrio, la cellula si sviluppa correttamente. Può accadere che un proto-oncogene subisca una mutazione e diventi un oncogene più attivo del proto-oncogene e un onco-soppressore,

(sempre a causa di una mutazione) non funzionano. In tal modo, l'equilibrio è rotto, è come guidare un'auto premendo a fondo l'acceleratore e frenando poche volte, oppure avere i freni rotti: nel caso della cellula, la moltiplicazione diventa incontrollata e aumenta la probabilità che una cellula normale diventi cancerosa.

In anni recenti, la ricerca ha dimostrato che diversi microRNA - in particolari situazioni - agiscono come oncogeni o perdono la funzione di onco-soppressore. Tre microRNA tra loro simili (identificati con le sigle microRNA-34-a, b e c) funzionano come oncosoppressori e quando perdono questa caratteristica svolgono un ruolo importante nello sviluppo dei tumori del colon, della prostata, del seno, del polmone e del fegato e pare siano coinvolti anche nella formazione delle metastasi. Lo studio dei microRNA, ha inoltre dimostrato il loro possibile uso nella diagnosi dei tumori. Nel 2011, uno studio clinico ha provato che microRNA presenti nel sangue sono in grado di dare informazioni importanti circa la diagnosi e la gravità (prognosi) del tumore del polmone anche 1-2 anni prima che la malattia si sviluppi: altre ricerche sull'uso dei microRNA come indicatori per la diagnosi e la prognosi di altri tumori sono in corso, ma occorre precisare che si tratta di metodi la cui validità deve essere attentamente valutata.

I microRNA potrebbero avere un ruolo importante nella terapia dei tumori, per esempio dando indicazioni circa la terapia più adatta e l'efficacia durante la sua somministrazione. Nel tumore del seno cosiddetto HER2 positivo, è possibile conoscere in anticipo - grazie allo studio di microRNA «predittivi» - per quali pazienti la somministrazione del farmaco trastuzumab è utile per la terapia neoadiuvante, quella che permette di ridurre le dimensioni del tumore, prima che sia asportato chirurgicamente.

Abbiamo visto che i microRNA possono avere un ruolo importante per lo sviluppo dei tumori quando non hanno caratteristiche normali: è possibile allora «correggerli» con un intervento adeguato? È quanto stanno sperimentando (l'annuncio è dell'anno scorso) ricercatori dell'università texana di S. Antonio, sempre su tumori del seno, quelli che si sviluppano in presenza di un difetto ereditario del gene BRCA1. In questo tumore, la mutazione inattiva il microRNA 223-3p favorendo lo sviluppo della malattia: in uno studio sperimentale su animali, la somministrazione di questo microRNA si è rivelata utile per ripristinare la funzione inattivata. Sempre per il tumore del seno, ricercatori italiani stanno sperimentando la somministrazione del microRNA-34a che controlla lo sviluppo delle cellule mature della ghiandola mammaria. È stato scoperto che il microRNA-34a può bloccare anche lo sviluppo delle cellule staminali cancerose, pericolose perché possono provocare recidive del tumore: l'idea del gruppo di ricerca è di somministrare il microRNA per prevenire le recidive del cancro del seno. In questo caso, la difficoltà consiste nel trovare la giusta modalità di somministrazione, un problema comune a tutti i possibili tipi di terapia con i microRNA.