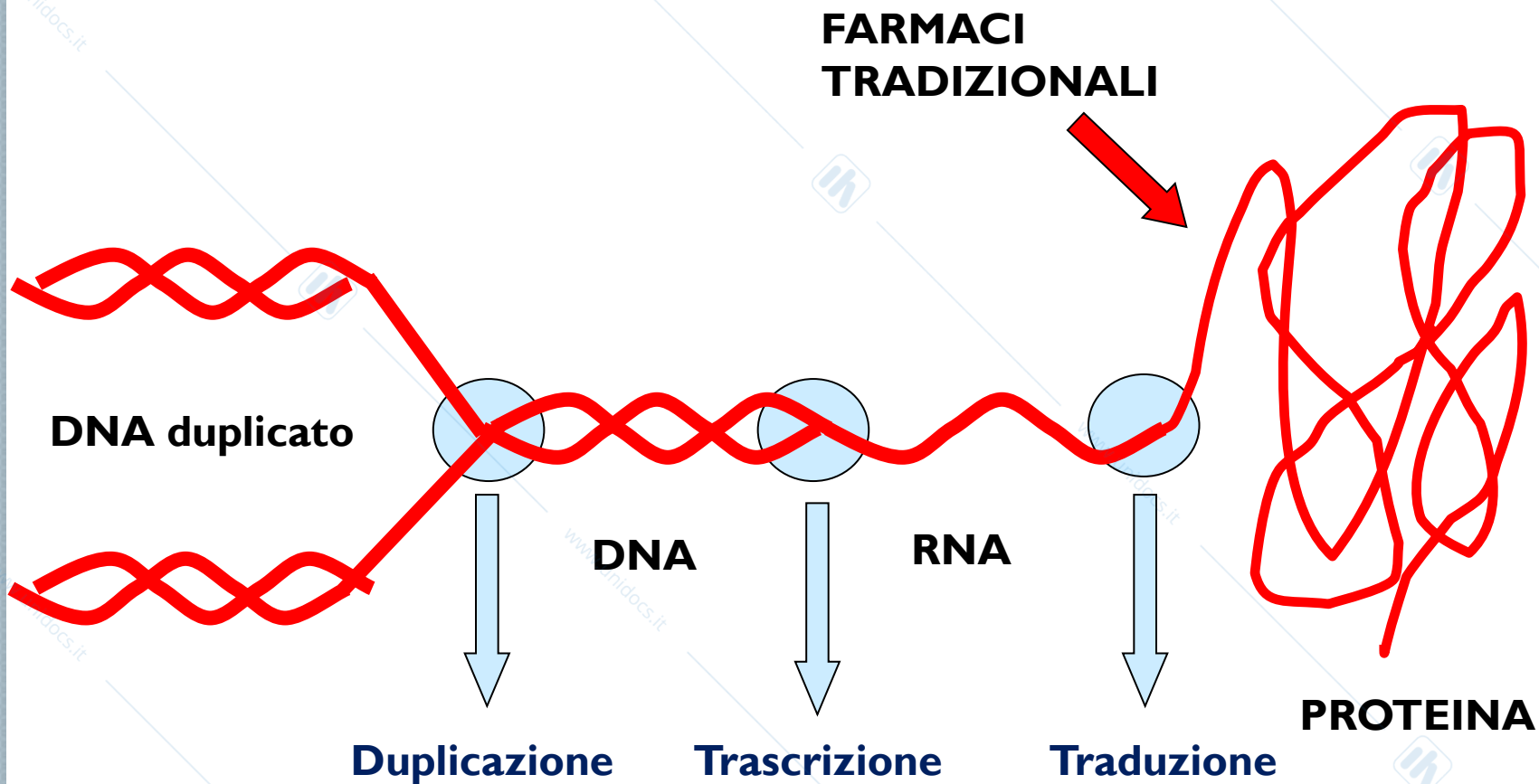


Farmacologia degli RNA



Nuovi target farmacologici: GLI ACIDI NUCLEICI

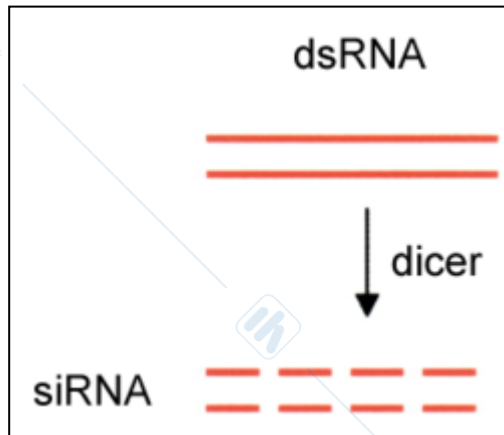


ACIDI NUCLEICI COME TERAPEUTICI

1. **ANTISENSO**: desossinucleotidi complementari con l'm-RNA
2. **APTAMERI**: desossi e ribonucleotidi complementari a una sequenza aminoacidica (competono con l'RNA nella interazione tra RNA e proteina)
3. **DECOY**: DNA complementare a sequenze aminoacidiche (competono con sequenze di DNA nell'interazione DNA-proteina)
4. **iRNA**: RNA complementari a sequenze specifiche

Small RNAs

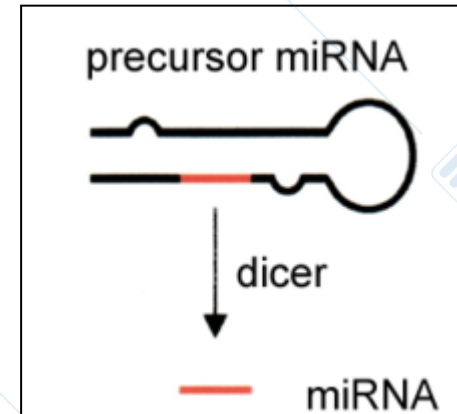
siRNA



Introdotti in modo esogeno

Funzione principale: rispondere alle minacce esterne sopprimendo la trascrizione genica dell' "invasore"

miRNA

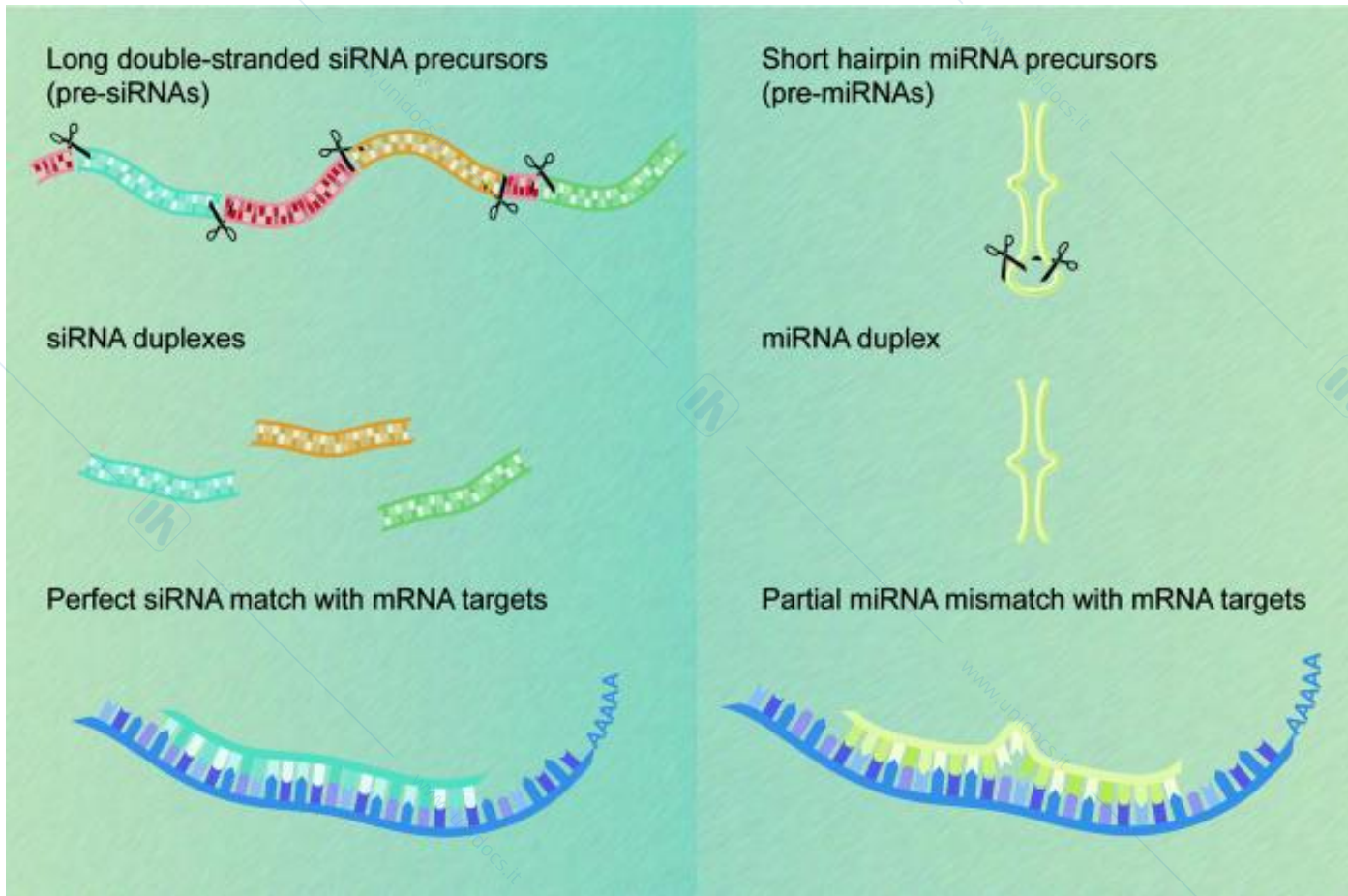


Prodotti in modo endogeno

Funzione: regolazione dell'espressione genica sopprimendo la traduzione o la trascrizione di geni target

siRNA

miRNA



	Length	Where Found?	Target Recog	Mechanism
miRNA	19-25 nt	Endogenous	Imperfect Match	Translational Repression
siRNA	19-21 nt	Exogenous	Exact Match	mRNA Cleavage

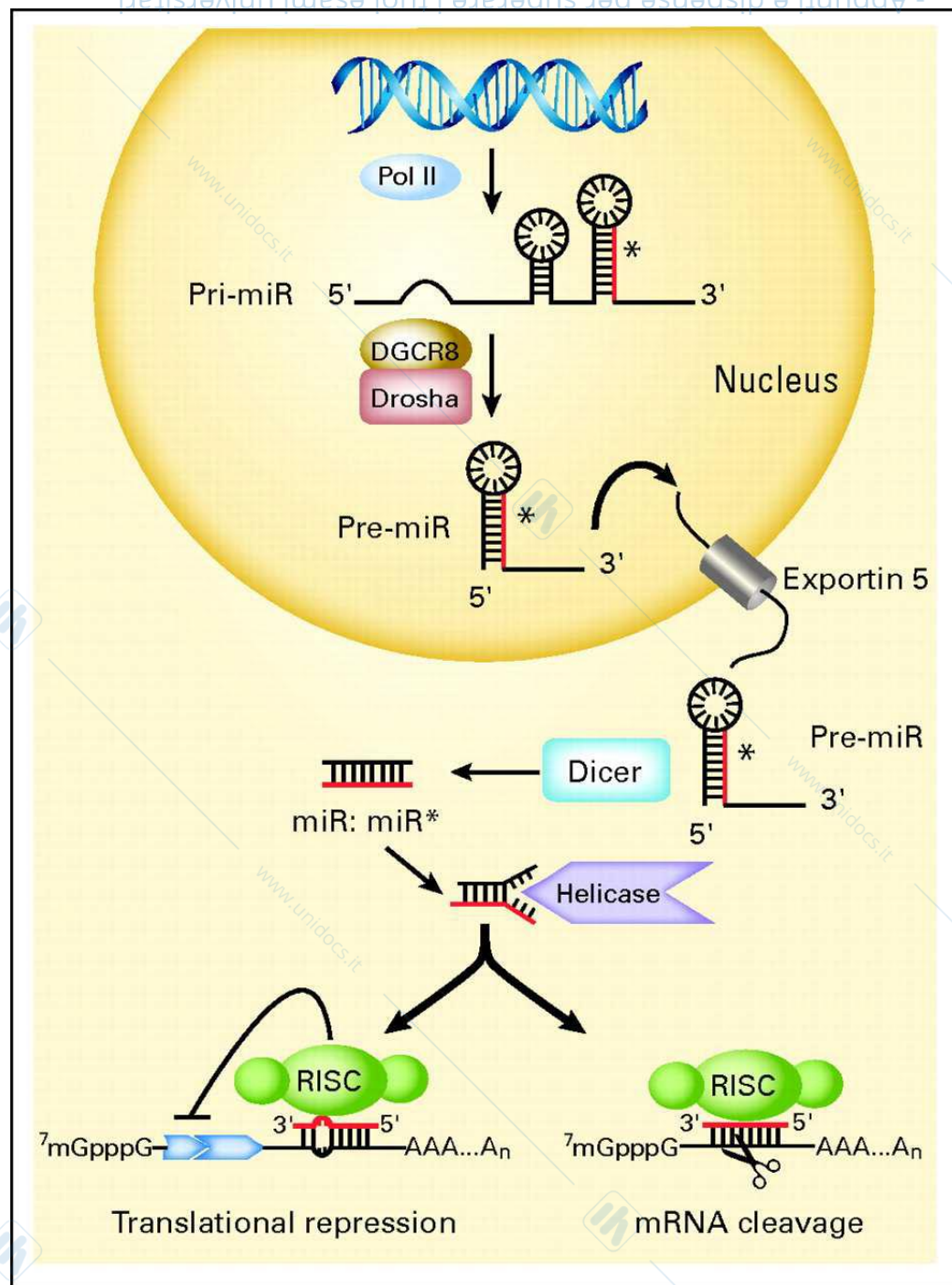
miRNA: struttura, biogenesi e funzione

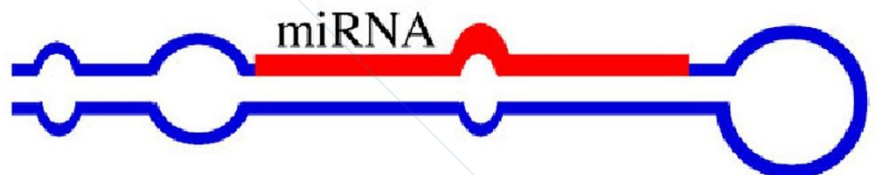
- ❖ I miRNA sono piccoli RNA endogeni, non codificanti (derivanti da regioni introniche, ma non solo) in genere costituiti da 22 nucleotidi
- ❖ Molti miRNA sono conservati nelle varie specie, anche se molto distanti dal punto di vista evolutivo
- ❖ Ogni miRNA può controllare l'espressione di molti geni. Si pensa che l'espressione di circa 2/3 dei geni umani è regolata da miRNA.
- ❖ Sono espressi in alto numero di copie
- ❖ L'espressione è tessuto-specifica
- ❖ Mediante la loro funzione, essi possono regolare:
 1. Sviluppo embrionale e cellulare
 2. Differenziazione cellulare
 3. Proliferazione
 4. Morte cellulare
 5. Metabolismo



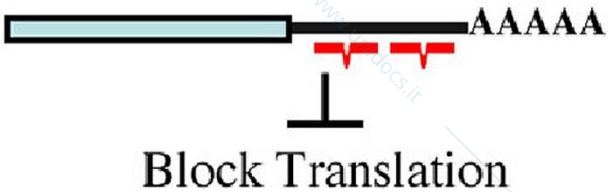
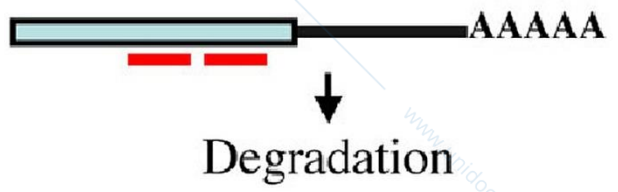
miRNA: nomenclatura

- ❖ I nomi dei miRNA, vengono rappresentati con un prefisso “miR” seguito da un trattino e un numero, dove il numero indica l'ordine di denominazione. Per esempio **miR-124** è stato scoperto e denominato prima di **miR-456**
- ❖ I miRNA con sequenze quasi identiche ad eccezione di uno o due nucleotidi sono annotati con un'ulteriore lettera minuscola. Ad esempio, **miR-124a** è strettamente legato al **miR-124b**.
- ❖ miRNA appartenenti a determinate specie sono indicati con un'ulteriore prefisso a tre lettere: per esempio **hsa-miR-124** è un miRNA appartenente alla specie umana (**hsa sta per Homo sapiens**)
- ❖ Altri prefissi comuni sono '**v**' per miRNA virale (miRNA codificati da un genoma virale) e '**D**' per miRNA di Drosophila

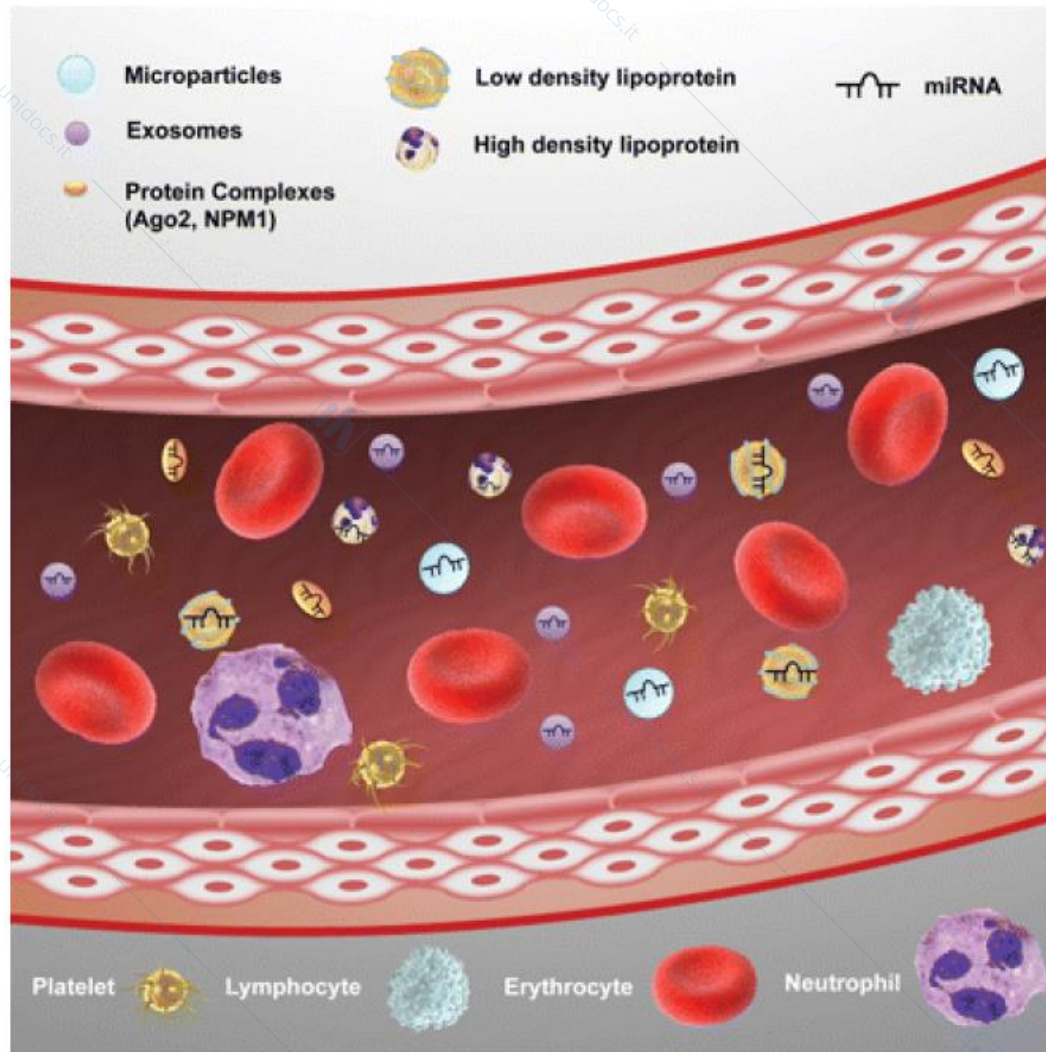




DICER



miRNA circolanti



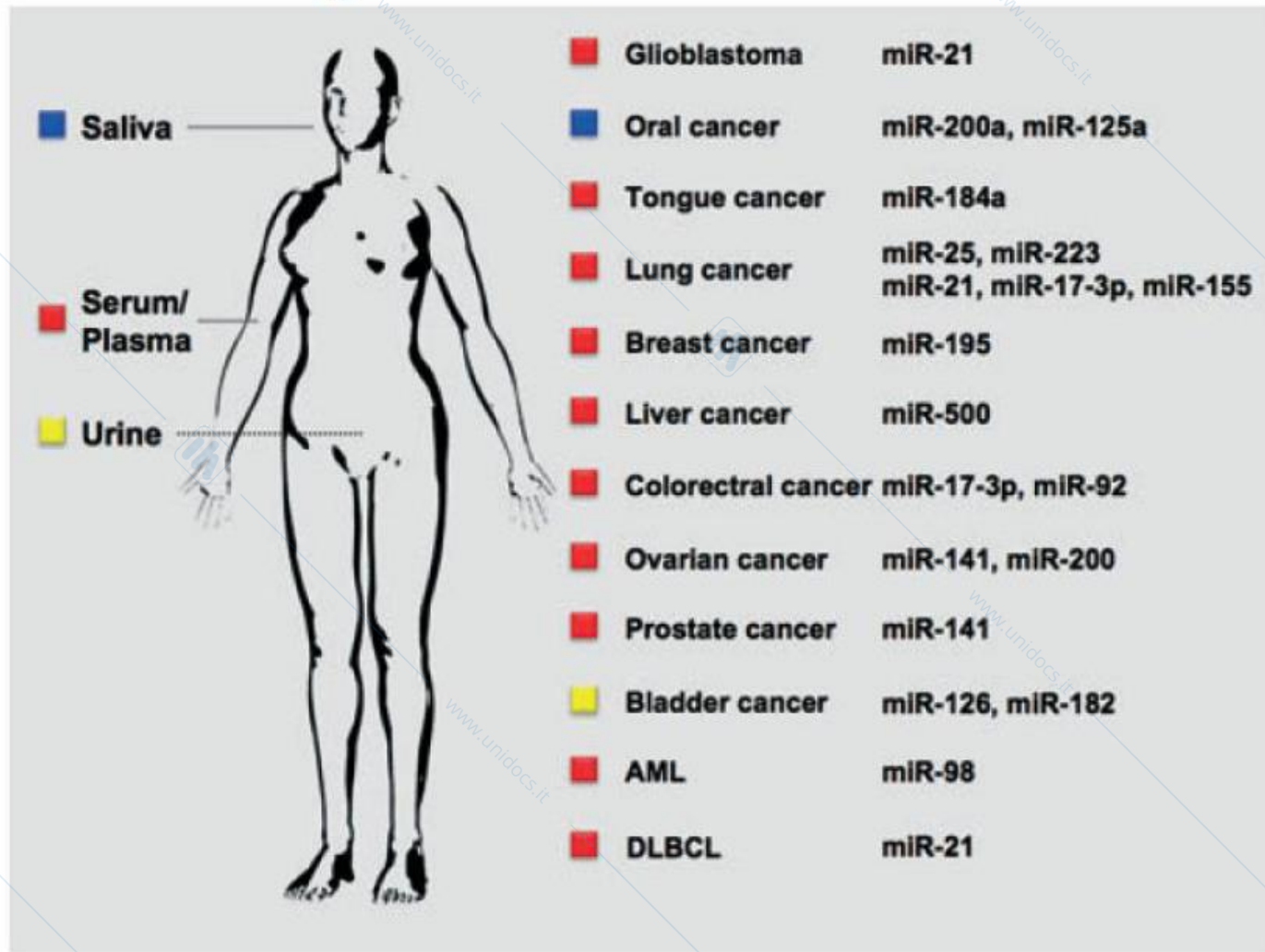
I miRNAs si sono rivelati estremamente stabili nei fluidi biologici

Il loro profilo di espressione spesso correla con uno specifico stato patologico



Analisi dei miRNA circolanti come biomarkers precoci di varie patologie

Circulating microRNAs associated with cancer



Good candidates for non-invasive diagnostic markers for cancer

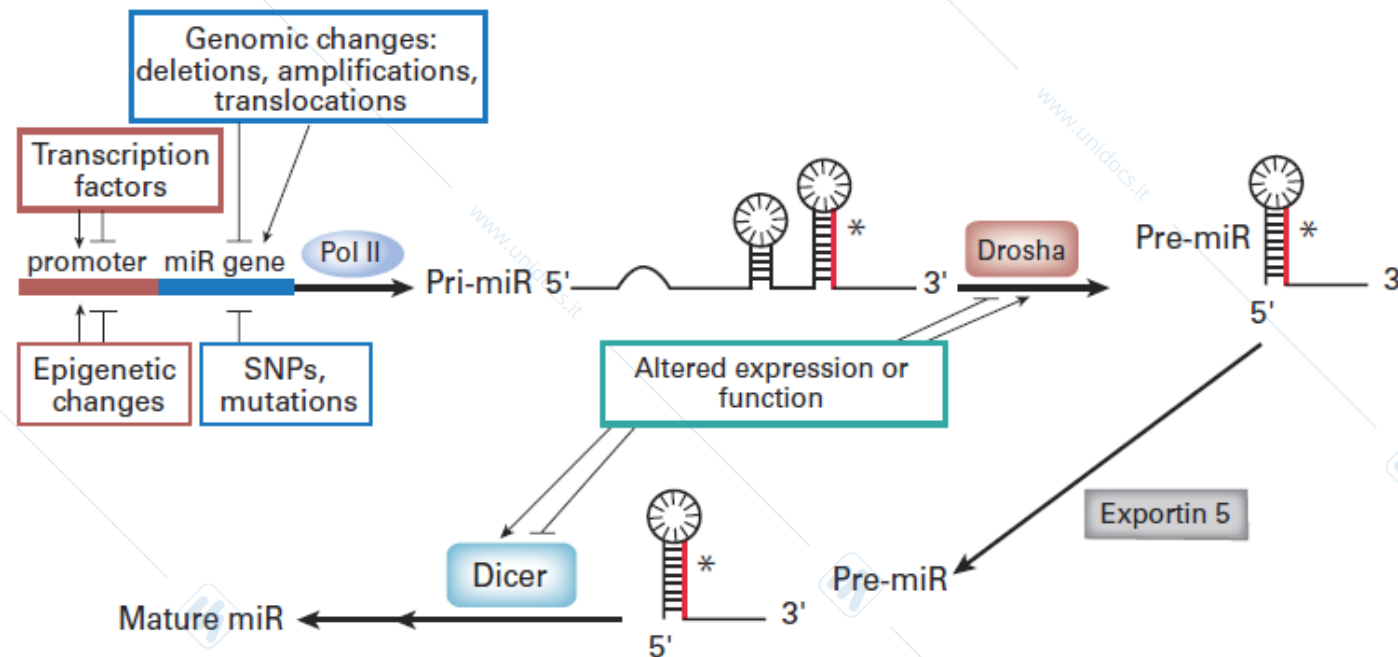
miRNA e cancro

Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes *miR15* and *miR16* at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia

George Adrian Calin*, Calin Dan Dumitru*, Masayoshi Shimizu*, Roberta Bichi*, Simona Zupo†, Evan Noch*, Hansjuerg Aldler*, Sashi Rattan*, Michael Keating‡, Kanti Rai§, Laura Rassenti¶, Thomas Kipps¶, Massimo Negrini*, Florenca Bullrich*, and Carlo M. Croce*||

*Kimmel Cancer Center, Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA 19107; †Clinical Immunology, National Institute for Research on Cancer, 16132 Genoa, Italy; ‡Department of Leukemia, University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX 77030; §Long Island Jewish Medical Center, New Hyde Park, NY 11040; and ¶Department of Medicine, University of California at San Diego, La Jolla, CA 92093

Contributed by Carlo M. Croce, October 7, 2002

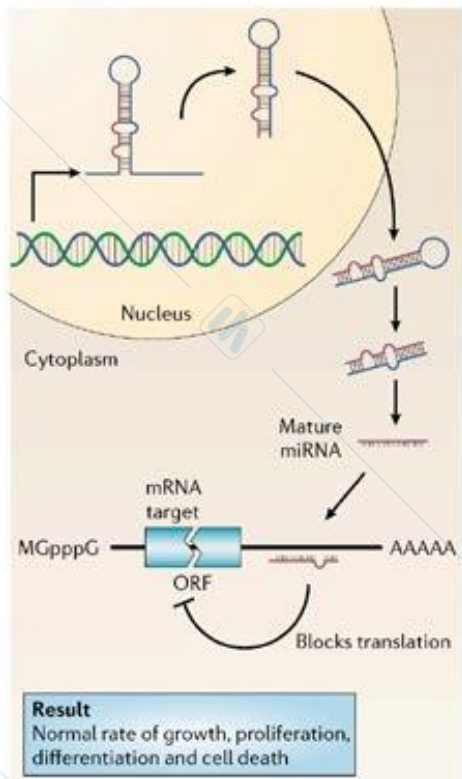


miRNAs

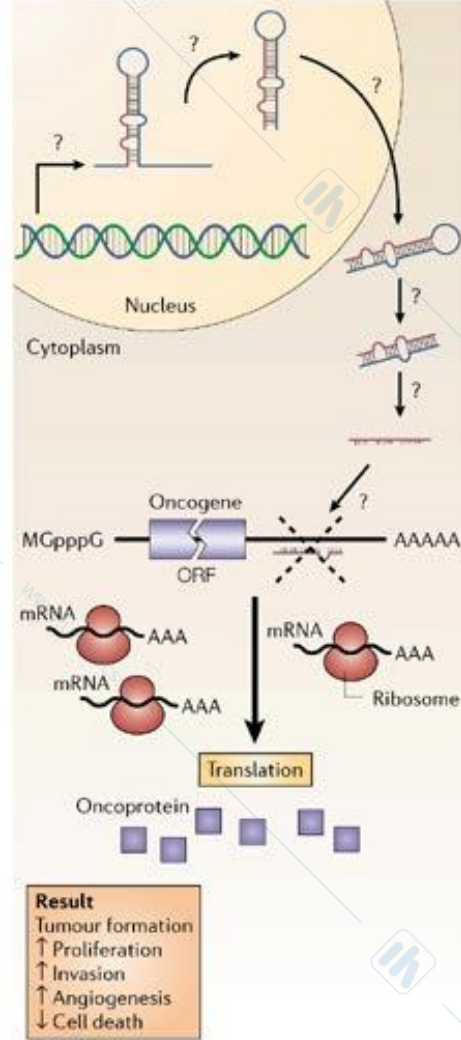
ONCOSOPPRESSORI

ONCOGENI

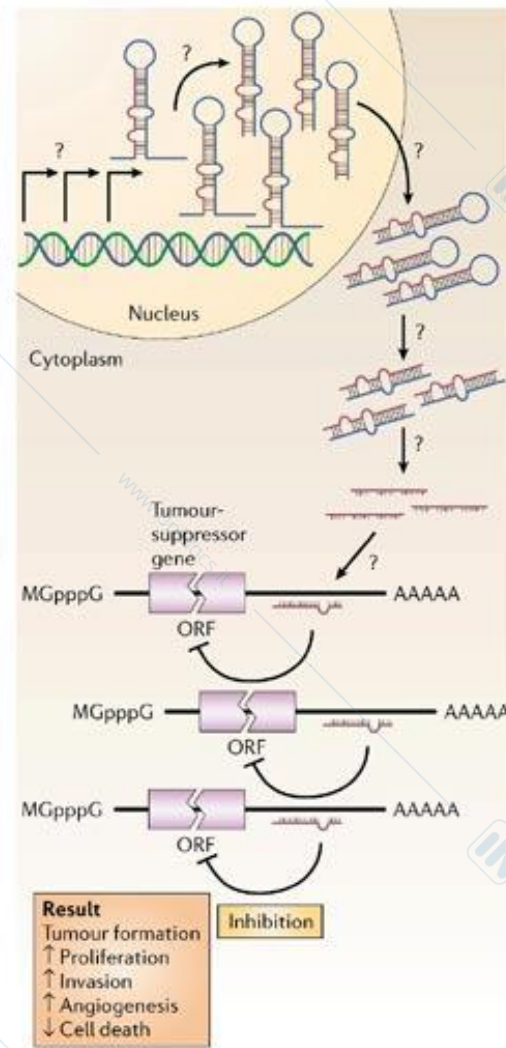
a Normal tissues



b MicroRNA functioning as a tumour suppressor



c MicroRNA functioning as an oncogene



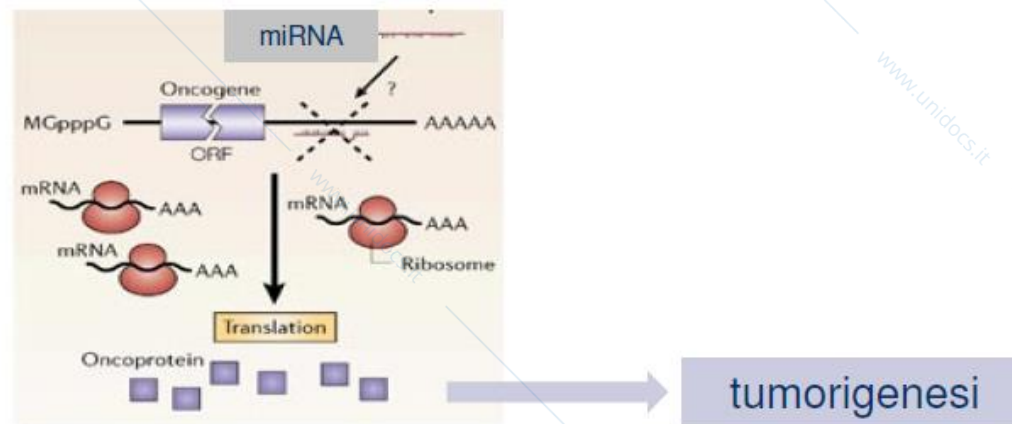
Let-7

Funziona come tumour suppressor

Localizzato su differenti regioni cromosomiche (9q22.3, 21p11.1, and 3p21.1-p21.2)

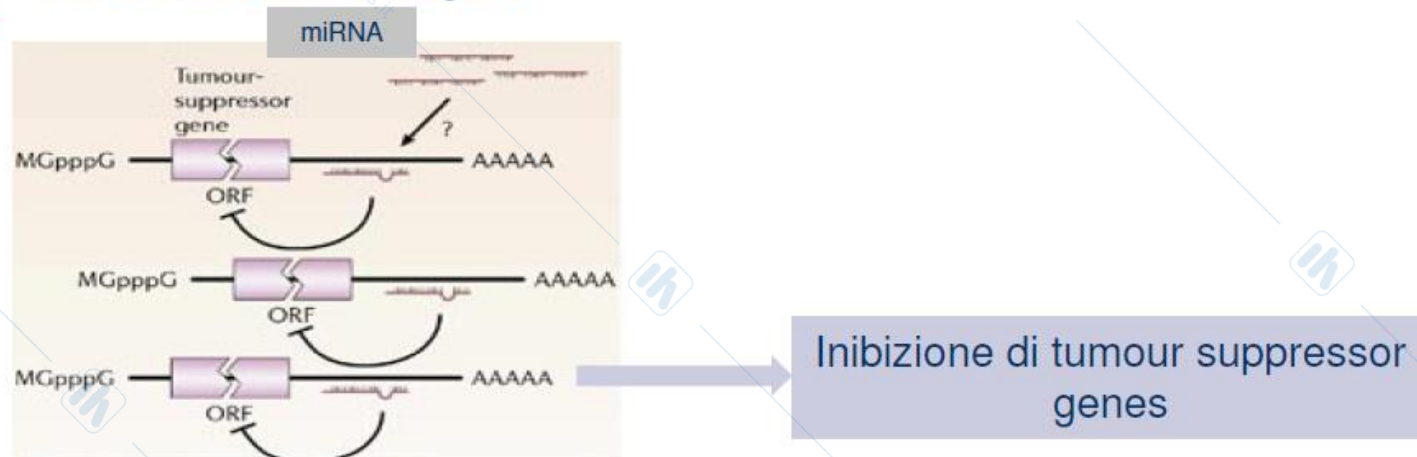
Principali geni target: HMGA2 (high mobility group AT-hook 2) and RAS (rat sarcoma).

La sua espressione diminuisce in molti tipi di tumore



miR-21

Funziona come oncogene



Localizzato sul cromosoma 17

Principali geni target: TPM1 (tropomiosina) and PDCD4 (programmed cell death protein 4), and PTEN (phosphatase and tensin homolog)

Regola i principali meccanismi di tumorigenesi: proliferazione cellulare, migrazione e invasione cellulare.

Over-espesso in molti tipi di tumore: al polmone, al seno, al colon-retto.

DUAL ROLE OF miRNA IN CANCER

miRNA as Tumor Suppressor

Downregulation of TS miRNAs

Overexpression of oncogenic targets

miRNA as Oncogene

Overexpression of oncogenic miRNAs

Downregulation of TS genes

- ↑ Angiogenesis
- ↑ Proliferation
- ↑ Invasion
- ↓ Apoptosis

miRNA "replacement" therapy

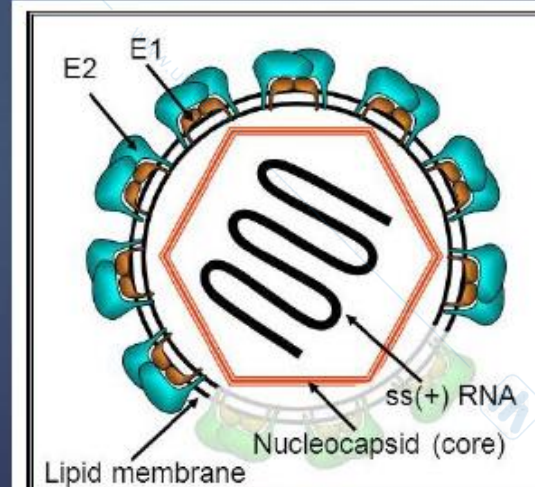
Cancer initiation & progression

miRNA "knockdown" therapy

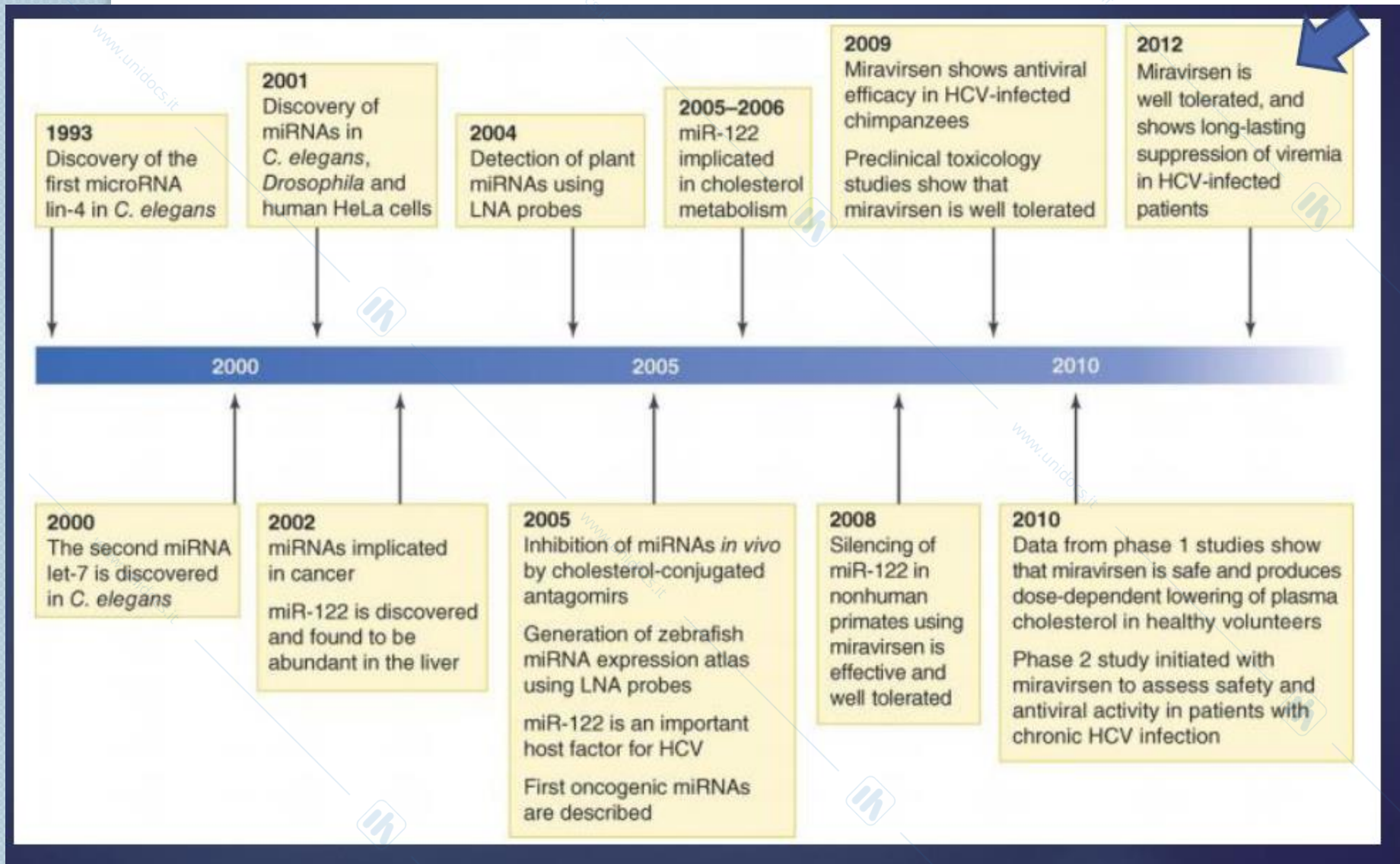
microRNA come farmaci: miR-122 miravirsen

- ❑ Nel mondo circa 185 milioni di persone sono infettate cronicamente con HCV
- ❑ La World Health Organization riporta che più di 500.000 persone muoiono di HCV ogni anno
- ❑ I nuovi farmaci antivirali(inibitori delle proteasi e delle polimerasi, inibitori di NS5A e combinazioni di questi) pur essendo tollerabili sono inefficaci su una parte della popolazione
- ❑ La resistenza alla terapia antivirale dovuta alla rapidità di mutazione dell'HCV rimane comunque uno dei maggiori problemi anche in questo tipo di terapia combinata

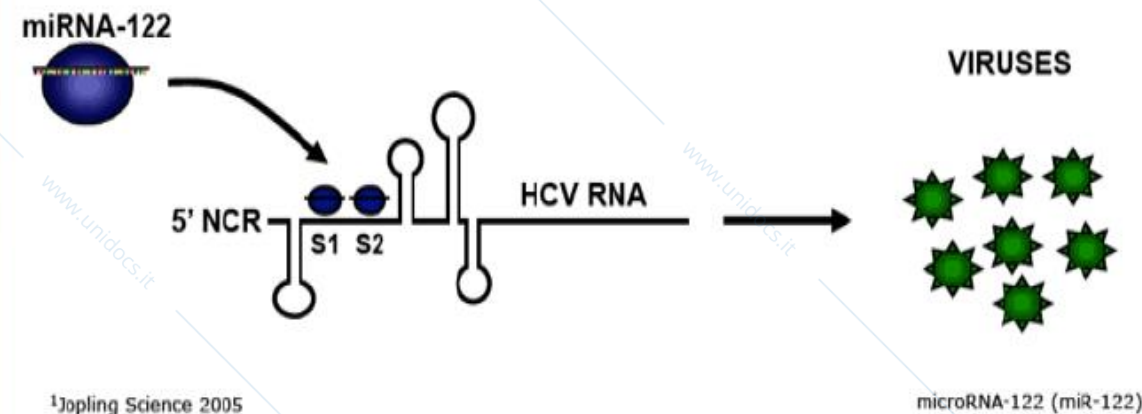
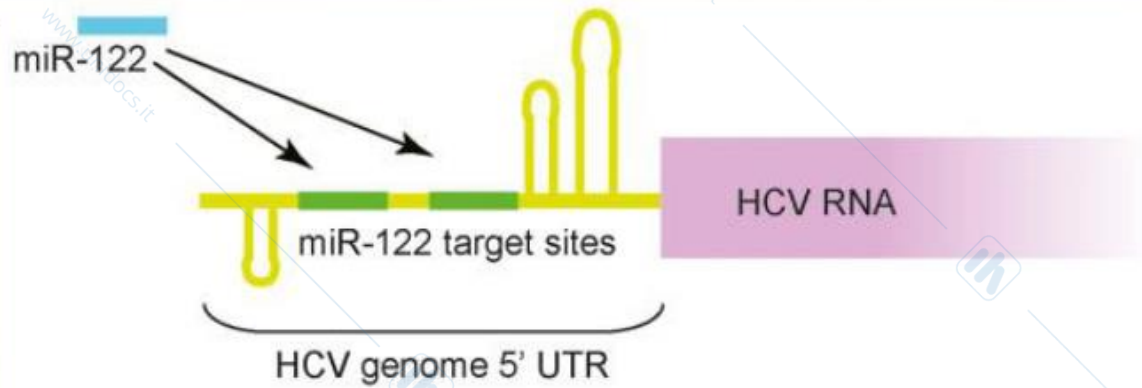
Family:	<i>Flaviviridae</i>
Genus:	<i>Hepacivirus</i>
Species:	<i>Hepatitis C virus</i> (6 genotypes)
Size:	50-60 nm
Genome:	(+) ssRNA, ~9.6 kb
Prevalence:	130 million patients
Therapy:	PEG-IFN- α + Ribavirin



Il primo farmaco diretto contro i microRNA: Miravirsen

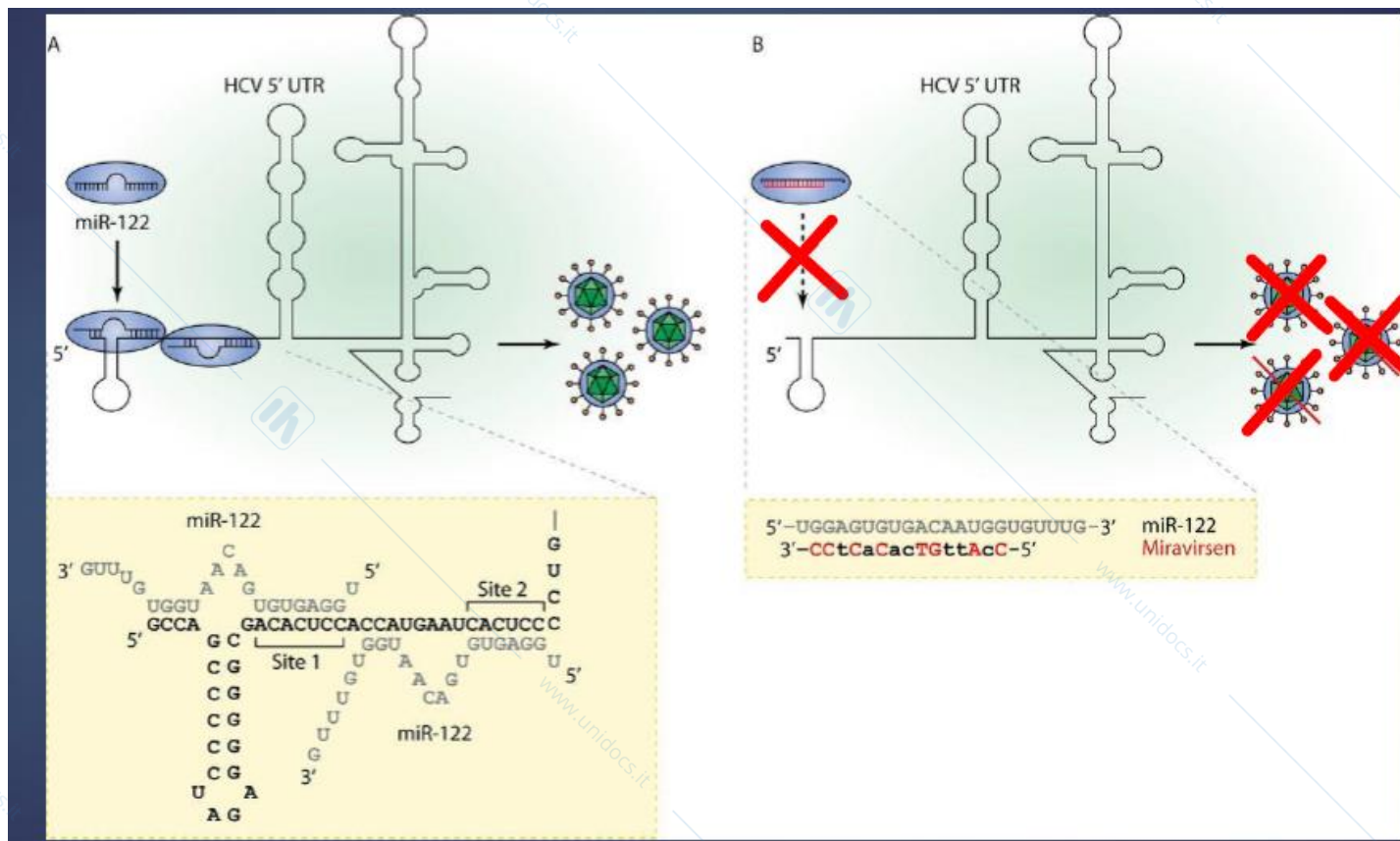


Il primo farmaco diretto contro i microRNA: Miravirsen



- ❑ Il **microRNA-122** è abbondante nel fegato, specifico e influisce sulla regolazione del metabolismo del colesterolo e altri lipidi
- ❑ è implicato nella replicazione del virus dell'epatite C: agisce stabilizzando il virus dell'epatite C
- ❑ lega 2 siti bersaglio su RNA del virus HCV promuovendone la replicazione e infezione

Il primo farmaco diretto contro i microRNA: Miravirsen



Miravirsen (INN; codenamed SPC3649) is an experimental drug for the treatment of hepatitis C, being developed by Santaris Pharma. As of 2017 it was in Phase II clinical trials. **Miravirsen** had been given by subcutaneous injection in early clinical trials as of 2017. It is antisense to a human microRNA called miR-122.