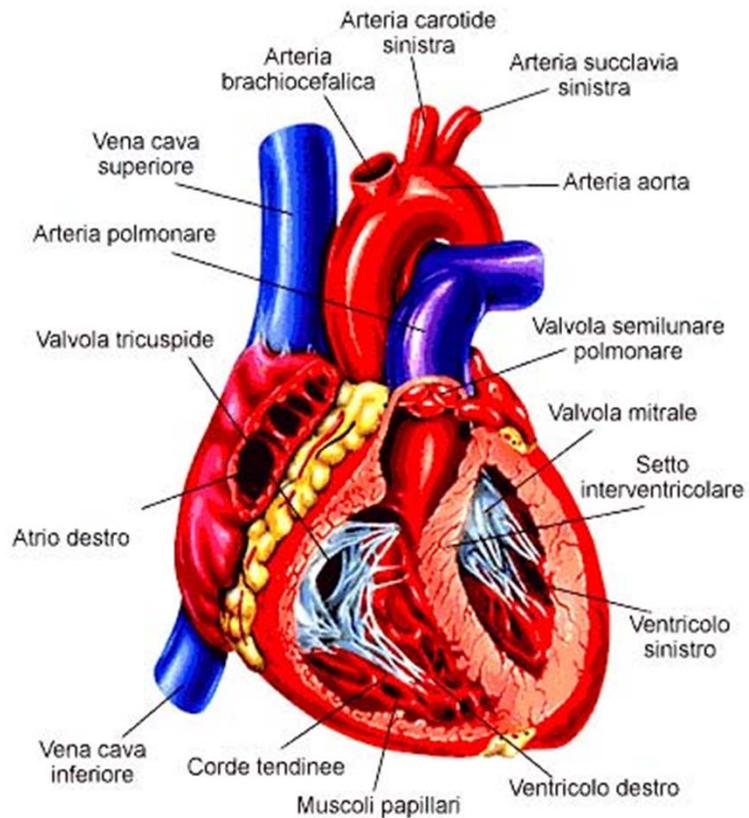
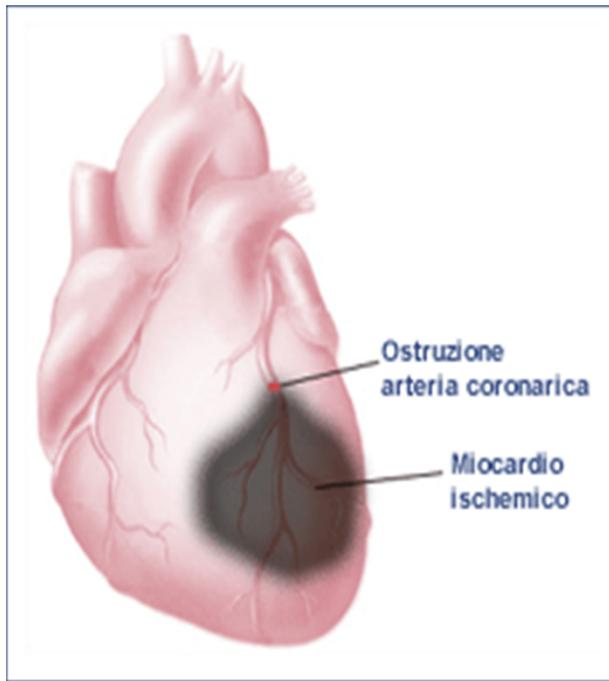


**PROTEINE  
TERAPEUTICHE NELLA  
TERAPIA DELLE  
PATOLOGIE  
CARDIOVASCOLARI**



IL CUORE E' UN  
ORGANO CHE  
CONSENTE LA  
CIRCOLAZIONE DEL  
SANGUE NEI VASI  
ATTRAVERSO  
CONTRAZIONI  
RITMICHE RIPETUTE.  
E' UN MUSCOLO  
STRIATO  
INVOLONTARIO,  
UNICO  
NELL'ORGANISMO.

UNA DELLE CAUSE PIU' FREQUENTI DI MORTE E' RAPPRESENTATA DA FENOMENI ISCHEMICI, CHE DANNO LUOGO A INFARTO DEL MIOCARDIO.



L'ISCHEMIA E' UNA CONDIZIONE PATOLOGICA CARATTERIZZATA DA UNA INSUFFICIENTE IRRORAZIONE SANGUIGNA DEI TESSUTI.

LA CAUSA PRINCIPALE DI ISCHEMIA E' L'ATEROSCLEROSI, UNA PATOLOGIA CHE COMPORTA IL PROGRESSIVO RESTRINGIMENTO DEL LUME DEI VASI.



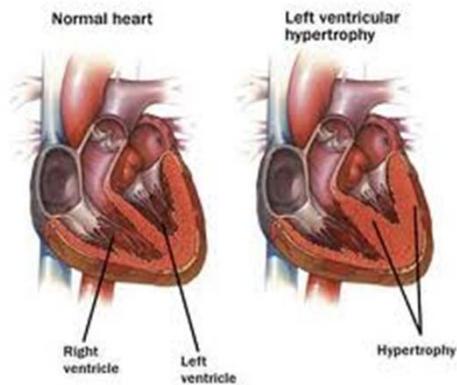
L'ATEROSCLEROSI E' LA CONDIZIONE IN CUI LA PARETE DI UN VASO SI ISPESSISCE A CAUSA DELL'ACCUMULO DI GRASSI (COLESTEROLO).

A LIVELLO DELLE PARETI DEI VASI SI SVILUPPA UNA REAZIONE INFIAMMATORIA CRONICA.

LA ROTTURA DI UNA PLACCA COMPORTA ATTIVAZIONE DELLE PIASTRINE E FORMAZIONE DI UN COAGULO.



IL RISULTATO FINALE E' LA FORMAZIONE DI UN TROMBO.



DOPO UN ATTACCO ISCHEMICO IL CUORE VA INCONTRO AD UN FENOMENO CHIAMATO "RIMODELLAMENTO DEL MIOCARDIO" CARATTERIZZATO DA APOPTOSI DEI CARDIOMIOCITI, CHE VENGONO SOSTITUITI DA TESSUTO FIBROSO,

IL TESSUTO COLPITO DA INFARTO DIVENTA NECROTICO ED INNESCA UNA RISPOSTA INFIAMMATORIA VOLTA A CONTRASTARE IL DANNO ISCHEMICO.

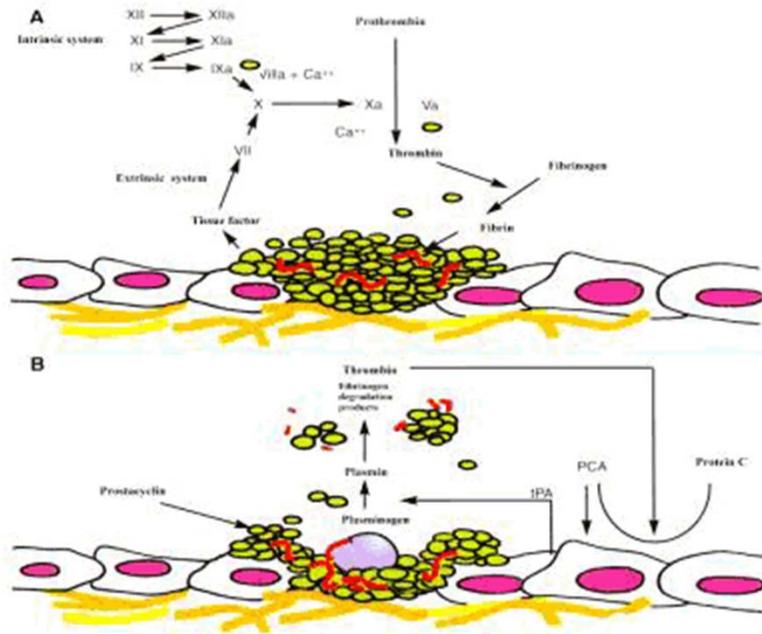
# EMOSTASI

L'emostasi determina la cessazione della perdita di sangue da un vaso danneggiato.

Le piastrine per prime aderiscono alle macromolecole espresse a livello delle regioni subendoteliali del vaso danneggiato e si aggregano per formare il coagulo emostatico primario.

Le piastrine stimolano l'attivazione locale dei fattori plasmatici della coagulazione, generando un coagulo di fibrina che rinforza l'aggregato di piastrine.

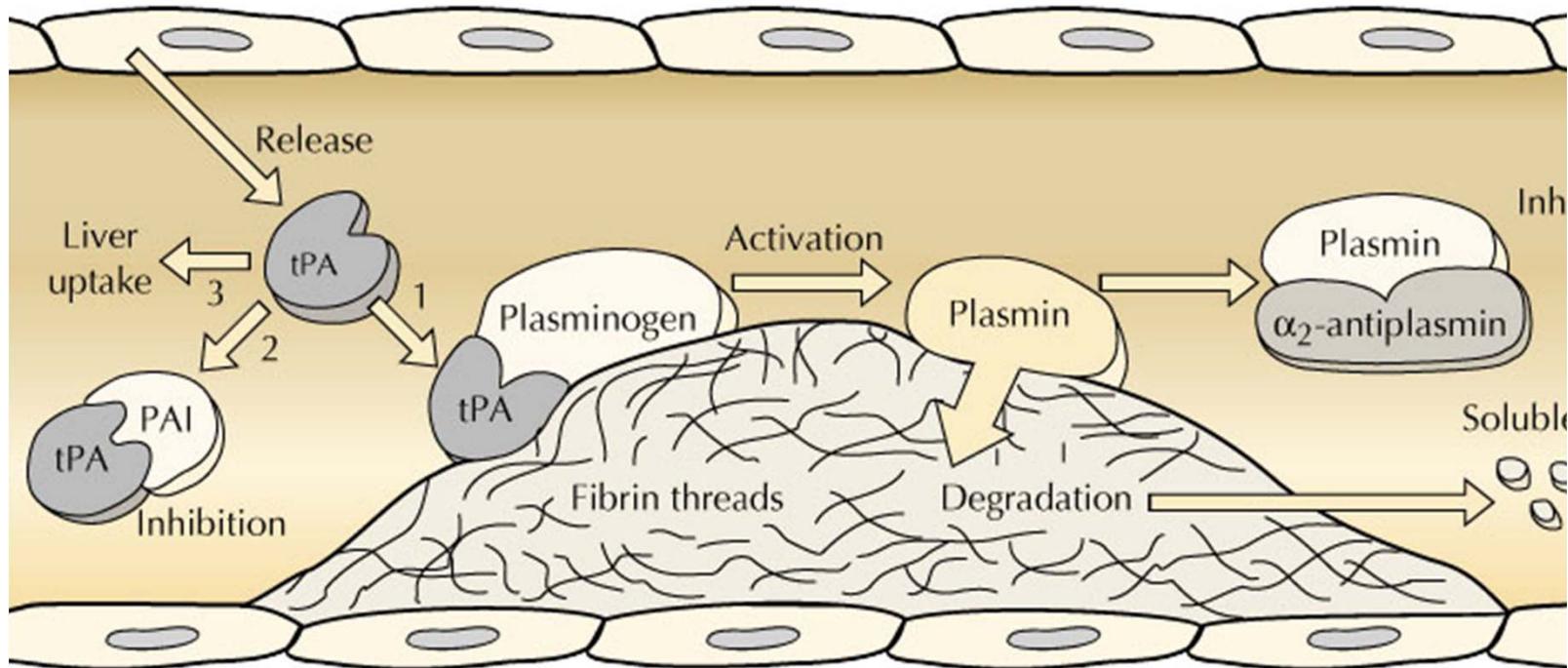
In seguito, non appena la ferita viene riparata, l'aggregato di piastrine ed il coagulo di fibrina vengono degradati. La TROMBOSI è un processo patologico nel quale un aggregato di piastrine e/o un coagulo di fibrina occlude un vaso sanguigno.



# FIBRINOLISI

- La fibrina è il prodotto finale della cascata della coagulazione e deriva dal fibrinogeno per azione della trombina.
- Il sistema fibrinolitico degrada la fibrina attraverso la plasmina che deriva a sua volta dal plasminogeno, un precursore inattivo. La plasmina è una serin-proteasi relativamente non specifica che, oltre alla fibrina, può anche degradare altri fattori della coagulazione. La plasmina è inibita dall' $\alpha$ 2-antiplasmina.
- Il plasminogeno viene trasformato in plasmina ad opera principalmente del t-PA (attivatore tissutale del plasminogeno) oppure dell'u-PA (urochinasi). I PA sono inibiti da PAI-1 e PAI-2.
- Il t-PA, ma non l'u-PA, rende fibrino-specifica l'azione della plasmina attraverso il legame contemporaneo di plasminogeno e fibrina.

# FIBRINOLISI



**t-PA**: tissue plasminogen activator

# TERAPIA FARMACOLOGICA CONVENZIONALE

## AGONISTI $\beta_1$ (DOBUTAMINA):

IL CUORE ESPRIME SOPRATTUTTO RECETTORI ADRENERGICI  $\beta_1$ , CHE STIMOLANO L'ADENILATOCICLASI E ATTIVANO LA PKA. PKA FOSFORILA I CANALI DEL CALCIO E CIO' CONSENTE UN AUMENTO DELLA CONCENTRAZIONE DI CALCIO INTRACELLULARE. IL CALCIO SI LEGA ALLA TROPONINA E LA ATTIVA, CON CONSEGUENTE EFFETTO INOTROPICO.

## GLICOSIDI CARDIOATTIVI (DIGOSSINA):

BLOCCANO L'ENZIMA  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasi PORTANDO AD UN AUMENTO DI  $\text{Na}^+$  INTRACELLULARE, CHE RIDUCE L'ESTRUSIONE DI CALCIO DAL TRASPORTATORE SODIO/CALCIO.

GLI EFFETTI SONO GLI STESSI DEGLI AGONISTI  $\beta_1$

**LIMITI DEI FARMACI CONVENZIONALI:**

**TRATTAMENTO DEI SINTOMI E SCARSA  
PREVENZIONE DELL'IPERTROFIA**

**PER LO SVILUPPO DI FARMACI EZIOLOGICI E  
PATOGENETICI OCCORRE COMPRENDERE  
MEGLIO IL MECCANISMO COINVOLTO  
NELL'INSORGENZA DEI DANNI AL MIOCARDIO.**

# FARMACI FIBRINOLITICI

I<sup>a</sup> generazione  
Streptochinasi

II<sup>a</sup> generazione  
(Urokinasi)  
Alteplase

III<sup>a</sup> generazione  
Retepase, Tenecteplase  
(Lanoteplase)

Altri:  
Staphylokinase

# STREPTOCHINASI (Streptase)

## Caratteristiche generali

È una proteina di 47 kDa prodotta dallo streptococco  $\beta$ -emolitico. Non possiede attività enzimatica intrinseca, ma, in seguito a formazione di un complesso stabile con il plasminogeno, subisce una variazione conformazionale che espone il sito attivo. La reazione catalitica comporta la scissione del plasminogeno a livello dell'arginina 560 con formazione di plasmina. Essendo prodotta dai batteri, è poco costosa.

## Proprietà farmacodinamiche

L'azione della streptochinasi è fibrina-indipendente (può scindere il plasminogeno anche in assenza di fibrina) e pertanto può indurre lisi sistemica.

Può indurre facilmente la produzione di anticorpi neutralizzanti da parte del paziente e pertanto sono necessari dei dosaggi elevati per superare tale inattivazione.

## Proprietà farmacocinetiche

Il  $t_{1/2}$  è di 40-80 minuti.

**Anistreplase:** è un profarmaco costituito dal complesso streptochinasi/plasminogeno, con un'acilazione livello della lys del sito catalitico. La lys viene deacilata in vivo. Non offre vantaggi rispetto alla fibrinolisi sistemica.

# u-PA o Urochinasi (Abbokinase)

## Caratteristiche generali

È una serin-proteasi a doppia catena contenente 411 amino acidi e dotata di attività enzimatica intrinseca. Viene prodotta a partire da cellule umane di rene e pertanto è molto costosa. Al momento la sua produzione è stata sospesa

a causa di problemi di manifatturazione.

## Proprietà farmacodinamiche

Come la streptochinasi, non è specifica per la fibrina e la sua somministrazione può indurre lisi sistemica. Viene somministrata come bolo di carico i.v seguito da infusione continua per periodi variabili.

## Proprietà farmacocinetiche

Il  $t_{1/2}$  è di 15-20 minuti e viene metabolizzata a livello epatico.

**Saruplase (prourokinase or single-chain urokinase):**  
la sua attività risulta aumentata e  
rispetto all'urochinasi ha maggiore affinità verso la fibrina.

# ALTEPLASE (t-PA)



**Table 1** Alteplase: structure of the molecule and function of its components

Component	Function
Fibronectin finger	Binding to fibrin
Epidermal growth factor domain	Elimination by hepatocytes
Kringle 1	Elimination by liver endothelial cells
Kringle 2	Stimulation of protease by fibrin
Protease domain	Splitting of plasminogen Inhibition by PAI-1
Carbohydrate side chain	Elimination from plasma

Retenase, tenecteplase, and lanoteplase are derivatives of alteplase, components of which have been deleted or changed.  
PAI-1, plasminogen activator inhibitor type 1.

**Caratteristiche generali:**

**E' identico al t-PA nativo  
a singola catena.**

# Alteplase

## Proprietà farmacodinamiche

E' una serin-proteasi a singola catena di 527 amino acidi.

In assenza di fibrina è un debole attivatore del plasminogeno.

In presenza di fibrina, il suo cofattore, l'attività aumenta di 600-1000 volte.

Il legame alla fibrina si realizza attraverso residui di lisina presenti nel " fibronectin domain".

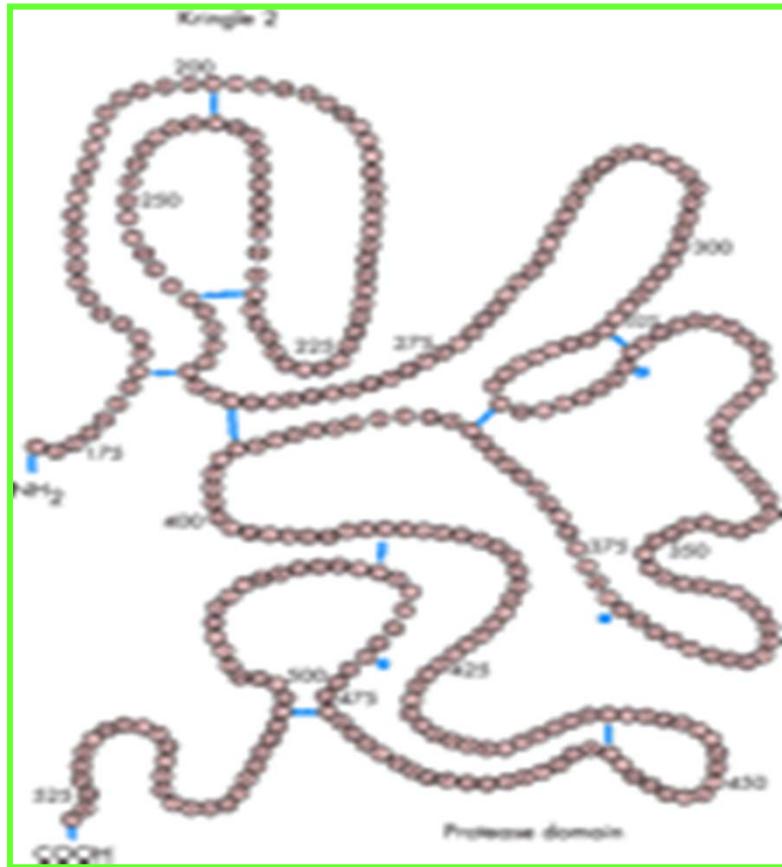
## Proprietà farmacocinetiche

Il  $t_{1/2}$  è di 4-8 minuti. Viene somministrata come bolo di carico e.v.

seguito da infusione continua

per 90 minuti. Viene metabolizzato principalmente a livello epatico. Utilizzato per il trattamento dell'infarto del miocardio acuto.

# RETEPLASE (r-PA)



**Table 1** Alteplase: structure of the molecule and function of its components

Component	Function
Fibronectin finger	Binding to fibrin
Epidermal growth factor domain	Elimination by hepatocytes
Kringle 1	Elimination by liver endothelial cells
Kringle 2	Stimulation of protease by fibrin
Protease domain	Splitting of plasminogen
	Inhibition by PAI-1
Carbohydrate side chain	Elimination from plasma

Reteplase, tenecteplase, and lanoteplase are derivatives of alteplase, components of which have been deleted or changed.  
PAI-1, plasminogen activator inhibitor type 1.

## Caratteristiche generali:

E' un mutante delezionale del t-PA nativo. E' costituito da 355 a.a. e contiene solo i domini Kringle 2 e proteasico.

E' prodotto nell'E. coli e pertanto è espresso sotto forma non glicosilata.  
E' molto meno costoso dell'alteplase.

# RETEPLASE (r-PA)

## Proprietà farmacodinamiche

Rispetto all'alteplase, la sua attività non è specifica per la fibrina, nonostante la presenza del Kringle 2 domain. Ciò suggerisce che il fibronectin domain è molto più importante del Kringle 2 domain per la stimolazione dell'attività proteasica in presenza di fibrina.

## Proprietà farmacocinetiche

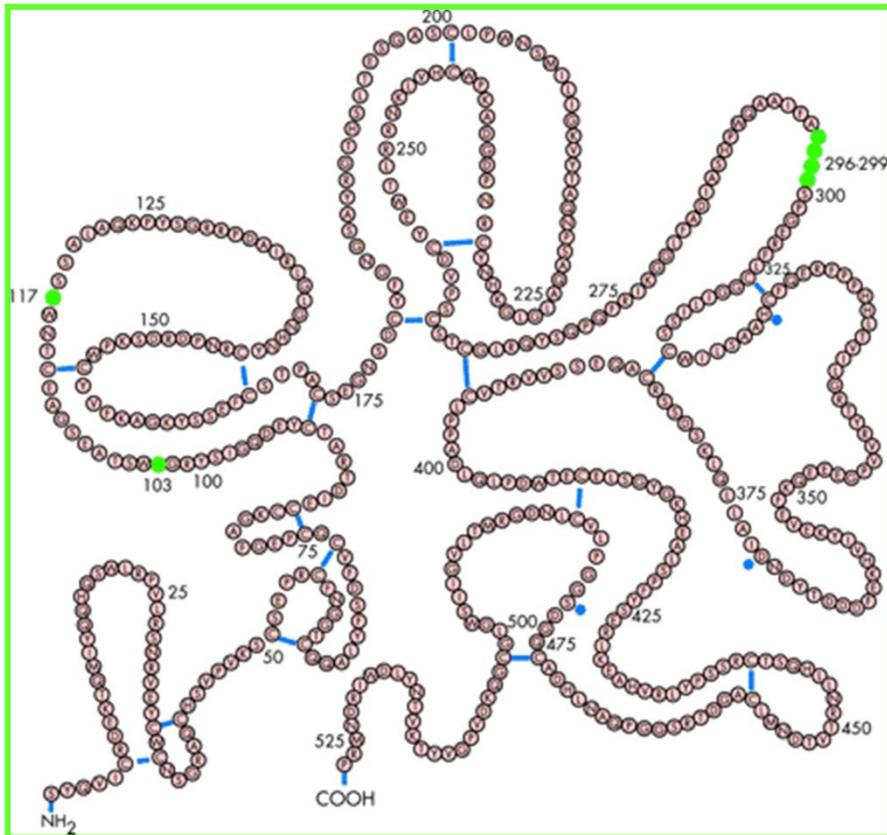
Il  $t_{1/2}$  è circa 15 minuti, significativamente superiore all'alteplase. L'aumento del  $t_{1/2}$  dipende da:

- 1) Eliminazione del dominio EGF domain
- 2) Eliminazione del Kringle 1 domain
- 3) Mancanza della glicosilazione

L'aumento del  $t_{1/2}$  permette una somministrazione più semplice:

due boli per via e.v. a distanza di 30 min  
(un bolo non è sufficiente).

# TENECTEPLASE (TNK-tPA)



**Table 1** Alteplase: structure of the molecule and function of its components

Component	Function
Fibronectin finger	Binding to fibrin
Epidermal growth factor domain	Elimination by hepatocytes
Kringle 1	Elimination by liver endothelial cells
Kringle 2	Stimulation of protease by fibrin
Protease domain	Splitting of plasminogen
Carbohydrate side chain	Inhibition by PAI-1
	Elimination from plasma

Retenase, tenecteplase, and lanoteplase are derivatives of alteplase, components of which have been deleted or changed.  
PAI-1, plasminogen activator inhibitor type 1.

## Caratteristiche generali:

E' un mutante che, rispetto al t-PA nativo, contiene 3 sostituzioni:  
 103- Asn al posto di Thr (T), con la creazione di un nuovo sito di glicosilazione  
 117- Gln al posto di Asn (N), con eliminazione del sito che facilita l'escrezione epatica  
 296-299- 4xAla al posto di Lys (K)-His-Arg-Arg, con riduzione di 80 volte dell'inibizione da parte di PAI-1.  
 E' espressa da cellule CHO ed è quindi glicosilata.

# TENECTEPLASE (TNK-tPA)

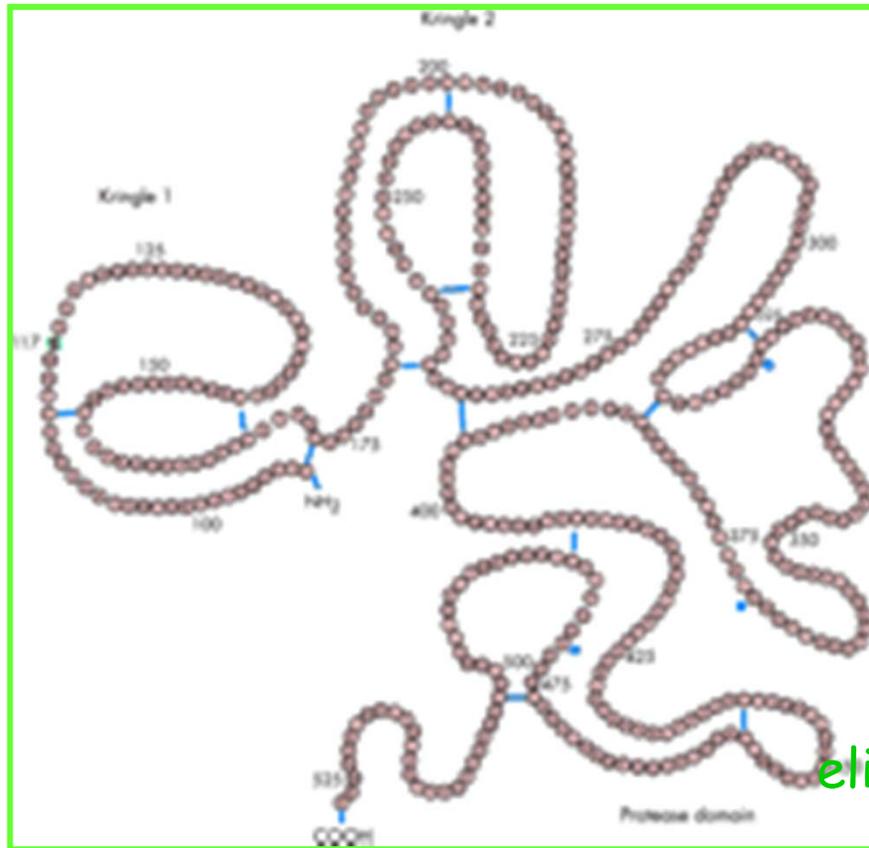
## Proprietà farmacodinamiche

La selettività per la fibrina è paragonabile a quella manifestata dall'alteplase.  
Nell'uomo è efficace come l'alteplase.

## Proprietà farmacocinetiche

Il  $t_{1/2}$  è di circa 20 minuti.  
E' eliminato principalmente per via epatica.  
Il suo  $t_{1/2}$  permette la somministrazione di un singolo bolo e.v.

# (LANOTEPLASE) (n-PA)



**Table 1** Alteplase: structure of the molecule and function of its components

Component	Function
Fibronectin finger	Binding to fibrin
Epidermal growth factor domain	Elimination by hepatocytes
Kringle 1	Elimination by liver endothelial cells
Kringle 2	Stimulation of protease by fibrin
Protease domain	Splitting of plasminogen
Carbohydrate side chain	Inhibition by PAI-1
	Elimination from plasma

Retepase, tenecteplase, and lanoteplase are derivatives of alteplase, components of which have been deleted or changed.  
PAI-1, plasminogen activator inhibitor type 1.

## Caratteristiche generali:

E' un mutante delezionale di t-PA che possiede inoltre una mutazione addizionale 117 (Gln al posto di Asn, con eliminazione della glicosilazione responsabile dell'eliminazione epatica).

I domini mancanti sono il "fibronectin" e l'EGF.

E' espresso in cellule CHO ed è pertanto glicosilato.

# LANOTEPLASE (n-PA)

## Proprietà farmacologiche

Il  $t_{1/2}$  è di 23 minuti ed è pertanto somministrabile come singolo bolo.

Studi clinici hanno dimostrato che l'efficacia del lanoteplase è simile a quella dell'alteplase, ma l'incidenza di eventi emorragici (il principale effetto collaterale dei trombolitici) è di gran lunga superiore a quella indotta dall'alteplase.

Per tale motivo non è stata approvata la commercializzazione del lanoteplase.

## I PA a confronto: i risultati degli studi clinici

### GUSTO-III (1997):

Studio su larga scala nell'infarto acuto del miocardio (15000 pazienti). Risultati simili in termini di efficacia per RETEPLASE e ALTEPLASE.

Tuttavia, le complicazioni emorragiche sembrano ridotte nel gruppo del t-PA rispetto a r-PA.

### ASSENT-II (1999):

E' stato il primo studio su larga scala (17000 pazienti) disegnato in modo da ottenere risultati statisticamente significativi dal confronto di TNK-t-PA Vs t-PA.

Lo studio ha dimostrato l'equivalenza dei due farmaci (ma la somministrazione e' molto diversa!).

### ATLANTIS (1999):

Il t-PA risulta inefficace se somministrato dopo 3 ore dai sintomi (il problema della stretta finestra terapeutica).

# I PA a confronto: il significato degli studi clinici

Specificità per la fibrina:

Per più di 10 anni, la specificità per la fibrina dell'alteplase è stata considerata una caratteristica importante del farmaco.

Si pensava che sia il fibronectin domain che il Kringle 1 contribuissero a tale specificità. In realtà, la mancanza sia del fibronectin domain che del Kringle 1 non modifica l'efficacia del reteplase.

D'altro canto, le modifiche mutazionali del tenecteplase che portano ad un aumento della specificità della fibrina non determinano un aumento dell'efficacia.

L'ingegnerizzazione del t-PA non ha portato pertanto a dei miglioramenti (o peggioramenti) nel senso di beneficio clinico, ma ha portato a dei grandi miglioramenti nell'ambito della modalità di somministrazione.

Inoltre, i dati clinici suggeriscono che la specificità della fibrina potrebbe invece essere rilevante ai fini di un maggior controllo delle complicazioni emorragiche.

# STAPHYLOKINASE (Sak)

## Caratteristiche generali

E' un PA prodotto da *S. aureus*. Può essere espresso in *E. coli*.

### Proprietà farmacodinamiche

E' altamente selettivo per la fibrina  
(a differenza del reteplase,  
anch'esso prodotto nell'*E.coli*).

### Proprietà farmacocinetiche

Il  $t_{1/2}$  è di pochi minuti come l'alteplase.

PEG-Sak (PEGylated staphylokinase):  
forma pegilata del Sak. Pegilazione nei  
residui di cisteina e non di lisina, a causa dell'importanza dei residui di  
lisina  
nell'attività biologica della molecola.  
Il  $t_{1/2}$  è di 15 minuti, e la selettività per la fibrina è mantenuta

## GLI AGONISTI DELLA GLICOPROTEINA IIb/IIIa

La glicoproteina IIb/IIIa è una integrina espressa sulla superficie delle piastrine sotto forma di dimero. Ha la funzione di recettore per il fibrinogeno e per il fattore di Willebrand e promuove l'aggregazione piastrinica. L'attivazione con agonisti quali trombina, collagene e TXA<sub>2</sub> smaschera i siti di legame per il fibrinogeno e il fattore di Willebrand.

Gli antagonisti GP IIb/IIIa impediscono il legame del fibrinogeno e l'aggregazione piastrinica.

### **ABCIXIMAB:**

frammento Fab di un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro GP IIb/IIIa. Lega anche il recettore per la vitronectina. L'anticorpo non legato viene eliminato dall'organismo con un t<sub>1/2</sub> di 30 minuti, ma quello legato rimane funzionale per 18-24 ore. Il principale effetto collaterale è l'emorragia.

Studi preliminari indicano che l'associazione tra reteplase e abciximab, anche se usati a dosi ridotte rispetto alla somministrazione dei singoli farmaci, non riduce l'incidenza di emorragie.

Un'altra possibilità di associazione...

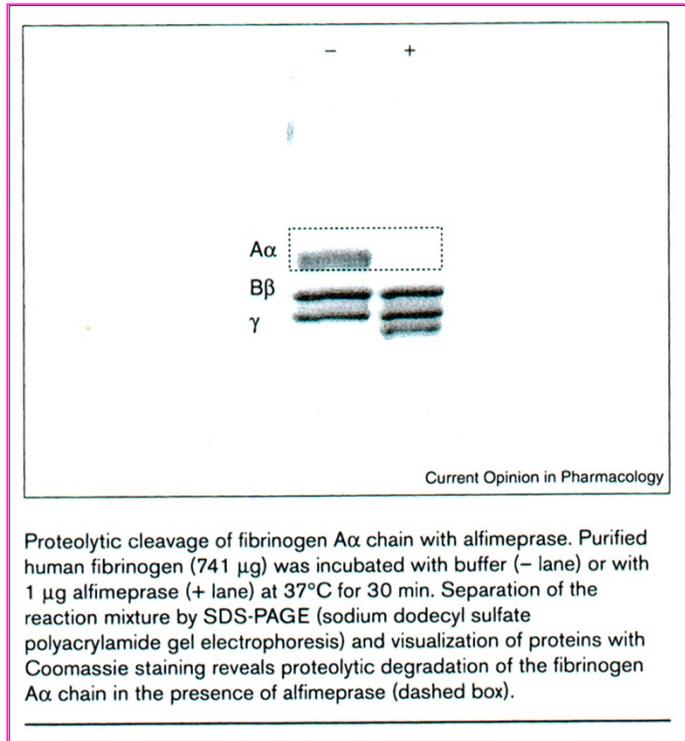
ALTEPLASE + ETANERCEPT

(RIDUZIONE FORMAZIONE DI  
TROMBI

+

RIDUZIONE RIMODELLAMENTO A  
SEGUITO DI ATTACCO ISCHEMICO  
DOVUTO A TNF- $\alpha$ )

# Un fibrinolitico ad azione diretta: ALFIMEPRASE



## Caratteristiche generali:

È una forma troncata della fibrolasi, una zinco metalloproteinasi isolabile dal veleno di un serpente. Ha un'azione proteolitica diretta non sulla fibrina ma sulla catena A $\alpha$  del suo precursore, il fibrinogeno.

# ALFIMEPRASE

## Proprietà farmacologiche:

E' un trombolitico ad azione diretta.

Nella trombolisi è circa 6 volte piu' rapido dei PA.

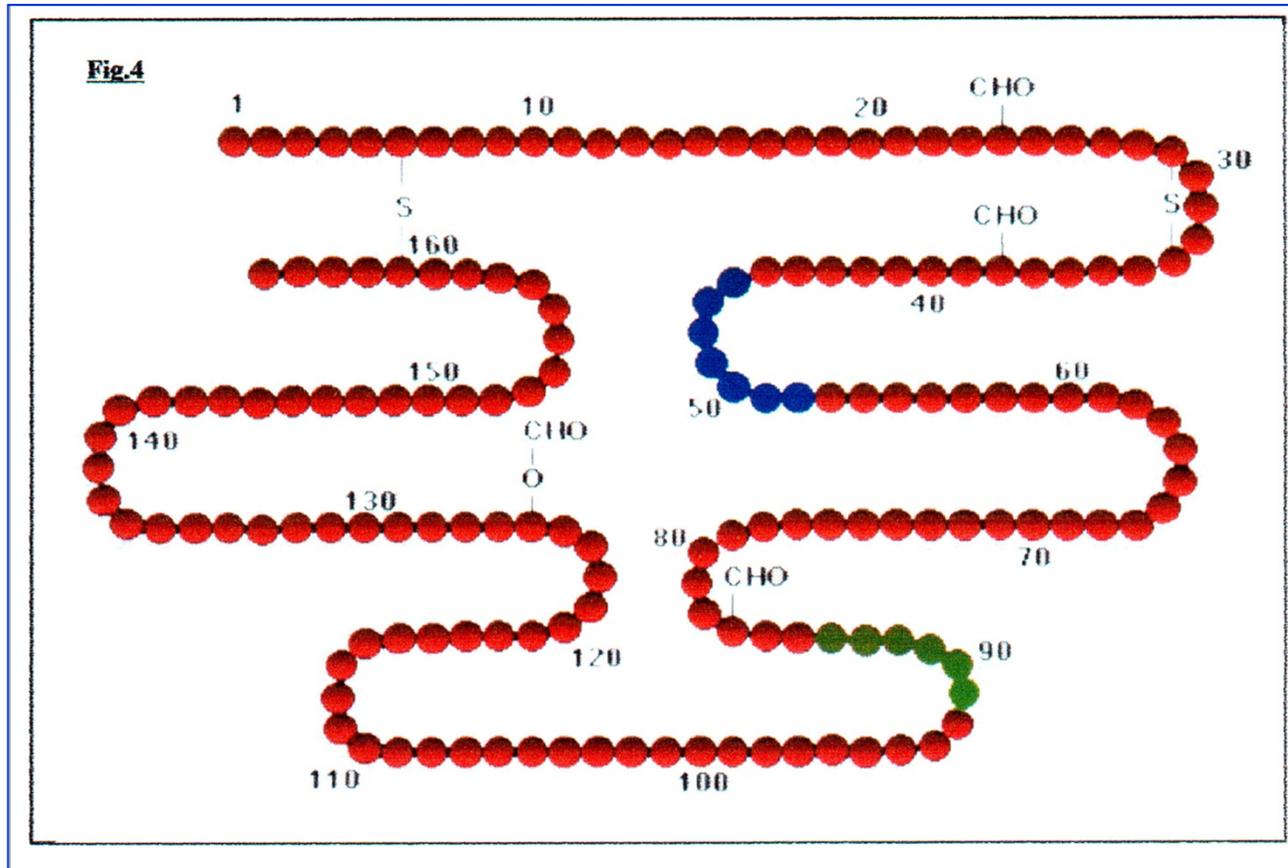
In vivo viene legato e neutralizzato dalla proteina plasmatica  $\alpha$ 2-macroglobulina.

Tale interazione riduce (almeno nell'animale) significativamente il rischio di complicazioni emorragiche.

Ancora non approvato per uso clinico.

# BIOFARMACI EMATOPOIETICI

# ERITROPOIETINA (hEPO)

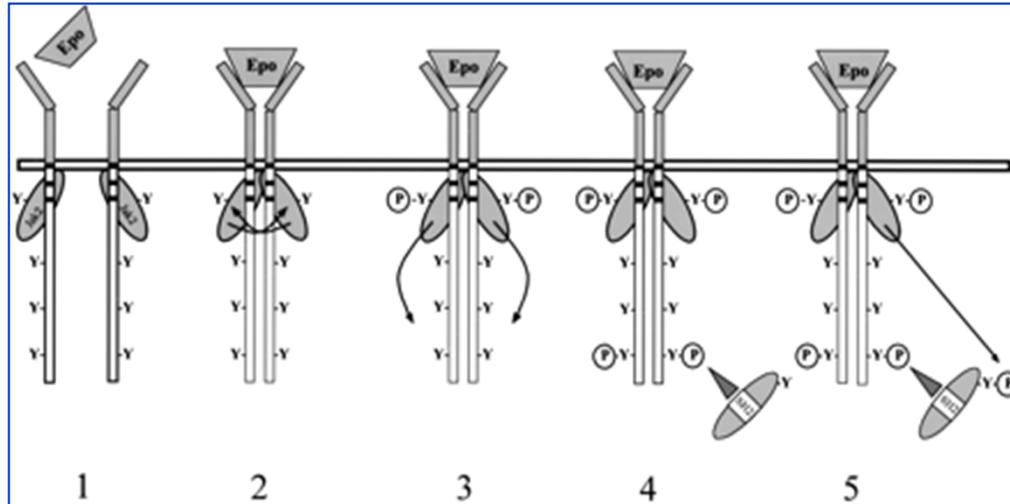


E' costituita da una  
singola  
catena di 165 a.a. con  
tre siti di N-  
glicosilazione  
nelle posizioni Asn24,  
Asn38, Asn83 e un sito  
di  
O-glicosilazione in  
Ser126.

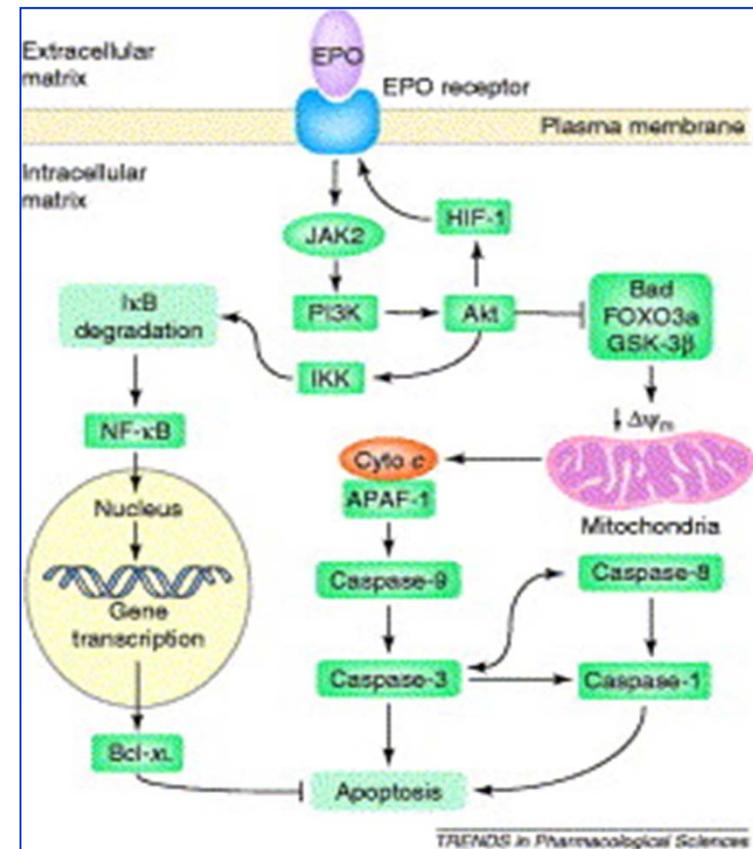
La rimozione dei glicani  
ne annulla l'attività  
biologica.

PM = 34 kDa

# Il recettore per EPO



1. Il primo step nell'attivazione di EPOR è la dimerizzazione
2. Le Jak2 preassociate sono in stretto contatto e si transfosforilano
- 3-4. Fosforilazione dei residui di tyr di EPOR
5. Legame di proteine con domini SH2



**Meccanismo di protezione neuronale e vascolare a livello del SNC**

# Le eritropoietine ricombinanti (rhEPO)

Tipo	Nome commerciale	Cellula produttrice
Epoetin alpha	Epogen Procrit Eprex Espo	CHO
Epoetin beta	Epogin Recormon Neorecormon	CHO
Epoetin omega	Non in commercio	BHK

*CHO, chinese hamster ovary cells*

*BHK, baby hamster kidney cells*

# Importanza della glicosilazione

**Table IV.** Functions of Glycoprotein Glycans

Type	Function
Physicochemical	Modify solubility, electrical charge, mass, size, and viscosity in solution Control protein folding Stabilize protein conformation Confer thermal stability and protection against proteolysis
Biological	Regulate intracellular trafficking and localization Determine circulation half-life Modify immunological properties Modulate activity Act as cell surface receptors for lectins, antibodies, toxins, and so forth Participate in cell-cell interactions

La sintesi proteica è regolata geneticamente mentre la sintesi ed attacco della parte glicidica è regolata da enzimi.

Una glicoproteina è una miscela di glicoforme, che sono cellula e specie-specifiche.

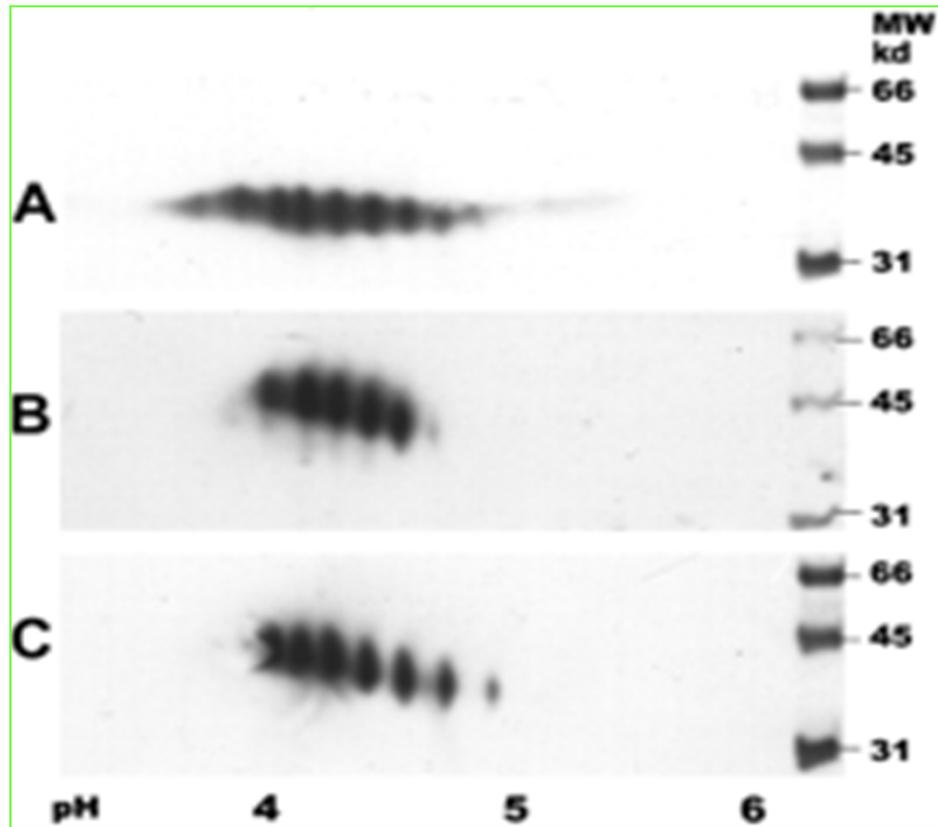
La struttura oligosaccaridica di una glicoproteina ricombinante dipende da:

1. Sistema di espressione
2. Condizioni di coltura

Cellule CHO e cellule BHK mancano di alcuni enzimi umani quali:

- sialil-a 2-6 trasferasi
- N-acetil glucosamina trasferasi
- 1-3/4 fucosil trasferasi

## Confronto elettroforetico 2-D di hEPO e alcune rhEPO

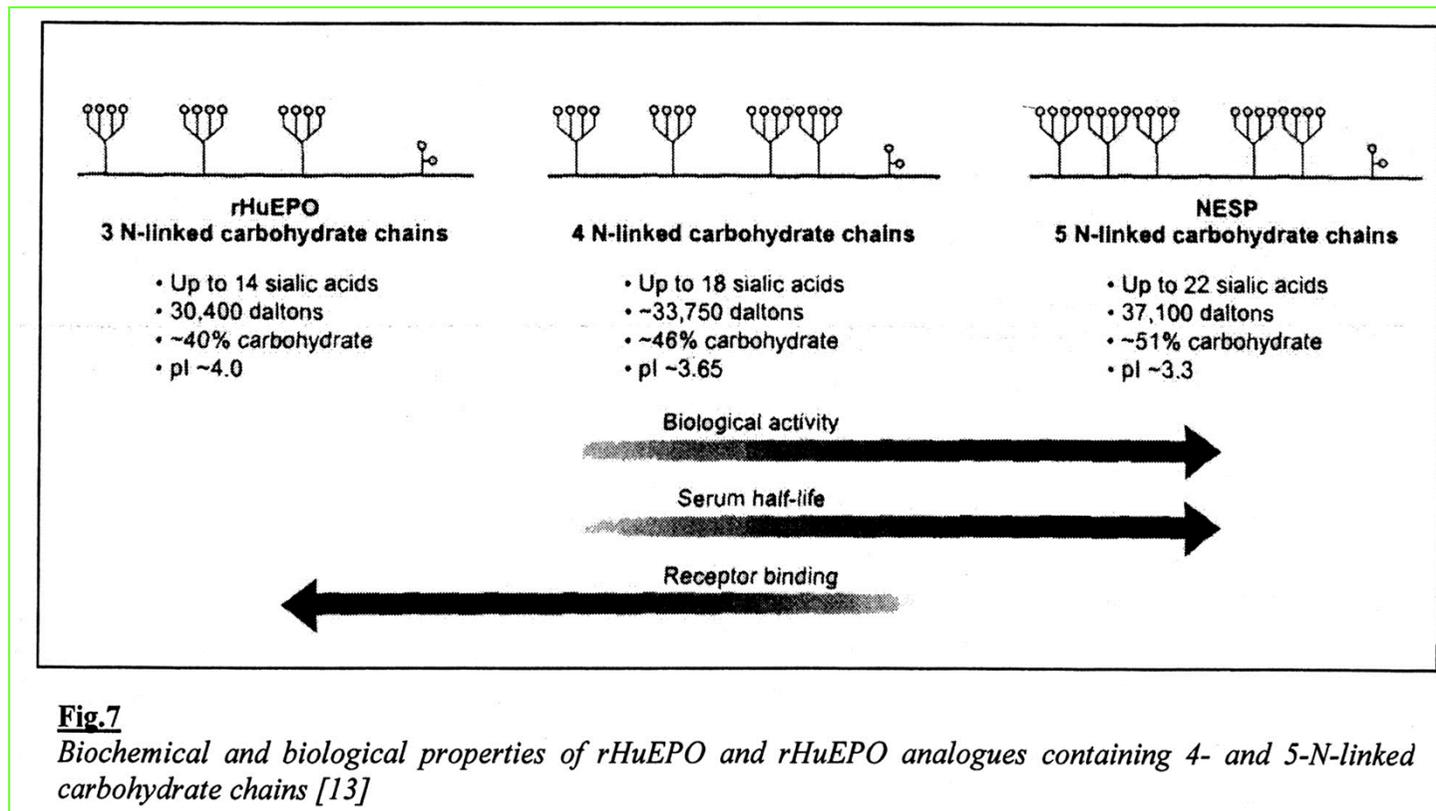


**hEPO**

**rhEPO: epoetin alpha**

**rhEPO: epoetin beta**

# Darbepoetin alpha (Nesp, Aranesp)



**NESP differisce da EPO anche nella sequenza proteica, con la conseguente possibilità di attaccare due catene addizionali di oligosaccaridi:  
Ala30Asn-His32Thr-Pro87Val-Trp88Asn-Pro90Thr**

**Gli acidi sialici sono importanti sia per la farmacodinamica che la farmacocinetica: la desialilazione in vivo comporta perdita di attività e più rapida eliminazione**

rhEPO necessita 3 somministrazioni/settimana

NESP può essere somministrata anche ogni 10-15 giorni

Anche se NESP è piu' costosa di rhEPO, la terapia con NESP nel complesso è meno costosa

Dal 1998, anno di introduzione in Europa di diversi eccipienti per Eprex (polisorbato 80 + glicina invece di HSA), sono aumentati significativamente i casi di PRCA:

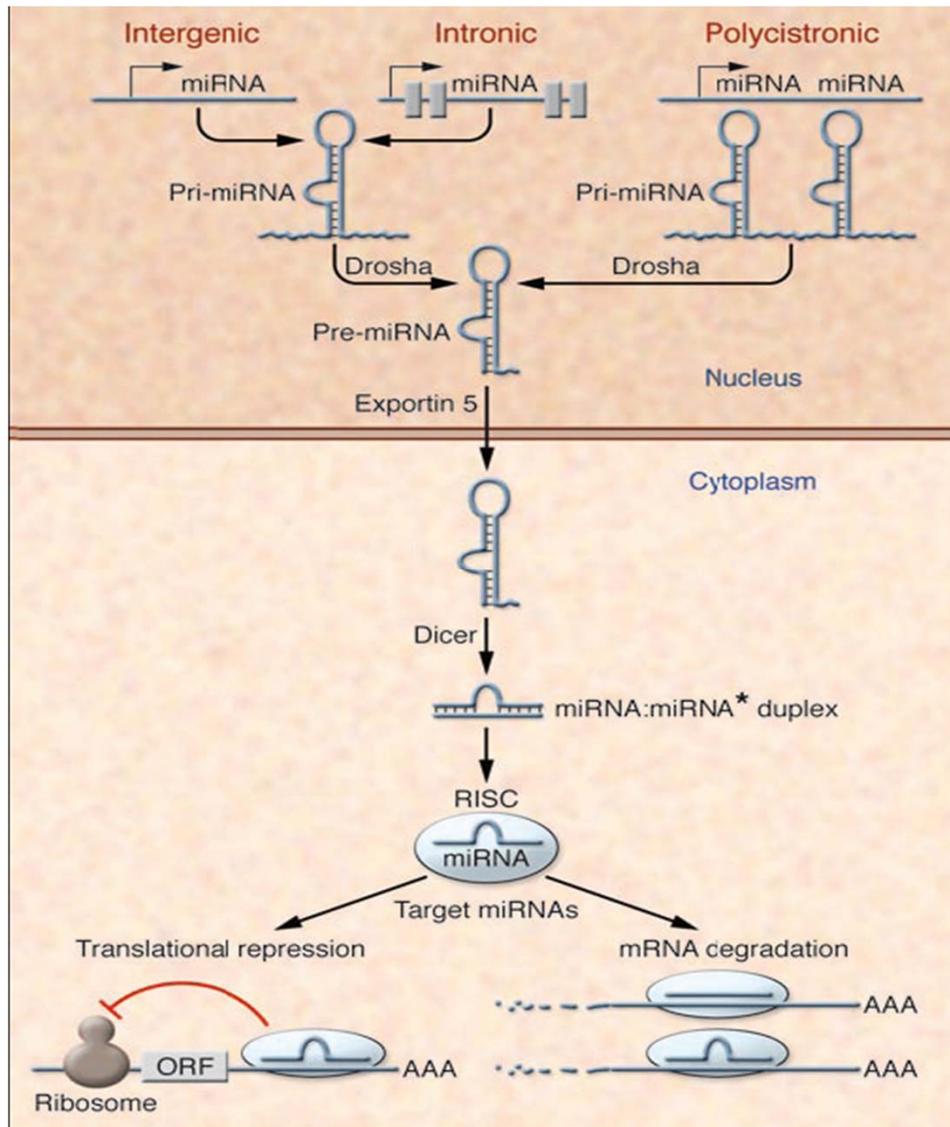
*Table 1. Patient exposure and incidence of Ab<sup>+</sup> PRCA for each erythropoietin product, formulation, and route of administration<sup>a</sup>*

Product	Formulation	Route of Administration	Number of Ab <sup>+</sup> PRCA Cases <sup>b</sup>	Exposure ( $\times 10^3$ Patient-Years)	Incidence per $10^5$ Patient-Years	Upper Calculated Limit per $10^5$ Patient-Years <sup>c</sup>
Epogen	HSA-containing	Intravenous	2	910.0	0.2	0.8
(epoetin $\alpha$ )	HSA-containing	Subcutaneous	1	290	0.4	1.9
Procrit	HSA-containing	Intravenous	0	0	0	—
(epoetin $\alpha$ )	HSA-containing	Subcutaneous	2	276.025	0.7	2.6
Eprex	HSA-containing	Intravenous	0	101.525	0	3.6
(epoetin $\alpha$ )	HSA-containing	Subcutaneous	4	184.475	2.2	5.6
	HSA-free	Intravenous	0	294.423	0	1.3
	HSA-free	Subcutaneous	155	575.577	26.9	31.5
NeoRecormon	HSA-free	Intravenous	0	159.158	0	2.3
(epoetin $\beta$ )	HSA-free	Subcutaneous	8	503.999	1.6	3.1
Aranesp	HSA-containing	Intravenous	0	5.0	0	73.8
(darbepoetin $\alpha$ )	HSA-containing	Subcutaneous	0	23.0	0	16.0
	HSA-free	Intravenous	0	22.0	0	16.8
	HSA-free	Subcutaneous	0	32.0	0	11.5

<sup>a</sup> Ab<sup>+</sup> PRCA, antibody-positive pure red cell aplasia; HSA, human serum albumin. Data cover the period from January 1998 to March 2003, except NeoRecormon data, which cover from January 1998 to June 2003.

<sup>b</sup> Includes only cases with exposure to a single erythropoietin product and for which route of administration and date of loss of efficacy are known.

<sup>c</sup> Based on upper confidence limit of the 95% confidence interval of the calculated incidence.



## micro-RNA

(REGOLAZIONE ESPRESSIONE GENICA)

miRNA DETERMINANO ATTIVAZIONE DEI GENI CHE CONDUCONO ALL'IPERTROFIA DEL MIOCARDIO.

PER INTERFERIRE CON I micro-RNA SI UTILIZZANO OLIGONUCLEOTIDI SINTETICI COMPLEMENTARI AI SINGOLI mi-RNA.

SVILUPPO DI NUOVE STRATEGIE TERAPEUTICHE A SEGUITO DI COMPrensIONE DELLE SEQUENZE DI mi-RNA COINVOLTE NELL'IPERTROFIA MIOCARDICA.

## In vivo cardiac phenotypes due to changes in miRNA expression

---

<b>miRNA</b>	<b>System</b>	<b>Phenotype</b>	<b>Postulated target(s)</b>
miR-1	Transgenic overexpression	Decrease in cardiomyocyte proliferation	Hand2
miR-195	Transgenic overexpression	Pathological growth and heart failure	Unknown
miR-208	Knockout	Inhibition of stress-induced remodeling and $\beta$ MHC upregulation	THRAP1
miR-208	Transgenic overexpression	$\beta$ MHC upregulation	THRAP1
miR-1	Knockout	Ventricular septal defect, disturbed electrical conductance, hyperplasia due to increased cell division	Hand2, Irx5, KCND2
miR-1	Injection (i.v.) of AMO for knockdown/overexpression	Arrhythmogenesis	Kcnj2, GJA1
miR-133	Antagomir delivery for knockdown through osmotic pump	Sustained cardiac hypertrophy	RhoA, Cdc-42, Nelf-A/WHE

---

AMO, anti-miRNA antisense oligonucleotide; antagomir, antisense RNA oligonucleotide.

# ANTAGOMIR

(anti-mIR-21)

IN STUDI  
PRECLINICI QUESTO  
mi-RNA BLOCCA  
LO SVILUPPO DI  
FIBROSI E  
L'IPERTROFIA DEI  
CARDIOMIOCITI.