Novità dalla ricerca sulla Malattia di Huntington In un linguaggio semplice. Scritto da ricercatori. Per la comunità mondiale MH.

Studi clinici di sicurezza aggiungono una tassello cruciale al puzzle del silenziamento genico

Tre sperimentazioni di farmaci per silenziare il gene MH in scimmie li hanno dimostrati sicuri. Presto studi sull'uom

Di Dr Ed Wild su 11 Novembre 2012
A cura di Dr Jeff Carroll; Tradotto da Panel Traduttori Volontari di AICH-Roma ONLUS
Articolo pubblicato per la prima volta 14 Novembre 2011

Farmaci per il silenziamento genico mirano a rallentare o a prevenire la malattia di Huntington dicendo alle cellule di non produrre la proteina dannosa. Per la prima volta, uno studio ha dimostrato che il silenziamento genico raggiunge il suo obiettivo ed è innocuo per il complesso cervello di scimmie rhesus.

Silenziamento genico - breve sintesi

Se chiedete ai ricercatori che lavorano sulla malattia di Huntington quale pensano sia il trattamento più promettente che si sta sviluppando, con buona probabilità vi risponderanno il ‘silenziamento genico’. Il nostro articolo su HDBuzz ‘Silenziamento genico: la storia fino ad ora’ vi darà tutte le informazioni sul silenziamento genico - ma prima un veloce riepilogo.

Ciascuna cellula nel vostro corpo contiene due copie del gene MH ereditate rispettivamente da ciascun genitore. La malattia di Huntington è sempre causata dallo stesso ‘errore di trascrizione’ in una delle due copie del gene MH.

Le proteine sono degli apparati chimici che fanno il lavoro più importante nelle cellule e i geni sono delle ricette che dicono alle cellule come fare le proteine.

Una delle scimmie di Davidson prende un dolce nel corso di un delicato test sulla coordinazione motoria. Il collare sulla scimmia registra tutti i suoi movimenti. Immagine di: Nature Publishing Group

Il gene anomalo della MH dice alle cellule di produrre una proteina anomala che chiamiamo ‘huntingtina mutata’. E' la proteina huntingtina mutata che danneggia le cellule portando ai sintomi della malattia di Huntington.

Se una casa è allagata a causa di perdite nel bagno, la soluzione ovvia è di interrompe il flusso d'acqua. Questo è quello che il la **terapia del silenziamento genico** intende fare con la malattia di Huntington - dice alle cellule di interrompere la produzione della proteina dannosa.

I nostri geni sono fatti di DNA e quando una cellula produce una proteina, di fatto produce una copia di lavoro del DNA attraverso una copia chimica chiamata RNA. L'RNA può essere immaginato come una copia di lavoro del DNA ovvero una ‘molecola messaggera’.

Il silenziamento genico avviene attraverso dei farmaci speciali che attaccandosi alle molecole MH messaggere fanno si che queste vengano eliminate dalle altre cellule piuttosto che essere utilizzate per costruire proteine. Il risultato è che viene prodottoun quantitativo minore di proteina.

Cosa ha fatto il silenziamento genico fino ad ora?

E' stato già dimostrato che il silenziamento genico può rallentare il progredire della malattia di Huntington in ratti e topi MH, migliorando sia i sintomi che il danno cerebrali anche dopo l'inizio della malattia. E' ormai

evidente che una piccola riduzione del livello di huntingtina produce un considerevole miglioramento.

Il silenziamento genico ha fino ad ora superato ogni ostacolo. Siamo quindi prossimi a testare i farmaci per il silenziamento genico della MH su esseri umani. Un interrogativo fondamentale che rimane è se l'utilizzo di questi farmaci è sicuro..

Valutare la sicurezza di un farmaco

Per le persone malate affette da MH la tentazione sarebbe di urlare ‘ Dateci i farmaci !’ perché sentono che qualsiasi effetto collaterale dei farmaci sabebbe preferibile ad una vita con la MH o a rischio.

Ma nella realtà, nessun farmaco può essere approvato per l'uso su pazienti umani se la sua sicurezza non è dimostrata. La MH è una malattia che progredisce molto lentamente e potrebbe essere necessario assumere trattamenti farmacologici per molti anni. I nuovi farmaci potrebbero avere degli effetti collaterali perfino peggiori dei sintomi della MH e, nel peggiore dei casi, potrebbero anche accelerare il decorso della malattia.

E' quindi realmente importante stabilire se un farmaco è sicuro prima di iniziare delle sperimentazioni cliniche sui pazienti.

Perché test sulle scimmie?

In confronto al cervello umano, ratti e topi hanno un cervello molto più piccolo e meno articolato. Inoltre, i farmaci per il silenziamento genico non passano semplicemente dal sangue al cervello e devono quindi essere quindi iniettati direttamente al cervello o nel liquido circostante. Questo problema di somministrazione è attualmente allo studio anche se non è detto che verrà risolto in tempi rapidi. Tuttavia queste procedure di tipo invasivo sono il prezzo che siamo molto volentieri disposti a pagare per spegnere il gene della MH.

Il silenziamento genico è un approccio innovativo e potente. E' quindi essenziale che sia testato su cervelli più grandi e complessi per verificare la sicurezza del farmaco e delle tecniche chirurgiche per somministrarlo.

Un team di ricercatori guidato dalla Dott.ssa Beverly Davidson della University of Iowa e Jodi McBride della Oregon Health and Science University, è uno dei vari gruppi che sta lavorando sui farmaci per il silenziamento genico della MH. Il successo ottenuto dai loro farmaci su roditori ha portato al passo successivo costituito da testarlo sui cervelli più avanzati dei primati, per l'esattezza di scimmie rhesus.

I risultati della loro ricerca - i primi pubblicati a proposito di test di sicurezza del silenziamento genico nella MH su un primate- sono stati appena annunciati sulla rivista Molecular Therapy.

> « Gli animali trattati con i farmaci non hanno mostrato peggioramenti nei test sui movimenti durante le sei settimane di osservazione. »

I primati sono utilizzati nella ricerca medica solamente quando non ci sono altre alternative e il loro uso è severamente regolamentato in modo che il numero più piccolo possibile di animali venga impiegato e che questi siano trattati nel modo più umano possibile.

Il farmaco

I farmaci per il silenziamento genico hanno fondamentalmente due ‘sapori’: -farmaci di tipo RNA interferenza (RNAi), che da un punto di vista chimico assomigliano molto alla molecola messaggera, e farmaci oligonucleotidi antisenso (ASO), che sono invece meno simili ma che possono diffondersi maggiormente all'interno del cervello. Questi sapori sono contemporaneamente studiati da diversi gruppi di ricerca sparsi per il mondo.

Un'altra scelta che i ricercatori devono fare quando progettano un farmaco per il silenziamento genico è se mirare a tutte le molecole messaggere della huntingtina o solamente quella della proteina mutata. Colpire quelle della proteina mutante sarebbe più sicuro ma è anche più difficile. Al momento non sappiamo ancora quale delle due opzioni sia la migliore, per cui si lavora su entrambe.

Ognuna delle due copie del gene huntingtina nelle nostre cellule - una dalla mamma, l'altra dal papà - è chiamata un ‘allele’. Farmaci in gradi di mirare solamente alle cellule messaggere della huntingtina mutata sono chiamate ‘allele-specifici’, mentre quelli che mirano a tutte le cellule messaggere della huntingtina sono ‘allele-nonspecifici’.

Il farmaco per il silenziamento genico di Davidson è un **RNAi** di tipo **allele-nonspecifico**.

Lo studio clinico

Essendo il farmaco di tipo RNAi , esso deve essere iniettato direttamente dentro il cervello. Il gruppo di Davidson ha scelto un bersaglio chiamato putamen. Il putamen è una struttura profonda del cervello cruciale per il controllo dei movimenti che sin dall'inizio è coinvolta nel corso della malattia di Huntington.

Per aiutare il farmaco a diffondersi maggiormente, il farmaco è stato impacchettato dentro un virus disattivato chiamato AAV.

L'obiettivo di questa sperimentazione non era di dimostrare se il farmaco è in grado di rallentare la MH, ma di valutare la sua sicurezza. Per questo motivo, gli animali usati in questo studio non avevano il gene anomalo MH - ma avevano due copie normali del gene.

Le iniezioni sono state fatte a dodici scimmie rhesus - a quattro è stato iniettato il virus con il farmaco, a quattro è stato iniettato il virus AAV contenente un farmaco inerte, a quattro è stata iniettata della soluzione

salina. Sei iniezioni allo stesso tempo sono state fatte a ciascuna scimmia- tre dentro il putamen sinistro e tre nel destro.

Prima delle iniezioni, le abilità motorie fini delle scimmie sono state valutate vedendo quanto velocemente riuscivano a rimuovere un dolce da una bacchetta di metallo. Collari sensibili ai movimenti sono stati utilizzati per misurare quanto le scimmie si spostavano ogni giorno. Un esame neurologico simile a quello utilizzato per i pazienti con MH è stato ideato per rilevare ogni minimo problema nei movimenti delle scimmie. Da notare che i ricercatori che eseguivano le verifiche non sapevano a qualespecifico trattamento erano state sottoposte le scimmie.

Il farmaco colpisce il suo obiettivo

Sei settimane dopo le iniezioni, il cervello delle scimmie è stato esaminato al microscopio. I risultati erano buoni- negli animali trattati le zone del cervello prossime a dove erano state effettuate le iniezioni avevano la metà delle molecole messaggere della huntingtina rispetto alle scimmie non tratte con il farmaco. C'erano inoltre dei segni che il farmaco si era diffuso dai neuroni del putamen fino a quelli delle zone circostanti.

Il farmaco era sicuro

Comprensibilmente, tutte le scimmie erano meno attive nelle settimane successive all'intervento, ma gli animali che avevano ricevuto il farmaco attivo non erano peggio degli altri e si sono ripresi abbastanza velocemente. Gli animali trattati con il farmaco non si sono comportati in maniera peggiore degli altri nei test di abilità motoria durante le sei settimane di osservazione indicando così che il farmaco era sicuro. Inoltre non c'erano segni di infiammazioni o danno aggiuntivo ai neuroni negli animali trattati.

Intelligentemente, i ricercatori hanno introdotto dei test aggiuntivi per valutare l'abilità delle scimmie a imparare nuovi movimenti- un lavoro cruciale del putamen. In confronto al dolce su un barretta, essi hanno

introdotto un prova più difficile dove le scimmie dovevano rimuovere il dolce da una barretta sagomata a forma di punto interrogativo. In maniera rassicurante, gli animali trattati con il farmaco erano capaci quanto gli altri ad apprendere questo nuovo compito.

Questo trial di sicurezza su primati, insieme agli altri due annunciati al Congresso Mondiale sulla MH, sono tasselli cruciali nel puzzle del silenziamento genico. Ci sono altre sfide davanti, ma le cose stanno procedendo bene.

C'è stato qualche inconveniente?

Sebbene lo studio sia stato un successo per quanto riguarda la sicurezza del farmaco, occorre far notare un paio di riserve. Gli animali a cui sono state fatte le iniezioni di farmaco inerte hanno avuto dei problemi con il movimento delle gambe - probabilmente un effetto diretto delle stesse iniezioni nel cervello. Ciò rinforza l'idea che non esistono piccoli interventi chirurgici quando si parla di cervello.

Sebbene il farmaco RNAi si diffonde in una zona vasta come aspettato, il volume totale del cervello interessato era ancora piccolo e il farmaco non aveva raggiunto altre zone distanti che come è noto sono anch'esse affette dalla MH come la corteccia-la superficie grinzosa del cervello. Calibrare questi trials per i cervelli umani- che sono molto più voluminosi di quelli delle scimmie- rappresenta una sfida.

In conclusione, è opportuno ribadire che questi studi non possono dirci se effettivamente il farmaco è in grado di rallentare o prevenire la MH negli umani- le scimmie usate in questi studi clinici di sicurezza avevano ognuno due copie normali del gene.

Tu aspetti molto tempo per dei test su silenziamento genico su primati …..

… e ne arrivano inaspettatamente tre insieme.

Il lavoro di Davidson è il primo sul silenziamento genico nella MD su primati pubblicati su una rivista scientifica. Ma al recente Congresso Mondiale sulla MH, altri due gruppi hanno annunciato dei loro successi in trials di silenziamento genico condotti su scimmie.

Un gruppo della Università del Kentucky, lavorando con l'azienda Medtronic produttrice di attrezzature chirurgiche, ha studiato un trattamento RNAi allele-nonspecifico per sei mesi e non ha trovato problemi evidenti per la sicurezza. Nel frattempo, Isis Pharmaceuticals in California ha annunciato che l'iniezione di un farmaco ASO nel liquido spinale -una procedura meno invasiva- ha prodotto una riduzione del 50 % del messaggio della huntingtina attraverso il cervello. Dobbiamo comunque attendere la pubblicazione prima di poter trarre delle conclusioni.

Riassumendo

Sono tempi emozionanti. Farmaci per il silenziamento genico sono stati già approvati per il trattamento di svariate altre malattie dell'uomo e un trial su pazienti del sta andando avanti da un anno sulla malattia motorneurone - una malattia neurodegenerativa come la MH.

Adesso potremmo essere nella situazione in cui studi sulle scimmie avrebbero potuto sollevare problemi ad effettuarli sugli umani, - invece tre sperimentazioni hanno dimostrato che il farmaco colpisce l'obiettivo in cervelli grandi e complessi senza controindicazioni.

Sulla base di questi successi, sono in vista studi clinici di silenziamento genico su pazienti umani. Probabilmente questi verranno effettuati su un piccolo numero di pazienti volontari. Se le cose andranno bene,

seguiranno test più corposi fino a quando non si accumulino le evidenze necessarie perchè il farmaco sia approvato.

State in guardia: ci sono molti motivi per cui potrebbe andare male e la strada da percorrere avrà le sue curve e svolte. Ma fino ad ora, le cose stanno andando bene insieme e il silenziamento genico rimane il candidato principale per trattamenti mirati a rallentare il decorso della MH.

Tradotto da Stefano Paoloni

Membro del Panel di Traduttori Volontari di AICH-Roma Onlus

Il Dr Carroll, revisore di quest'articolo, ha condotto ricerche sulla malattia di Huntington usando silenziatori ASOs e allele-specifici. Questo articolo è stato scritto senza il suo aiuto e i suoi articoli e ricerche non sono direttamente citate in quest'articolo. La sua revisione dell'articolo non ha cambiato il suo bilancio sulle tecniche differenti discusse. Per ottenere più della informazione riguarda la nostra norma di divulgazione, leggi il nostro FAQ...

Glossario

Silenziamento genico Un approccio per trattare la MH che usa molecole bersaglio per dire alle cellule di non produrre la proteina huntingtina tossica.
Proteina huntingtina Proteina prodotta dal gene della MH.
Neurodegenerativa Una malattia causata dal progressivo malfunzionamento e dalla morte delle cellule cerebrali (neuroni)
Primate Un gruppo di specie animali che include scimmie e uomini
Allele Una delle due copie di un gene
ASO Un tipo di trattamento di silenziamento genico in cui molecole appositamente progettate di DNA sono utilizzate per spegnere un gene
AAV Un virus che può esser utilizzato per veicolare i farmaci di terapia genica alle cellule. AAV sta per virus adeno-associato

RNA Sostanza chimica, simile al DNA, che produce molecole messaggere che le cellule usano come copie di lavoro dei geni quando sintetizzano proteine.

© HDBuzz 2011-2015. Il contenuto di HDBuzz è condivisivile sotto Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.
HDBuzz non è una fonte di consigli medici. Ulteriori informazioni disponibili a hdbuzz.net
Creato al 01 Ottobre 2015 — Scaricato da http://it.hdbuzz.net/058