

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

TRACK-HD evidenzia cambiamenti significativi nei portatori pre-sintomatici della mutazione HD e nei pazienti



I risultati dello studio TRACK-HD ad un anno dimostrano dei cambiamenti nei portatori pre-sintomatici e nei pazienti

Di Dr Jeff Carroll su 22 Luglio 2011

A cura di Dr Ed Wild; Tradotto da Daniela Monza

Articolo pubblicato per la prima volta 01 Novembre 2010

TRACK-HD, uno studio osservazionale condotto su soggetti portatori della mutazione HD, ha reso pubblici i dati che descrivono i cambiamenti nel corso del primo anno di studio. Questi dati mostrano che un certo numero di cambiamenti si osservano in modo consistente dopo un solo anno di osservazione dei pazienti con MH, fatto che potrebbe essere utile nella pianificazione di sperimentazioni farmacologiche. L'imaging cerebrale, in particolare, era in grado di evidenziare chiaramente i cambiamenti causati dalla mutazione HD.

Studi farmacologici ed endpoint

Tutte le persone affette da MH sperano in una sperimentazione farmacologica coronata da successo che comporti la scoperta di un trattamento efficace per la MH. Scoprire dei farmaci efficaci è difficile, ma anche il processo attraverso i quali vengono testati è complesso. Una delle maggiori difficoltà nelle sperimentazioni sulla MH è sapere cosa misurare, per decidere se il farmaco funziona o meno. E' facile immaginare che un farmaco antitumorale possa essere testato misurando la dimensione delle masse tumorali nei pazienti che assumono il farmaco rispetto a quelli che non lo assumono. La dimensione del tumore, in questo esempio, è quello che viene chiamato "endpoint" di una sperimentazione, perchè è quello che viene effettivamente misurato. Il successo o il fallimento di una sperimentazione farmacologica dipende dalle misurazioni di questi endpoint.

Testare un farmaco per la MH è un pò più complicato che nell'esempio del tumore. Ci sono dei tipici movimenti (la corea) associati alla malattia, ma non sono evidenti sino a che non si è già verificato un significativo danno al cervello. Inoltre, poichè siamo in grado di identificare le persone che svilupperanno la MH prima che abbiano dei sintomi, mediante l'esame del loro DNA, in effetti vogliamo trattare le persone con farmaci che ritardino l'esordio della MH, quando ancora le persone stanno bene, piuttosto che aspettare che i sintomi motori si manifestino. Pertanto



TRACK-HD è stato condotto in 4 centri in tutto il mondo

abbiamo bisogno di identificare quali cambiamenti si verificano precocemente e decidere quale di questi è sufficientemente sensibile per essere utilizzato come “endpoint” in una sperimentazione farmacologica.

TRACK-HD

Lo studio TRACK-HD, con centri in Canada, Francia, Olanda e Regno Unito, mira a rispondere a queste domande. I partecipanti vengono sottoposti ad una singola visita annuale per tre anni. La prima visita o visita “basale” per tutti i pazienti ha avuto luogo fra il gennaio e l'agosto del 2008. La prima visita di follow up è stata nel periodo Gennaio-Agosto 2009. Questo studio è simile al PREDICT-HD ma è stato disegnato in modo più simile ad una sperimentazione farmacologica. Il che significa che è stato ideato come più breve (3 anni) e si limita a cercare i sintomi che si modificano durante questo periodo. Dal momento che condurre studi farmacologici è molto costoso, è molto probabile che i prossimi a venire saranno di minor durata, e in qualche modo TRACK-HD rappresenta la “prova generale” per questi ulteriori studi.

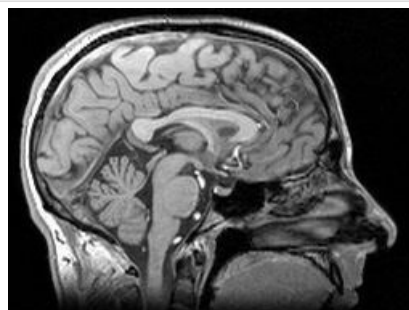
I risultati di queste due valutazioni sono stati pubblicati nella rivista scientifica The Lancet Neurology.

Differenze al basale e necessità di dati longitudinali

La visita basale per TRACK-HD è stata effettuata per individuare differenze tra portatori della mutazione HD, in differenti stadi, e tra portatori della mutazione e soggetti di controllo senza mutazione. Precedenti studi hanno già evidenziato differenze di questo tipo, pertanto era importante che lo studio TRACK-HD misurasse questi effetti in maggior dettaglio. Inoltre, poichè la MH impiega anche molti anni o decenni a manifestarsi completamente, le differenze osservate nei pazienti con MH possono sembrare grandi al basale, ma in realtà possono essere dovute a cambiamenti molto lenti che avvengono nel corso del tempo. Questo genere di differenze non sarebbero dei buoni endpoint per una sperimentazione farmacologica perchè i cambiamenti negli anni sarebbero molto piccoli e difficili da misurare. I dati della visita basale di TRACK_HD sono stati pubblicati nel 2009 e hanno evidenziato un certo numero di differenze importanti nei portatori della mutazione HD e nei pazienti.

Tipi di valutazioni: imaging cerebrale, cognitive, motorie e psichiatriche

Quali sono questi “cambiamenti”? Le immagini di Risonanza Magnetica tracciano un disegno tridimensionale dettagliato del cervello di ogni individuo. I sintomi motori (movimento) sono stati misurati in un certo numero di modi, incluso una valutazione dei movimenti oculari di alta tecnologia e altre tecniche sofisticate. Sono stati disegnati un certo numero di test per valutare le funzioni intellettive (o cognitive) dei soggetti ed il loro benessere emotivo. Infine ci sono una serie di scale di valutazione che vengono utilizzate dai medici per quantificare i segni della MH,



TRACK-HD ha utilizzato potenti Risonanze Magnetiche per ottenere immagini dettagliate dei cervelli dei volontari

e anche questi segni sono stati misurati, permettendo ai ricercatori di TRACK HD di confrontare le loro informazioni rispetto ai vecchi trials. Si tratta di un sacco di test, e i partecipanti di TRACK-HD dovrebbe essere elogiati per il loro contributo a tutta la comunità MH.

Misure più sensibili

L'aver a disposizione i dati al basale per ogni soggetto ha permesso ai ricercatori coinvolti in TRACK-HD di osservare i cambiamenti di ogni misura nel corso del primo anno. Della dozzina di misurazioni fatte, quelle ottenute dall'imaging cerebrale sono state le più sensibili. Analizzare i cambiamenti in centinaia di immagini tridimensionali è difficile, pertanto i ricercatori di TRACK-HD hanno utilizzato tre tecniche completamente distinte, per essere sicuri che i cambiamenti osservati non fossero dovuti a problemi tecnici. I risultati ottenuti con ciascuna tecnica combaciavano perfettamente con quelli delle altre, dandoci la certezza che stavamo misurando cambiamenti reali nel cervello.

Il volume dell'intero cervello diminuisce più velocemente nei portatori della mutazione HD anche se, nel corso di un anno, si riduce anche nei soggetti negativi per la mutazione HD. Regioni specifiche del cervello che notoriamente sono sensibili alla MH, chiamate caudato e putamen, degeneravano anche più velocemente nei portatori della mutazione HD. Lo studio ha evidenziato anche una perdita precoce di sostanza bianca del cervello, fatto importante perchè essa rappresenta "l'impianto elettrico" del cervello.

In alcuni test relativi alle funzioni intellettive i portatori della mutazione HD andavano peggio, specialmente nel test del "disegnare un cerchio". In questa semplice prova al soggetto viene richiesto di tracciare accuratamente un cerchio sullo schermo di un computer, prova che richiede un buon controllo della fine manualità. Le capacità di eseguire questa prova peggioravano in quasi tutti i gruppi di soggetti portatori della mutazione HD, inclusi i soggetti in cui l'atteso esordio dei sintomi era lontano. Un certo numero di altri test per le funzioni cognitive, utilizzate nei trial sulla MH, non evidenziavano sufficienti cambiamenti, nel corso di un anno, da risultare utili in brevi studi farmacologici nei soggetti pre-sintomatici portatori della mutazione HD.

Una alterazioni del comportamento emotivo, tra cui irritabilità e apatia, si verificava più frequentemente nei portatori della mutazione HD alla visita basale. Ma, in accordo al follow up dello studio, questi sintomi cambiavano molto in un anno. Questi tipi di misure non possono essere una buona base per un trial farmacologico di breve durata. Questo è interessante, perché implica che alcuni sintomi della MH, come irritabilità e apatia, si sviluppano molto lentamente, mentre altri cambiamenti potrebbero essere più repentini.

Potenza dell'analisi e futuro



Delle decine di misurazioni per ogni paziente del TRACK-HD, il più chiaro cambiamento osservato è stato la perdita di tessuto nella regione del cervello, detto caudato. Questa perdita di tessuto è stata costantemente più evidente in ogni gruppo di portatori della mutazioni HD osservato, anche in quelli con esordio dei sintomi motori di MH atteso tanti anni prima. Questa informazione consente ai ricercatori che stanno conducendo questo studio di ipotizzare che la misurazione del volume di questa regione del cervello potrebbe essere un buon endpoint per una sperimentazione clinica nella MH.

Come sarebbe un trial che utilizzi queste informazioni? Quante persone dovrebbero partecipare per assicurare che il trial dia informazioni conclusive? Utilizzando i cambiamenti osservati, i ricercatori di TRACK-HD possono calcolare quanto dovrebbe essere ampio uno studio per dare informazioni conclusive. Per fare questo dobbiamo valutare quanto potrebbe essere efficace il nostro farmaco. Se il farmaco rallenta la perdita di volume caudato del 20%, avremmo bisogno che 354 pazienti assumano il farmaco e che 354 pazienti assumano un placebo o una sostanza di controllo. Questo numero di pazienti ci da sufficienti informazioni per determinare se il farmaco ha funzionato. Un farmaco più potente, che ha prevenuto del 40% la perdita di volume del caudato, richiederebbe che solo 89 pazienti prendessero il farmaco e che 89 pazienti prendessero il placebo.

Questa è una notizia di speranza, perché la comunità MH ha dimostrato di poter partecipare a sperimentazioni farmacologiche di queste dimensioni. Per esempio, un trial in corso con il coenzima Q10 include 608 partecipanti e lo studio CREST-E sta testando la creatina in 650 persone. TRACK-HD fornisce la speranza che, se riusciamo a trovare il farmaco giusto, saremo in grado di testarlo con successo.

Gli autori non hanno conflitti di interesse da dichiarare Per ottenere più della informazione riguarda la nostra norma di divulgazione, leggi il nostro FAQ...

Glossario

Risonanza magnetica Una tecnica che utilizza potenti campi magnetici per produrre immagini dettagliate del cervello negli esseri umani e animali

Osservazionale Uno studio in cui le misurazioni sono fatte su volontari ma non é somministrato alcun farmaco sperimentale o trattamento

Placebo Un placebo è un farmaco fittizio che non contiene principi attivi. L'effetto placebo è un effetto psicologico che induce la gente a sentirsi meglio, anche se sta prendendo una pillola che non funziona.

Corea Movimenti "irrequieti" irregolari, involontari, che sono comuni nella MH

