

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

## Lo screening farmacologico mirato porta a farmaci migliori per aumentare la frequenza del riciclo cellulare



Tecniche avanzate di screening di farmaci aiutano a produrre farmaci che aumentano il riciclo cellulare nei neuroni.

Di Dr Jeff Carroll su 01 Maggio 2012

A cura di Dr Ed Wild; Tradotto da Dr. Claudio Catalli

Articolo pubblicato per la prima volta 16 Dicembre 2010

*L'accumulo di molecole indesiderate nelle cellule è una delle modalità con cui la mutazione per la MH danneggia i neuroni. Un processo cellulare di riciclo chiamato autofagia è centrale per eliminare queste sostanze tossiche. Adesso i ricercatori hanno trovato un modo per identificare farmaci sicuri che possono aumentare lo smaltimento di questi rifiuti nella MH.*

### Autofagia

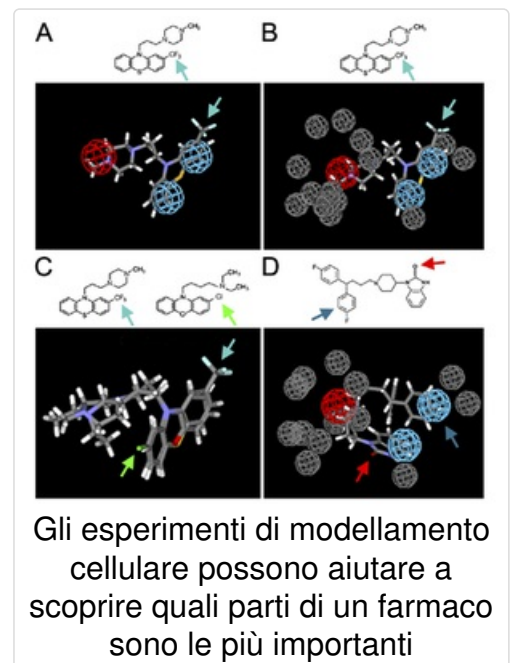
Un gran numero di lavori indicano che un processo cellulare chiamato autofagia è importante nella MH. Autofagia letteralmente significa auto-digestione, ed è un processo attraverso il quale le cellule digeriscono le proprie parti che sono danneggiate, o che non sono più necessarie. Questo assicura che le parti che costituiscono la cellula siano riciclate in modo efficiente e possano essere utilizzati per sostenere una crescita corretta.

Nella MH, gli scienziati sanno che la proteina huntingtina mutante si accumula nelle cellule. Alla fine, questo accumulo si traduce in matasse, o aggregati, che possono essere evidenziati microscopicamente nel cervello di pazienti che sono deceduti per MH. Questi aggregati non sono presenti nei cervelli sani, e hanno suggerito che ci sia qualcosa che non funziona nel sistema di riciclo cellulare nella MH.

Esistono molecole che permettono alla via dell'autofagia di essere maggiormente attiva, aumentando la velocità con cui vengono riciclate le parti cellulari. Alcuni scienziati hanno suggerito che questo potrebbe essere d'aiuto nella MH.

Elevando il tasso con cui le cellule ripuliscono le proteine, potremmo contribuire a spazzare via l'huntingtina mutante

prima che causi un danno eccessivo. Il gruppo di ricercatori guidato da David Rubinsztein, dell'Università di Cambridge, è stato il più attivo in quest'area e ha dimostrato come le molecole che aumentano l'autofagia migliorino i sintomi nei modelli animali della MH come il topo.



Ma i composti che funzionano così sono farmaci 'sporchi', nel senso che, sebbene facciano ciò che devono, hanno anche un certo numero di altri effetti. In realtà, tutti i farmaci sono 'sporchi', ma lo sviluppo di un farmaco riguarda proprio il renderli così puliti da ridurre gli effetti collaterali.

Ad esempio, il farmaco maggiormente usato dagli scienziati per aumentare l'autofagia si chiama **rapamicina**, che sopprime potentemente il sistema immunitario. Questo non sarebbe un effetto collaterale accettabile per un farmaco contro la MH, dal momento che i pazienti dovrebbero assumere questi farmaci per lungo tempo. Diversi gruppi di scienziati, tra cui quello di David Runinsztein e quello di Junying Yuan della Harvard Medical School, stanno lavorando per sviluppare farmaci che stimolino l'autofagia e che abbiano meno effetti collaterali rispetto alla rapamicina.

## I farmaci nelle cellule cerebrali

Un'altra considerazione da fare riguardo lo sviluppo dei farmaci è che le particolari cellule cerebrali che vorremmo salvare nella MH - i neuroni - sono molto differenti dagli altri tipi di cellule. Mentre le cellule del sangue e della pelle possono vivere per un paio di giorni, i neuroni non si dividono mai. Noi abbiamo, virtualmente, gli stessi neuroni con cui siamo nati e sono insostituibili. Questo significa che i neuroni hanno diverse sfide da fronteggiare rispetto alle cellule comuni. Molto del precedente lavoro sui processi dell'autofagia è stato fatto sulle cellule della pelle o cancerose, che probabilmente lavorano molto diversamente rispetto ai neuroni.

Purtroppo i neuroni sono costosi e difficili da far crescere nelle piastre di coltura e non molti gruppi hanno le capacità per farlo in maniera corretta. Ed è qui che Steve Finkbeiner, dell'Università della California di San Francisco, entra in gioco. Il gruppo di Finkbeiner ha provato a comprendere come i neuroni gestiscono differenzialmente l'autofagia dalle altre cellule.

Il gruppo di Finkbeiner ha usato i neuroni di topo per permettere di provare rapidamente le molecole dell'autofagia nel giusto tipo di cellule. Questo processo di sperimentare grandi quantità di molecole diverse è chiamato 'screening farmacologico'. Partendo da un farmaco che ipotizzavano avrebbe incrementato l'autofagia (chiamato '10-NPC'), hanno confermato che erano in grado di misurare l'aumento di autofagia nei neuroni.



Adesso possediamo una lista di farmaci che aumentano il processo autofagico nei neuroni



## Sviluppo dei farmaci

Partendo da questa molecola che sapevo essere efficace, Finkbeiner ha svolto un sofisticato sviluppo di farmaci per trovare altre molecole che potessero avere effetti simili. Formulando le corrette ipotesi su quali parti del farmaco causassero l'incremento di autofagia ed effettuando lo screening su farmaci con una conformazione paragonabile, sono stati in grado di stilare una lista di farmaci che erano efficaci nei neuroni.

Ma, soprattutto, per questo studio hanno utilizzato un gruppo di farmaci che sono già stati approvati dalla FDA con altre indicazioni. Usando farmaci che erano già stati approvati,

possiamo risparmiare tantissimo del tempo di sviluppo di un farmaco. Ricerche come queste sono chiamate **traslazionali** perchè aiutano a convertire i progressi nella ricerca di laboratorio in trattamenti per i pazienti.

Il risultato finale di questo studio è che ora disponiamo di una lista di molecole che aumentano il processo autofagico nei neuroni. Questi farmaci potrebbero o no essere efficaci nel trattare la MH negli umani, ma Finkbeiner e il suo gruppo hanno intanto dimostrato che questi farmaci fanno ciò che vogliamo che facciano, agiscono effettivamente nei neuroni e sono già stati dimostrati essere sicuri. Questo permetterà agli studi successivi di essere amggiormente informativi quando si svolgeranno.

---

*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**

**Proteina huntingtina** Proteina prodotta dal gene della MH.

---

© HDBuzz 2011-2018. Il contenuto di HDBuzz è condivisibile sotto Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.

HDBuzz non è una fonte di consigli medici. Ulteriori informazioni disponibili a [hdbuzz.net](http://hdbuzz.net)

Creato al 26 Aprile 2018 — Scaricato da <https://it.hdbuzz.net/008>