

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

## Resoconto CHDI: 1° Giorno



1° Giorno della HD Therapeutics Conference CHDI: esplorando le connessioni cerebrali anomale e il silenziamento genico

Di Dr Jeff Carroll su 31 Agosto 2011

A cura di Dr Ed Wild; Tradotto da Dr. Paola Zinzi

Articolo pubblicato per la prima volta 08 Febbraio 2011

---

*Nel primo dei nostri resoconti giornalieri dal CHDI Annual HD Therapies Meeting a Palm Springs, parleremo di strategie per disattivare il gene nocivo e fare in modo che le cellule cerebrali comunichino più efficacemente.*

Al cuore del convegno CHDI sulle terapie ci sono tre giorni di presentazioni scientifiche da parte di eccellenze della ricerca a livello mondiale che lavorano per scoprire terapie efficaci. Queste presentazioni hanno riguardato una vasta selezione dei diversi approcci alla comprensione e al trattamento della MH. Gli argomenti del primo giorno, martedì 8 Febbraio, sono stati “La riduzione dei livelli di huntingtina come approccio terapeutico”; e “Malfunzionamento neuronale iniziale”.

## Progressi nel silenziamento dell'huntingtina

Il gene anormale espanso HD è la causa principale di tutti i problemi della malattia. Il gene ordina a tutte le cellule del corpo di produrre una forma anomala di una proteina chiamata huntingtina. Le proteine sono le macchine che permettono alle cellule di funzionare, ma la proteina huntingtina anormale, denominata “huntingtina mutante”, è dannosa per le cellule e le induce a funzionare male e infine morire. Se potessimo liberarci della proteina dannosa, ci sarebbero buone probabilità di rallentare la malattia o addirittura impedire il danno. Non siamo in grado di riparare il problema nel gene direttamente nei cervelli umani, ma i ricercatori sono in grado di progettare speciali sostanze chimiche mirate che entrino nelle cellule per dire loro di ignorare il messaggio che normalmente le avrebbe indotte a fare la proteina HD. Il gene anormale è ancora presente ma le sostanze chimiche mirate “silenzano” il suo messaggio, di modo che le cellule producano una minor quantità di proteina nociva. Questo si chiama tecnica del “silenziamento genico”, uno dei metodi più promettenti di



Doug Macdonald, Direttore della Scoperta Farmaci di CHDI, ci ha aggiornato sui progressi compiuti nel silenziamento dell'huntingtina  
Immagine di: Gene Veritas

contrastare la MH. Infatti, il Direttore Scientifico di CHDI, \* Robert Pacifici \*, ha rivelato nel suo discorso di apertura che CHDI vorrebbe investire il 50% delle proprie risorse sul silenziamento dell'huntingtina, conferendogli priorità assoluta.

Diversi gruppi di ricercatori stanno lavorando in parallelo su varie tecniche per ridurre i livelli di una proteina specifica, tra cui l'interferenza RNA (RNAi) e gli oligonucleotidi antisenso (ASO). Queste sono tipi leggermente diversi di sostanze chimiche mirate, e non sappiamo ancora quali risulteranno migliori per silenziare il gene.

Prima di prendere in considerazione la disattivazione della proteina huntingtina mutante, dobbiamo capire se esistono problemi associati a questo approccio.\* Scott Zeitlin \* dell' University of Virginia, ha studiato la quantità di huntingtina necessaria a mantenere in buona salute le cellule. Ogni persona ha due copie del gene huntingtina - una che viene dalla madre e una dal padre. L'equipe di Zeitlin è stata uno dei tre gruppi a produrre a metà degli anni '90 topi completamente privi del gene huntingtina. Questi topi morivano prima ancora di nascere, dimostrando che l'huntingtina è molto importante nello sviluppo di un organismo. Ma che dire se il topo è già nato - l'huntingtina è ancora importante? I dati preliminari suggeriscono di sì, e il gruppo di Zeitlin ha sviluppato nuovi topi che gli consentono di controllare attentamente la quantità di huntingtina che producono. Il primo di questi topi è appena nato, e nei prossimi mesi si dovrebbe essere in grado di usarli per scoprire esattamente quanta huntingtina è necessaria per mantenere i topi in salute.

**Karen Chen** lavora su una malattia completamente diversa - l'atrofia muscolare spinale (SMA), quindi perché ha relazionato ad una conferenza sulle terapie nella MH? Beh, come la MH, la SMA è causata da una singola mutazione genetica ed è anche essa una malattia neurodegenerativa - il che significa che i neuroni funzionano male e muoiono prematuramente. Anche i ricercatori che si occupano di SMA sono entusiasti delle tecniche che possono attivare o spegnere singoli geni.

La Fondazione SMA ha avuto risultati incoraggianti da studi animali per alterare i livelli di proteina nella SMA. Si è pure discusso con le agenzie governative che regolano le autorizzazioni dei farmaci, e sono ottimisti sul fatto che una sperimentazione sull'uomo per alterare i livelli di proteina nella SMA possa essere condotta entro la fine del 2011. Avere studi clinici simili già in corso renderà più facile iniziare sperimentazioni sulla MH una volta che le tecniche e i trattamenti saranno stati perfezionati.



Lo spegnimento del gene negli animali ha prodotto non solo una riduzione dei livelli di huntingtina ma anche miglioramenti nelle cellule e nei sintomi

C'è un mito che le aziende farmaceutiche non sono interessate a lavorare sulle cure per la MH, perché è troppo rara o troppo difficile da trattare. La presenza di **Andreas Weiss** a questa conferenza lo smentisce, perché lui è a capo di un team di ricerca sulla MH in Novartis, una delle maggiori aziende farmaceutiche al mondo. Novartis sta lavorando sulla MH da diversi anni ormai, e ha



fatto progressi straordinari. Sta lavorando sullo sviluppo di trattamenti che riducono i livelli di huntingtina, ma comprende che essere in grado di misurare i livelli di huntingtina sarebbe incredibilmente utile, al fine di scegliere il farmaco migliore e verificarne il funzionamento. Il gruppo di Weiss ha sviluppato un metodo accurato per misurare l'huntingtina basato sul modo in cui si riflette la luce. Queste tecniche saranno molto utili a tutta la comunità di ricerca sulla MH ed è bello sapere che le risorse di aziende come Novartis sono concentrate sulla ricerca di trattamenti per la MH. Questa conferenza include diverse presentazioni scientifiche di alti membri dello staff CHDI, che ci aggiornano sui loro sforzi coordinati. **Doug Macdonald** è il Direttore della Scoperta Farmaci di CHDI e ha guidato il lavoro di silenziamento dell' huntingtina in collaborazione con numerosi laboratori sparsi in tutto il mondo. CHDI sta parallelamente supportando diverse tecniche di riduzione dell'huntingtina, per scoprire il più velocemente possibile quale tecnica sia la migliore e la più sicura. Diversi gruppi sono riusciti a spegnere il gene in animali, ottenendo non solo una riduzione dei livelli di huntingtina, ma anche miglioramenti nelle cellule e nei sintomi. I progressi nella progettazione di farmaci e tecnologie che consentono di immettere le sostanze direttamente nel cervello, sono sulla buona strada per superare i problemi legati al collocare i farmaci nelle zone del cervello dove servono. Infine, Macdonald ha accennato ai successi nello sviluppo di nuove tecniche di scansione del cervello che potrebbe eventualmente essere in grado di dirci quanta huntingtina anormale è presente nel cervello dei pazienti con MH. Scansioni del genere sono state utili in altre malattie come l'Alzheimer. Chiaramente gli sforzi di CHDI nel silenziamento dell'huntingtina stanno producendo notevoli progressi.

## La comunicazione neuronale nella MH

I neuroni sono cellule cerebrali che parlano tra loro attraverso messaggi chimici. Queste cellule sono quelle che consentono ai nostri cervelli di funzionare, e sono le cellule che vengono perse nella MH. I neuroni non interagiscono in modo casuale, ma parlano tra loro in siti molto specifici chiamati 'sinapsi'. Una sinapsi è una piccola connessione tra due neuroni - in generale, possono parlare con le altre cellule solo attraverso questi collegamenti cablati.

E' risaputo che il processo di comunicazione tra i neuroni nella MH è alterato. **Lynn Raymond** della University of British Columbia ha discusso il suo lavoro che cerca di capire come mai le cellule cerebrali siano iper-eccitate nella MH. Una eccessiva comunicazione chimica tra i neuroni potrebbe essere la causa della loro morte prematura. Il lavoro in laboratorio di Raymond e di altri, ha dimostrato che in modelli murini di MH c'è un eccesso di comunicazione attraverso uno specifico gruppo di canali che trasmettono messaggi alle sinapsi tra i neuroni. Per fortuna, esistono farmaci che potrebbero correggere selettivamente i problemi descritti. Un farmaco, la Memantina, è già approvato per l'uso nella malattia di Alzheimer e quando viene somministrato a topi MH in bassa dose ha



Lynn Raymond ha discusso di come una eccessiva quantità di attività elettrica potrebbe essere dannosa per i neuroni  
Immagine di: Gene Veritas

corretto l'eccitazione eccessiva che era stata notata nei topi. Il suo laboratorio sta continuando a lavorare per comprendere nei dettagli il processo, nella speranza di individuare altri modi di interferire con il processo. E così ci sono differenze nel modo in cui i neuroni si fanno segnali gli uni con gli altri, ma perché? **Don Faber** dell' Albert Einstein College of Medicine ha presentato il lavoro del suo gruppo che cerca di capire in che modo la comunicazione neuronale sia alterata nella MH. Utilizzando un farmaco chiamato retigabina, che è attualmente in fase di sperimentazione negli esseri umani affetti da epilessia, ha scoperto che può correggere parti importanti della comunicazione neuronale nei neuroni di topi MH. Insieme a CHDI, sta pianificando esperimenti per vedere se questo farmaco migliora i sintomi nei topi. Dal momento che la MH causa disturbi del movimento, un certo numero di persone si interessa allo studio delle zone cerebrali che controllano i movimenti. **Michael Orth**, della Università di Ulm, si è interessato ad una parte del cervello chiamata 'corteccia motoria'. La corteccia è la superficie rugosa esterna del cervello. Orth usa una tecnica chiamata 'stimolazione magnetica transcranica' per studiare questa regione specifica. Questa tecnica utilizza magneti molto potenti per 'accendere' neuroni specifici o fare segnali ai loro vicini. Piazzando il magnete sulla parte superiore della regione del cervello che controlla i muscoli della mano, per esempio, si possono fare flettere ai soggetti alcuni muscoli della mano. Orth non è interessato a giocare alle marionette con i pazienti MH, ma piuttosto è interessato al modo in cui si attiva la loro corteccia motoria cerebrale. Egli ha scoperto che la corteccia motoria nei soggetti con la mutazione HD richiede una maggiore stimolazione per provocare i movimenti della mano. Questo suggerisce che la corteccia motoria è 'regolata ai minimi' nelle persone portatrici della mutazione HD, forse anche prima di avere i sintomi di MH. Questa tecnica potrebbe aiutare i ricercatori a scoprire come la comunicazione si altera nel cervello con MH. E 'chiaro che CHDI ha preso una ferma decisione di studiare la comunicazione attraverso le sinapsi come suo sforzo principale . Robert Pacifici ha suggerito che il 25% degli sforzi di CHDI sono diretti verso la comprensione e la riparazione delle alterazioni a livello sinaptico nella MH. **Vahri Beaumont** è a capo di un nuovo gruppo CHDI che studia le sinapsi, e ha tenuto un discorso illustrando le loro attività. Questo gruppo lavorerà per capire, in primo luogo, come la comunicazione neuronale sia alterata nella MH e in secondo luogo, come riparare questi problemi. Stanno lavorando per capire quale dei tanti modelli MH in topi e ratti somigli di più ai pazienti con MH in termini di alterazioni nelle sinapsi. CHDI ha 5 diverse opzioni di sviluppo di farmaci che colpiscono vari aspetti del funzionamento sinaptico nella MH. Uno di questi, in partnership con Pfizer Neuroscience, ha come bersaglio una proteina chiamata fosfodiesterasi-10. Bloccare l'azione di questa proteina nei topi ha corretto la maggior parte delle alterazioni nelle sinapsi causate dalla mutazione HD. Questi farmaci sono diventati nuovi potenziali emozionanti sbocchi nella MH.

NeuroSearch è una compagnia europea che ha sviluppato un farmaco noto come ACR-16 o Huntexil per la MH. Importanti studi clinici in Europa (MermaiHD) e Nord America (HART) sono stati condotti per valutare i benefici di questo farmaco rispetto ad alcuni dei sintomi motori della MH. Anche se non ancora conclusivi, i dati di questi studi suggeriscono che il farmaco potrebbe essere efficace. **Nicholas Waters**, CEO di NeuroSearch, ha presentato il lavoro della sua

società che usa i topi per capire in dettaglio come funziona il farmaco. Capire quello che gli scienziati chiamano 'meccanismo d'azione' potrebbe aiutare NeuroSearch a sviluppare nuovi e migliori farmaci.

## Conclusioni al tramonto

Oggi è stata una giornata emozionante di relazioni, che coprivano una vasta gamma di argomenti. E 'chiaro che CHDI ha deciso di concentrare le proprie risorse in modo molto preciso su aree specifiche. Questo ci fa sperare che queste aree siano quelle più vicine allo sviluppo di farmaci che potrebbero modificare il decorso della MH. Rimanete sintonizzati per le ricerche ancora più entusiasmanti di domani!

---

*Il Dr Carroll e il Dr Wild hanno in passato condotto ricerche scientifiche sulla MH finanziate da CHDI ma non hanno ricevuto alcun compenso al di fuori dei finanziamenti scientifici. La loro partecipazione alla conferenza CHDI è finanziata dall'European HD Network, una rete indipendente di professionisti interessati alla MH, con fondi totalmente indipendenti da CHDI. Per ottenere più della informazione riguarda la nostra norma di divulgazione, leggi il nostro FAQ...*

---

## Glossario

**Stimolazione Magnetica Transcranica** Applicazione di campi magnetici al cervello per studiare il suo funzionamentoGeno,sas

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

**Silenziamento genico** Un approccio per trattare la MH che usa molecole bersaglio per dire alle cellule di non produrre la proteina huntingtina tossica.

**Neurodegenerativa** Una malattia causata dal progressivo malfunzionamento e dalla morte delle cellule cerebrali (neuroni)

**Fosfodiesterasi** Una proteina che rompe l' AMP ciclico e GMP ciclico

**Terapie** Trattamenti

**ASO** Un tipo di trattamento di silenziamento genico in cui molecole appositamente progettate di DNA sono utilizzate per spegnere un gene

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

---

© HDBuzz 2011-2018. 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 22 Gennaio 2018 — Scaricato da <https://it.hdbuzz.net/017>