

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

Resoconto CHDI: 3° Giorno



3° Giorno della HD Therapeutics Conference CHDI : i fattori di crescita e terapie avanzate di CHDI

Di Dr Jeff Carroll su 09 Ottobre 2011

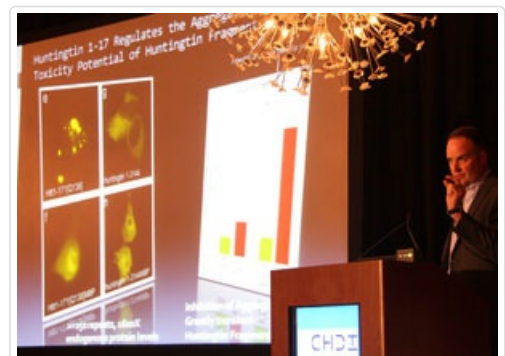
A cura di Dr Ed Wild; Tradotto da Panel Traduttori Volontari di AICH-Roma ONLUS
Articolo pubblicato per la prima volta 10 Febbraio 2011

Il nostro terzo ed ultimo resoconto giornaliero dal CHDI Annual HD Therapies Meeting a Palm Springs, alla scoperta di sostanze chimiche che possono aiutare i neuroni a sopravvivere, e approfondimenti sui programmi più avanzati di CHDI di farmaci sperimentali.

Fattori di crescita

L'ultimo giorno della CHDI Therapeutics Conference è iniziato con una sessione dedicata ai fattori di crescita. Un fattore di crescita è una sostanza chimica prodotta dal cervello, che consente ai neuroni di crescere, rimanere in buona salute e vivere più a lungo. A causa di queste abilità, i ricercatori si sono naturalmente chiesti se i fattori di crescita potrebbe essere in grado di aiutare i neuroni a rimanere sani nelle persone con la mutazione HD. Esistono parecchi fattori di crescita diversi nel cervello, che creano confusione nella MH. Non solo, ma ogni fattore di crescita ha distinti recettori. Un recettore è una molecola che 'cattura' una sostanza chimica di segnalazione rilasciata da un'altra cellula, innescando i messaggi nella cellula in cui il segnale arriva. I fattori di crescita hanno molti effetti sulle cellule del cervello a seconda del recettore che incontrano. **Clive Svendsen** del Cedars-Sinai di Los Angeles ha fatto una bella panoramica dei diversi fattori di crescita nel cervello. In precedenza ha dimostrato che l'infusione diretta di un fattore di crescita, 'il fattore neurotrofico derivato dalle cellule gliali' o 'GDNF', è stata di beneficio nel cervello di pazienti con la malattia di Parkinson. Questi tipi di risultati spiegano perché c'è grande attesa di essere in grado di utilizzare i fattori di crescita come trattamento per la MH.

Se i fattori di crescita sono così benefici per i neuroni, perché semplicemente non li somministriamo a tutti? Come la maggior parte delle cose nel campo della biologia, l'azione dei fattori di crescita è in un equilibrio molto delicato. Un eccesso di fattore di crescita può portare a tanti tipi di problemi, tra cui il declino della memoria e dell'umore nei topi. *Moses Chao * della New York University ha detto che queste limitazioni avevano dissuaso alcune ditte farmaceutiche a lavorare su fattori di crescita. Il suo laboratorio ha cercato di scoprire cosa succede dopo che il



Ray Truant della McMaster University, Canada, ha vinto un premio per le sue ricerche sul

fattore di crescita trova il suo recettore. Se abbiamo capito esattamente come i fattori di crescita producono i loro effetti benefici, potremmo essere in grado di provare e causare tali modifiche direttamente, senza dover cercare di ottenere quantità maggiori di fattori di crescita nel cervello. Una sostanza chimica, l'adenosina, sembra imitare molti dei cambiamenti causati nelle cellule dai fattori di crescita. Ottenere una migliore comprensione di questi effetti potrebbe permettere trattamenti a base di fattori di crescita con minori effetti collaterali.

comportamento della proteina huntingtina anomala
Immagine di: Gene Veritas

*Jordi Alberch * dell'Università di Barcellona, ha studiato il fattore di crescita BDNF - brain-derived neurotrophic factor. Il BDNF è prodotto dai neuroni della corteccia - la superficie rugosa del cervello - che raggiungono le aree cerebrali profonde e che sono le più danneggiate nella MH, il corpo striato. Il BDNF nelle cellule della corteccia aiuta le cellule nello striato a sopravvivere. Sapevamo già da tempo che ci sono livelli inferiori di BDNF nel cervello con MH e che la proteina huntingtina anomala ne è la causa. Il gruppo di Alberch ha cercato di capire perché il BDNF si comporta in modo anomalo nella MH. Registrando il movimento del BDNF da dove è prodotto alle parti più lontane delle cellule, ha scoperto che il BDNF non può muoversi liberamente in giro nelle cellule con la mutazione MH. Ha anche studiato due diversi recettori del BDNF. Le cellule con la mutazione MH sembrano avere recettori 'p75' iperattivi e recettori 'TrkB' ipoattivi, uno squilibrio che probabilmente fa sì che le cellule muoiano precocemente. Questo lavoro sta rivelando molti possibili bersagli per nuove terapie per la MH.

Questa è stata la cornice ideale alla presentazione di **Alex Kiselyov**. E' parte del team di CHDI che lavora per colpire quei bersagli con nuovi farmaci. Egli ha esposto le tecniche che CHDI sta usando per la progettazione di farmaci, sulla base della nostra comprensione del BDNF e dei suoi recettori TrkB e p75. Il frammento di TrkB che si trova al di fuori della cellula ricorda le ali di una fenice, ha suggerito Kiselyov, e la zona migliore come bersaglio di nuovi farmaci è il punto dove le ali si incontrano. E 'stato interessante ascoltare gli esperimenti dei chimici di CHDI con molecole appositamente progettate per elaborare e testare i farmaci candidati, e che questa squadra da sola sta anche lavorando su almeno tre 'piani di scorta' in parallelo, nel caso in cui il primo approccio non funzioni.

I programmi interni di CHDI

La sessione finale della conferenza è stata importante. Per la prima volta, CHDI ha deciso di aggiornare gli scienziati presenti sui suoi programmi. La CHDI svolge un'enorme mole di lavoro facilitando la ricerca altrui, ma ha una serie di programmi di sviluppo dei farmaci che si svolgono internamente all'azienda. Questi sono i progetti su cui stanno puntando le maggiori scommesse. **Robert Pacifici**, Direttore Scientifico, ha dato il via alla sessione, dando una panoramica di alcune modifiche interne al modo in cui CHDI è organizzata. Poiché CHDI è cresciuta - 54 persone lavorano direttamente per l'azienda - si è riorganizzata in gruppi specifici di ricercatori che



Convegni come questo sono un'occasione per fare il punto su ciò che è avvenuto e sui progressi reali che si stanno facendo



lavorano su diversi aspetti della MH. Ogni team ha diversi progetti che sta cercando di trasformare in farmaci. Continuativamente, CHDI sta lavorando a piena velocità su circa 10 diversi progetti di sviluppo di farmaci. Per fare un paragone, sono più programmi di quelli che le più grandi aziende farmaceutiche hanno in ogni ambito della ricerca sul cervello, comprese malattie molto più comuni come la malattia di Alzheimer o la malattia di Parkinson. CHDI sta cambiando il ritmo e la portata dello sviluppo di farmaci per la MH.

Con questa consapevolezza, il programma scientifico si è concluso con le presentazioni dettagliate su due degli sforzi di CHDI nella progettazione farmaci. **Ignacio 'Nacho' Muñoz-Sanjuan**, Vice Presidente della sezione biologia, ha parlato del progetto del suo gruppo di inibire una proteina chiamata 'chinurenina 3-monoossigenasi', o 'KMO'. Diversi laboratori accademici hanno notato che l'attività di questa proteina è aumentata in modelli murini di MH, e pensano che bloccarla potrebbe essere utile per ridurre i sintomi. Ma progettare un farmaco è complicato, come Muñoz-Sanjuan ha dimostrato. Ogni proteina nel corpo è una piccola complessa macchina che è costruita per fare qualcosa di molto specifico. La maggior parte dei farmaci funziona bloccando queste piccole macchine in modo mirato, perché, se non si è specifici, il farmaco provocherà effetti collaterali, bloccando altri bersagli. Per capire se bloccare KMO sia utile per la MH, CHDI ha allevato diversi nuovi tipi di topi geneticamente modificati, ha studiato con attenzione i tessuti umani da cervelli donati, e ha fatto una quantità enorme di esperimenti chimici per progettare farmaci specifici. I topi con MH che hanno una quantità ridotta di KMO sono in qualche modo migliorati, ma è andata peggio in altri, così che il quadro è complesso ma non c'è accordo sul fatto che valga ancora la pena sviluppare farmaci che abbiano a bersaglio KMO. CHDI ha diversi farmaci su misura candidati per KMO in fase di affinamento ulteriore prima della sperimentazione su modelli animali di MH. Lo sviluppo di farmaci è incredibilmente difficile, e il fallimento è molto comune - la maggior parte delle idee non si trasforma in farmaci che funzionano. E 'solo da un test esaustivo di ogni idea, come CHDI sta facendo qui, che possiamo scoprire cosa funziona e cosa no.

La presentazione finale della conferenza è stato fatta dalla Vice Presidente CHDI della sezione chimica, **Celia Dominguez**. Come chimico farmaceutico, si è specializzata nella ricerca e progettazione di farmaci per colpire obiettivi specifici nel corpo. Il progetto che ha presentato ricercava farmaci per ridurre l'attività di una proteina chiamata HDAC4. Ci sono undici proteine HDAC e tutte agiscono per scoprire il DNA nel nucleo delle cellule. Uno dei modi in cui la proteina huntingtina anomala causa danni è alterando quali geni sono attivati e disattivati, per cui se l'attività delle proteine HDAC può essere ridotta, il DNA sarà meno esposto e alcuni di questi problemi potrebbero essere evitati. Si è dimostrato che i farmaci inibitori di HDAC funzionano in un modello murino di MH, ma hanno effetti collaterali negativi. Un importante lavoro della Prof.ssa Gill Bates di Londra ha dimostrato che HDAC4 è la più probabile delle undici proteine HDAC ad essere un buon bersaglio per eventuali trattamenti per la MH.

Lavorando con BioFocus, una società di sviluppo dei farmaci, Dominguez ha fatto importanti progressi nel trovare farmaci che agiscono su HDAC4. Il primo passo è capire quale parte di HDAC4 è attiva, e quale sia la forma di quella parte. Dominguez la ha descritta come una "tasca

schizzinosa”, perché non molte molecole hanno la forma giusta per adattarsi dentro. A partire dai farmaci esistenti, il team fa piccole modifiche alla struttura e verifica quanto bene ogni nuovo farmaco si inserisca nella tasca, sempre cercando di bilanciare il rischio di effetti collaterali e di massimizzare la possibilità che il farmaco raggiunga il cervello se usato nell'uomo. E' un processo difficile, perché, troppo spesso, migliorare le prestazioni di un farmaco su un aspetto induce peggioramento in altri aspetti. Dominguez è una accanita cacciatrice di farmaci, però, ed è sicura che avrà un farmaco candidato entro giugno di quest'anno, con proprietà desiderabili sufficienti per essere testato nel topo MH. questo ottimismo è stato una grande nota su cui terminare la conferenza.

Conclusioni al tramonto

Alla fine di questa conferenza, c'era la sensazione che siano state presentate importanti nuove ricerche e l'atmosfera è stata di una apertura e di una collaborazione senza precedenti. Sappiamo che, per le persone colpite da MH, ogni anno che passa senza trattamenti efficaci per la malattia, può essere vissuto come se nulla fosse stato fatto, ma incontri come questo sono l'occasione per fare il punto su quanto è successo e i reali progressi che sono stati fatti. Soprattutto, permettono agli scienziati di fare nuovi collegamenti e di stimolare reciprocamente le proprie ricerche.

Speriamo che i nostri aggiornamenti quotidiani vi abbiano dato il sentore del modo in cui la scienza avanza a passi piccoli ma importanti verso il nostro obiettivo comune di trattamenti efficaci. Infine, date una occhiata all'articolo sulla nostra intervista a tre dei migliori scienziati di CHDI- presto in arrivo.



Tre degli scienziati di punta di CHDI, Robert Pacifici, Celia Dominguez e Ignacio Muñoz-Sanjuan, hanno presentato i programmi avanzati di sviluppo farmacologico della Fondazione
Immagine di: Gene Veritas

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

Proteina huntingtina Proteina prodotta dal gene della MH.

Terapie Trattamenti

HDAC Gli Istoni deacetilasi (HDACs) sono macchine che rimuovono i gruppi acetili dagli istoni, facendo in modo che rilascino il DNA a cui sono attaccati

BDNF Fattore neurotrofico derivato dal cervello: un fattore di crescita che potrebbe essere capace di proteggere i neuroni nella MH

KMO Chinurenina mono-ossigenasi, un enzima che controlla l'equilibrio di sostanze chimiche tossiche e protettive che derivano dalla degradazione delle 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

Creato al 16 Gennaio 2018 — Scaricato da <https://it.hdbuzz.net/019>