

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

Un farmaco KMO-inibitore prolunga la durata della vita nei topi con Malattia di Huntington.



Risultati positivi dai test di un nuovo farmaco "KMO-inibitore" in topi affetti da Malattia di Huntington

Di Dr Ed Wild su 02 Settembre 2011

A cura di Dr Jeff Carroll; Tradotto da Panel Traduttori Volontari di AICH-Roma ONLUS
Articolo pubblicato per la prima volta 02 Giugno 2011

Un enzima chiamato KMO, che altera l'equilibrio tra sostanze chimiche cerebrali tossiche e protettive, è stato per molti anni al centro di una ricerca per trovare possibili terapie per l'Huntington. Di recente sono stati pubblicati sulla rivista scientifica "Cell" i primi risultati positivi ottenuti da un farmaco KMO-inibitore. HDBuzz è andata ad indagare....

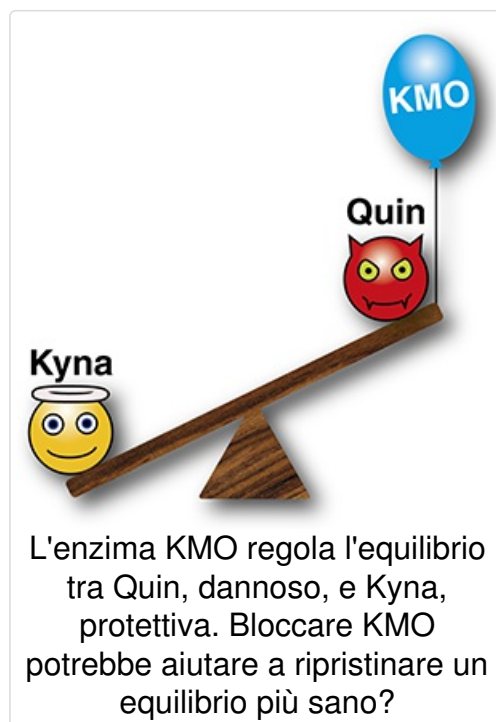
Quin e Kyna, la classica storia del bene contro il male.

La storia di KMO inizia nel 1983, un decennio prima della scoperta del gene che causa la malattia di Huntington. Il dott. Robbie Schwarcz notò che iniettando una tossina, l'acido quinolinico o **Quin** nel cervello di topo si produceva un danno simile a quello presente nel cervello dei pazienti affetti da MH. Quin causa un danno iper-stimolando i neuroni fino alla morte - questo processo è detto morte eccitotossica.

Quin non è semplicemente una fialetta di veleno- è in realtà prodotto in natura dal cervello come sostanza di scarto del processo di degradazione delle proteine. Varie strutture chimiche, dette enzimi, degradano le proteine in una serie di passaggi in sequenza, come una catena di "smontaggio". Qualche passaggio prima della produzione di Quin si trova l'enzima che è al centro di questa storia: la chinurenina mono-ossigenasi - per gli amici **KMO**.

L'attività di KMO determina quale senso seguirà la catena di smontaggio delle proteine. Se KMO è più attiva, verrà prodotta la sostanza tossica Quin. Se KMO è meno attiva, verrà prodotta invece **Kyna**, l'acido chinurenico.

Gli effetti di Kyna sono opposti a quelli di Quin - Kyna infatti protegge il cervello dai danni prodotti da sostanze chimiche come Quin.



Ricapitolando: Kyna è “il buono” e Quin è dannoso. KMO sposta l'equilibrio verso una maggiore quantità di Quin e minore di Kyna. Quindi, ridurre l'attività di KMO potrebbe essere un modo per proteggere i neuroni da un danno da eccitotossicità.

KMO è coinvolta nella Malattia di Huntington?

KMO sembrerebbe importante, ma esistono prove che dimostrano che sia effettivamente coinvolto nella malattia di Huntington? Ebbene sì. Nel 2005, un gruppo di ricercatori guidati dal **Dr. Paul Muchowski** ha studiato cellule di lievito con la mutazione genetica HD e ha scoperto che “spegnendo” il gene di KMO si proteggevano le cellule dagli effetti dannosi della mutazione.

La teoria del coinvolgimento di KMO nell'Huntington è stata rafforzata proprio questa settimana, quando il gruppo del **Dr. Flavio Giorgini** dell'Università di Leicester ha annunciato di avere la conferma che KMO ha effetti simili in un modello di MH del moscerino della frutta.

Nel frattempo, delle analisi hanno dimostrato che i livelli di Quin nel cervello di pazienti con MH sono più alti del normale, mentre i livelli di Kyna sono più bassi - una situazione che potrebbe causare danni da eccitotossicità, a meno che si riesca a ripristinare il loro equilibrio.

Il farmaco

Il gruppo di Muchowski dell'Università della California, a San Francisco, ha realizzato un farmaco per bloccare, o “inibire” KMO, nella speranza di riuscire a proteggere i neuroni. I risultati di cinque anni di lavoro di Muchowski sono stati recentemente pubblicati sulla rivista scientifica “Cell”.

Un farmaco che inibiva KMO esisteva già - Ro 61-8048, ma ci concentreremo su **Ro-61**. Muchowski sapeva che Ro-61 sarebbe stato degradato troppo velocemente nell'organismo, quindi ha pianificato di modificare Ro-61 per creare una nuova molecola che durasse più a lungo. Ha chiamato questo nuovo farmaco **JM6** sperando che l'organismo lo convertisse gradualmente nella forma attiva del KMO-inibitore, Ro-61.

La sperimentazione.

Il gruppo di Muchowski ha deciso di sperimentare JM6 su un modello murino della malattia di Huntington, chiamato **topo R6/2**. Questi topi sviluppano i sintomi molto rapidamente, dopo solo un mese circa e in genere muoiono dopo 3-4 mesi.

Quando ai topi veniva somministrato JM6 con il cibo, la loro durata di vita aumentava significativamente. Metà dei topi non trattati sono morti nel giro di 13 settimane mentre la metà trattata con JM6 è sopravvissuta due settimane in più - un miglioramento del 15%.

Il gruppo di Muchowski ha esaminato quindi al microscopio i cervelli dei topi trattati con JM6. Sorprendentemente, non sono stati riscontrati cambiamenti nell'accumulo della proteina huntingtina mutata. D'altra parte però sono state riscontrate due importanti differenze: la prima, che le connessioni tra i neuroni - le sinapsi - apparivano più sane; la seconda, che c'erano meno segni di attivazione delle cellule immunitarie del cervello, chiamate microglia.

Dietro le quinte: come e perchè?

E' sempre fondamentale andare a guardare dietro le quinte di un risultato positivo come questo, per capire **come** il farmaco agisca e **perchè** produca determinati effetti. Il gruppo di Muchowski è andato a verificare proprio questo, e i risultati sono stati piuttosto sorprendenti.

Quando ai topi veniva somministrata una singola dose di JM6, i livelli del farmaco nel sangue crescevano come previsto. Anche i livelli ematici di Ro-61 crescevano, come risultato della conversione di JM6 in Ro-61 nell'organismo.

La cosa sorprendente era che nessuna delle due molecole aveva raggiunto il cervello - entrambe le sostanze venivano bloccate dalla **barriera emato-encefalica**, uno scudo difensivo che evita a molte molecole di passare dal sangue al cervello.

Ma se il farmaco non raggiunge il cervello, come può causare i miglioramenti rilevati all'esame microscopico del cervello dei topi trattati con JM6?

Tenendo presente che molti processi chimici sono presenti sia dentro che fuori il cervello, Muchowski si chiese se il farmaco potesse inibire KMO nei globuli bianchi del sangue, causando la produzione di una sostanza detta **chinurenina**, che è affine a Kyna - "il buono" che protegge il cervello.

Sappiamo che la chinurenina riesce ad attraversare la barriera emato-encefalica e, una volta nel cervello, viene convertita in Kyna. Potrebbe spiegarsi così come questo farmaco protegga il cervello?

Per dimostrare quest'ipotesi, il gruppo di ricerca ha realizzato ulteriori studi utilizzando una tecnica detta microdialisi. Attraverso la microdialisi i ricercatori sono in grado di misurare i livelli delle sostanze chimiche nel cervello in vivo.

Tramite la microdialisi, Muchowski ha confermato che i livelli di Kyna nel cervello aumentavano rapidamente dopo che JM6 veniva iniettata nel flusso circolatorio, e che Kyna derivava dalla conversione della chinurenina all'interno del cervello.

Riepiloghiamo nuovamente.

Sembra quindi che JM6 protegga il cervello dei topi con MH, ma attraverso un processo piuttosto tortuoso. Innanzitutto JM6 viene convertita nel sangue in Ro-16, quindi Ro-16 inibisce KMO nelle cellule del sangue, causando la produzione della chinurenina. La chinurenina attraversa poi la barriera emato-encefalica raggiungendo il cervello, dove viene infine convertita in Kyna.

Per complicare ulteriormente le cose, nel suo articolo Muchowski fa notare che Kyna potrebbe proteggere il cervello in vari modi - alterando le vie di segnalazione chimiche ed elettriche, sopprimendo il sistema immunitario a livello del cervello o ancora migliorando la produzione di



Sembra che JM6 possa proteggere il cervello dei topi con MH attraverso un insolito processo indiretto.



energia nelle cellule.

JM6 può funzionare anche per l'Alzheimer?

Dal momento che variazioni dell'equilibrio tra Kyna e Quin sono state rilevate anche nella Malattia di Alzheimer, Muchowski ha deciso di sperimentare JM6 anche su un modello murino di Alzheimer, con risultati positivi.

Così come nei topi con MH, JM6 non ha modificato il processo di accumulo di proteine dannose ma ha impedito i danni alle sinapsi tipici della malattia.

I topi con Alzheimer trattati con JM6 diedero migliori risultati rispetto a quelli non trattati quando tentati per memoria e ansia. Anche in questo caso, i miglioramenti corrispondevano ad aumentati livelli di Kyna nel cervello.

Notizie decisamente buone

Sotto qualunque punto di vista lo si guardi, si tratta di un lavoro di ricerca sorprendente che conferma che farmaci KMO-inibitori - una categoria completamente nuova di farmaci per la MH - possono proteggere da alcuni dei danni che si verificano nella malattia di Huntington. L'aumentata sopravvivenza dei topi R6/2 è senza dubbio una buona notizia.

Muchowski confida che presto JM6 sarà disponibile per sperimentazioni sull'uomo. I risultati positivi ottenuti dalle sperimentazioni sui topi con Malattia di Alzheimer potrebbero aumentare le possibilità che vengano fatti rapidi progressi su questo farmaco, dando una accelerata ai potenziali benefici per i pazienti con MH.

In ogni caso, se anche JM6 non si rivelerà un farmaco efficace per i pazienti, l'idea che si possa alterare la malattia all'interno del cervello agendo su cellule che si trovano all'esterno di esso, rappresenta un importante cambiamento nel modo di pensare quali tipi di farmaci possano essere candidati per il trattamento della MH. Il fatto di non essere in grado di attraversare la barriera emato-encefalica potrebbe non essere più l'ostacolo che finora pensavamo.

Dov'è l'inghippo?

Buone notizie come queste andrebbero festeggiate. Allo stesso tempo, HDBuzz pensa che sia sempre meglio essere un pochino scettici. I pazienti con la MH e le loro famiglie sono fin troppo abituate a sentir parlare di scoperte eccitanti che però poi non si traducono in cure. E' ancora troppo presto per parlare di farmaci KMO-inibitori - quindi, quali sono le possibili insidie?



Si spera che i KMO-inibitori siano in grado di proteggere le cellule dai danni dovuti ad un'eccessiva stimolazione elettrica o chimica - nota come morte da eccitotossicità

Una nota di prudenza da fare è che i topi affetti da MH trattati con JM6 hanno sì dimostrato di vivere più a lungo ma non hanno dimostrato un miglioramento dei sintomi. Questo potrebbe essere dovuto al fatto che i topi R6/2 avevano una forma di malattia che evolveva molto rapidamente. E' difficile però prevedere in modo sicuro cosa potrebbe verificarsi nei pazienti con MH - vivranno anche loro più a lungo se trattati con JM6? Nel corso della malattia staranno meglio e avranno migliori capacità funzionali? Al momento non lo sappiamo.

Un'altra cosa che va considerata è che il meccanismo d'azione di JM6 è molto indiretto. Esistono tanti passaggi tra il momento in cui si manda giù il farmaco e quello in cui si realizzano gli effetti protettivi di Kyna. Ciò avrà anche i suoi vantaggi - come fa notare Muchowski, questo rende il farmaco più sicuro potendo bilanciare gli effetti del farmaco. D'altra parte, per ogni passaggio in più potrebbe esserci qualcosa che non funziona allo stesso modo nell'uomo.

L'unico modo per dissolvere questi dubbi è sperimentare JM6 sull'uomo. Ci vorranno anni prima che vengano avviati e condotti degli studi clinici, arruolati i pazienti etc. Nel frattempo dovremmo essere in grado di ottenere ulteriori informazioni studiando il farmaco in altri modelli animali di MH.

L'ultima parola

Era da un po' che attendevamo i risultati di questa ricerca sul KMO-inibitore e questo resoconto positivo, su una rivista scientifica di tutto rispetto, dà una bella spinta al lavoro di Muchowski e altri ricercatori che stanno lavorando sul fronte KMO. Potete scommettere che sentirete presto parlare di KMO, e HDBuzz sarà lì per darvi ogni informazione.

Tradotto da:

Panel Traduttori Volontari di AICH-Roma ONLUS

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.

Terapie Trattamenti

JM6 Farmaco sperimentale che viene convertito dal corpo in Ro-61, che inibisce l' enzima KMO

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

