

## Intervista al team scientifico di CHDI

HDBuzz intervista i maggiori scienziati di CHDI, il massimo finanziatore mondiale della ricerca sulla MH



Di Dr Ed Wild

04 marzo 2013

A cura di Dr Jeff Carroll

Tradotto da Dr. Gioia Jacopini

Articolo pubblicato per la prima volta 18 maggio 2012

La Conferenza sulle Terapie per la Malattia di Huntington del 2012 ha portato una buona dose di novità, entusiasmo e ottimismo per le persone che sono in disperata attesa di trattamenti efficaci per la MH. HDBuzz ha intervistato alcune delle menti scientifiche più importanti che stanno dietro la Fondazione CHDI, organizzatore della Conferenza.

### Che cosa è CHDI?

E' una continua fonte di sorpresa per noi che molte persone delle famiglie colpite da MH non abbiano sentito parlare di CHDI, considerando che è, di gran lunga, il più grande finanziatore della ricerca sulla Malattia di Huntington in tutto il mondo. La struttura e la missione di CHDI sono molto insolite - non solo nell'ambito della Malattia di Huntington, ma in ogni area di ricerca. Per molti aspetti, CHDI assomiglia a una casa farmaceutica commerciale - ha una struttura di gestione, dispone di una pipeline di 'obiettivi' e impiega scienziati "cacciatori-di-farmaci", molti dei quali con esperienza nel settore farmaceutico. Eppure CHDI è una organizzazione non-profit, interamente finanziata da donazioni, senza necessità di fornire un ritorno economico per gli azionisti. La motivazione principale di CHDI è il tempo, non il denaro. La caratteristica davvero unica è che CHDI è impegnata interamente nello sviluppo di trattamenti per una malattia - quella di Huntington - e, altrettanto singolarmente, non ha propri laboratori di fisica ma guida la ricerca sulla MH attraverso collaborazioni con i ricercatori accademici e commerciali.



*Robert Pacifici, Capo Dipartimento Scientifico CHDI*

*Immagine di: Blumenstein/CHDI*

La nostra intervista alla Conferenza 2011 esplorò in dettaglio la configurazione insolita di CHDI. Quest'anno, alla Conferenza 2012, abbiamo voluto concentrarci su ciò che c'è di nuovo e sul senso palpabile di eccitazione riguardo alle prossime sperimentazioni di nuovi farmaci per la MH.

## Un momento emozionante per i farmaci

Come evidenziano i nostri tweet e le relazioni alla Conferenza, c'è la sensazione reale che il 2012 segnerà l'inizio di una nuova era nello sviluppo di farmaci per la Malattia di Huntington. Sono in programma diverse sperimentazioni umane, a lungo attese, del silenziamento genico, e gli sforzi paralleli di CHDI per produrre nuovi farmaci, specificamente mirati a diversi problemi della MH, sono vistosamente progrediti.

Abbiamo iniziato chiedendo a Robert Pacifici, Direttore Scientifico di CHDI, che cosa ci sia di diverso in questi studi in arrivo rispetto a quello che abbiamo visto prima. Ci ha risposto che tre cose lo rendono ottimista. “La prima è il numero di tiri in porta. Abbiamo a disposizione un sacco di opportunità che si trovano in una fase molto avanzata. La seconda cosa è la diversità. Se ci stessi concentrando su un solo approccio, sarei molto nervoso, ma non è così - abbiamo diverse opportunità ”.

Pacifici e i suoi principali collaboratori in ambito chimico e biologico - rispettivamente Celia Dominguez e Ignacio Muñoz-Sanjuan - sono giustamente orgogliosi dei farmaci che hanno accuratamente progettato e testato. Una cosa che distingue la nuova generazione di farmaci sperimentali è che sono stati progettati specificamente per la Malattia di Huntington, piuttosto che ri-elaborati da altre malattie - come dice Dominguez, “queste molecole sono state realizzate a mano proprio per la MH sin dall'inizio.”

La terza cosa che rende ottimista Pacifici riguarda l'essenza di ciò che motiva i ricercatori ad eseguire uno studio clinico. “Abbiamo progettato le cose in modo tale che ci sono tutte le possibilità di successo - ma se fallissero ”, dice Pacifici, “sarebbero comunque una fonte di informazione. Tutto sta procedendo per darci un risultato definitivo. ”

«C'è tutta la possibilità di avere successo-ma se i trial falliscono , sono lo stesso informativi.  
Tutto da un risultato chiaro »

Questo ha richiesto due modifiche fondamentali del modo in cui sono gestite le sperimentazioni. In primo luogo, ci devono essere innumerevoli prove del farmaco prima che entri nella sperimentazione umana, per essere certi che faccia quello che dovrebbe. In secondo luogo, la sperimentazione deve essere progettata in modo da consentire dei risultati che abbiano un senso, o positivo o negativo.

Dato il costo finanziario e temporale delle sperimentazioni - dice Pacifici - non è sufficiente ottenere un risultato negativo senza conoscerne il perché. I disegni sperimentali di CHDI utilizzano tre livelli di “biomarkers” per monitorare gli effetti di un farmaco, dal colpire l'obiettivo all'avere un “effetto

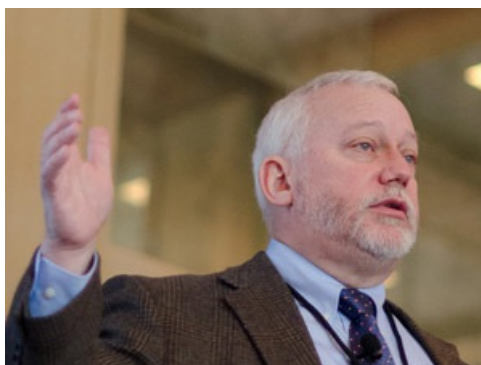
biologico significativo” sulla malattia. “ E' ancora possibile, nonostante tutto, che il farmaco non risolva la Malattia di Huntington, ma se so che ho colpito il bersaglio, però non ho risolto la MH, so pure che il bersaglio non può essere questo e che me lo devo andare a cercare da un'altra parte”

Come esempio del tipo di approccio seguito da CHDI, Pacifici cita caspasi-6, un enzima ritenuto importante nel trasformare la proteina huntingtina mutante in frammenti tossici. CHDI ha lavorato intensamente per studiare l'enzima e sviluppare farmaci per ridurre la sua attività. Ma più cose scoprivano, meno promettente sembrava come approccio terapeutico, ed è stata presa la difficile decisione di interrompere il programma. Ma CHDI non si è solo allontanato da caspasi-6 - fa notare Pacifici. “Abbiamo fatto in modo di chiudere il progetto correttamente e stiamo pubblicando i nostri risultati, in modo che chiunque altro fosse interessato possa attingervi. Saremmo felici di essere smentiti. ”

## Un nuovo approccio

Con il silenziamento genico e le promettenti sostanze quali gli inibitori della fosfodiesterasi (PDE) e gli inibitori KMO che rapidamente avanzano verso studi clinici, se CHDI fosse una tipica società farmaceutica questo potrebbe essere il momento di mettere in pausa gli sforzi per scoprire nuovi obiettivi e sviluppare nuove molecole. Al contrario, la Fondazione ha appena presentato un nuovo approccio al problema di studiare e sviluppare trattamenti per la MH - usare la biologia dei sistemi.

Keith Elliston è Vice Presidente di nuova nomina CHDI per la Biologia dei Sistemi. “I sistemi biologici”, spiega Elliston, “hanno un carattere particolare intrinseco che non si può capire se si guarda alle singole parti, una alla volta. Dobbiamo guardare all'insieme delle parti come a un tutto, piuttosto che ai singoli componenti. ”



*Keith Elliston, Nuovo Vice Presidente CHDI per la Biologia dei Sistemi*

*Immagine di: [Blumenstein/CHDI](#)*

Sembra così ragionevole che ci chiediamo brevemente perché qualcuno dovrebbe fare qualcosa di diverso. Elliston lo spiega in termini storici. “La rivoluzione della biologia molecolare ha radicalmente cambiato il nostro modo di pensare la biologia. Ci ha portato da una situazione in cui prendevamo in considerazione i sistemi nel loro insieme per capire come funzionano, ad una situazione in cui potremmo suddividerli nelle loro componenti atomiche. Ma è chiaro che i sistemi biologici sono molto più complessi di così. ”

Va bene, ma la Malattia di Huntington non è fondamentalmente un problema semplice - una

balbuzie genetica unica, che provoca la morte delle cellule cerebrali? Non proprio - dice Elliston. Una cellula con la mutazione MH “ha cambiato la sua natura - non è morta, è ancora viva, ma è sostanzialmente modificata. La sfida è quella di scoprire come è stata modificata, e poi come possiamo riportare indietro il sistema verso una condizione più favorevole”.

Elliston ritiene che la biologia dei sistemi presenti un nuovo modo di intendere lo sviluppo di farmaci. “La saggezza popolare dice che se facciamo un farmaco che altera un singolo punto del sistema, siamo in grado di cambiare il modo in cui funziona tutto il sistema. Ma i farmaci hanno molti effetti diversi, e può essere l'insieme degli effetti a spostare il sistema in un modo o nell'altro.”

In un certo senso, quindi, sembra che la biologia dei sistemi stia per farci render conto che abbiamo sempre avuto a che fare con dei sistemi, forse senza accorgercene. Elliston fa una chiara analogia. “Se prendo uno spillo e lo premo contro un palloncino, lo faccio scoppiare. Se con una mano lo spingo in molti punti cambia forma. E' la stessa cosa con la biologia. Più delicatamente la spingo, più è probabile che io la sposti da uno stato ad un altro.”

L'apertura e la condivisione sono aspetti importanti dell'avanzamento di CHDI nei confronti della biologia dei sistemi. La Fondazione ha molti partner accademici e dell'industria, e mira a colmare le lacune in cui tali metodi di lavoro tradizionali non sempre operano bene. “La cosa fondamentale che CHDI può fare è creare il database - quali sono i giusti modelli di cui abbiamo bisogno, quali sono i meccanismi della malattia - quando abbiamo messo insieme e sistemato queste cose, si può sostanzialmente dare il via ai programmi MH in tutta l'industria farmaceutica, perché abbiamo fatto la biologia.”

## “Big Pharma”

«La nostra strategia è essere sicuri che niente di critico sia al di là del nostro controllo»

E' stato un anno ambivalente per l'industria farmaceutica e la Malattia di Huntington. Le famiglie con MH sono state comprensibilmente deluse quando Novartis ha annunciato che stavano staccando la spina del loro programma sulle malattie neurodegenerative, compreso il loro lavoro sulla MH.

Nel frattempo, un altro gigante farmaceutico, Pfizer, ha annunciato grandi risultati preliminari dalla sua collaborazione con CHDI, per sviluppare farmaci PDE volti a migliorare il funzionamento delle connessioni sinaptiche tra i neuroni. Pfizer sta ora pianificando una sperimentazione farmacologica che potrebbe iniziare già nel 2013.

Pacifici resta ottimista in merito al coinvolgimento, a volte imprevedibile, delle aziende farmaceutiche commerciali nella ricerca sulla MH. “Dato che CHDI ha il lusso di prospettive a lungo termine e le risorse finanziarie” - dice - “è in grado di essere indipendente. E' deludente quando una società toglie priorità a certi studi, ma la nostra strategia è stata quella di fare in modo che nulla di ciò che si trova sul percorso critico stia fuori del nostro controllo.”

## Da piccoli semi

CHDI si è reinventata quest'anno con un nuovo logo - un albero fatto di strutture connesse - che rappresenta la chimica delle molecole di un farmaco, o forse i sistemi biologici di Elliston. Si tratta di una immagine appropriata, dal momento che le piantine che CHDI ha seminato e coltivato in questi ultimi sette anni si sono spesso dimostrate fragili e difficili da coltivare. Ma c'è la concreta sensazione, sia all'interno della Fondazione che nella comunità mondiale dei ricercatori MH, che i loro sforzi saranno premiati e tutte le ragioni per credere che le future sperimentazioni di farmaci "progettati specificamente con la MH in mente" daranno i loro frutti. O, per lo meno, forniranno un riparo dalla tempesta.

---

*L'iscrizione alla Conferenza sulle Terapie del Dr Wild e del Dr Carroll's registration è stata pagata dalla Fondazione CHDI, Inc., ma la loro partecipazione è stata sponsorizzata da HDBuzz e dall'European HD Network, con fondi indipendenti da CHDI. CHDI non ha avuto alcun ruolo nel selezionare gli argomenti o il contenuto degli articoli di HDBuzz. Per ottenere più della informazione riguarda la nostra norma di divulgazione, leggi il nostro FAQ...*

---

## GLOSSARIO

**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.

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

**Terapie** Trattamenti

**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](http://hdbuzz.net)

Creato al 30 giugno 2018 — Scaricato da <https://it.hdbuzz.net/085>

Alcune parti di testo in questa pagina non sono ancora state tradotte. Sono mostrate in lingua originale. Stiamo lavorando per tradurre tutti i contenuti prima possibile.