

## Aggiornamento sulla Conferenza 2013 sulle Terapie per la MH: Giorno 3

Ultimo giorno del nostro resoconto sulla Conferenza 2013 sulle Terapie per la Malattia di Huntington



Di Dr Jeff Carroll

16 agosto 2013

A cura di Professor Ed Wild

Tradotto da Lara Zaccaria

Articolo pubblicato per la prima volta 11 aprile 2013

I nostro rapporto quotidiano dalla Conferenza annuale sulle Terapie per la Malattia di Huntington a Venezia, Italia, nel terzo e ultimo giorno della conferenza.

09:07 - Il terzo giorno della Conferenza sulle Terapie per la MH inizia con una sessione sui programmi più emozionanti alla CHDI, che si stanno avvicinando alla sperimentazione clinica.

09:10 - **Marg Sutherland** del National Institute of Health sta descrivendo i programmi diretti a finanziare e sostenere la ricerca sulla MH. Il National Institute of Health sta supportando la ricerca sulla MH con una somma di 54 milioni di dollari ogni anno!



*La conferenza sulle terapie per la MH si é tenuta a Venezia*

09:27 - **Margaret Zaleska** della Pfizer sta descrivendo il lavoro del gigante farmaceutico per sviluppare un entusiasmante e nuovo farmaco per la MH. Il nuovo farmaco della Pfizer ("MP-10") ha come target una cosa chiamata "fosfodiesterasi-10A". Nei topi MH, l' MP-10 ha una serie di effetti benefici, sostenendo l'idea che potrebbe essere utile per i pazienti. Cosa incoraggiante, gli effetti benefici dell' MP-10 nei topi MH durano più a lungo del farmaco, suggerendo che potrebbe funzionare su qualcosa di più dei sintomi. La Pfizer ha completato il suo test di imaging nei pazienti MH che era stato inteso per aiutare a decidere se andare avanti con la sperimentazione del farmaco. La risposta: **SI**. La sperimentazione della Pfizer valuterà la sicurezza e la tollerabilità nei pazienti MH e durerà 28 giorni con imaging MRI funzionale. La Pfizer prevede che la sperimentazione del suo farmaco nei pazienti MH inizierà nel 2014.

10:18 - **Ladislav Mrzljak** dà un aggiornamento sul programma di ricerca sull' inibitore della KMO della CHDI. L'inibizione della KMO dovrebbe migliorare nella MH l'equilibrio tra sostanze chimiche cerebrali tossiche e protettive. Il farmaco della CHDI si chiama CHDI246. CHDI246 è stato scelto come il candidato di punta per le sue proprietà inibitorie della KMO ma non penetra nel cervello molto bene - tuttavia fa buone cose nel sangue che poi producono benefici per il cervello. Il CHDI246 produce il tipo di cambiamenti chimici che vogliamo vedere nel liquido spinale dei modelli animali MH. Il CHDI246 non produce miglioramenti nei topi MH. Un po' una sorpresa, ma può essere a causa delle fondamentali differenze tra i topi e le persone. La ricerca della CHDI si chiede se il JM6, un inibitore della KMO riportato in precedenza, funziona come sostiene la pubblicazione. Nonostante i risultati negativi negli studi sui topi, cambiamenti chimici favorevoli nei test sui primati inducono la CHDI a voler portare avanti il CHDI246.

11:07 - **Vahri Beaumont** della CHDI sta descrivendo il loro lavoro sugli "inibitori di HDAC". Anni di lavoro di Gill Bates al King College di Londra suggeriscono che bloccare uno specifico HDAC - l' HDAC4 - aiuta i topi MH. L' HDAC4 si attacca alla proteina mutante MH, ma non a quella normale. Questo è un segno che l' HDAC4 potrebbe non essere buono nella MH. Liberarsi di metà degli HDAC4 nei topi MH fa in modo che i loro neuroni funzionino molto meglio, e aiuta i topi a vivere più a lungo. CHDI sta lavorando per sviluppare un farmaco per bloccare HDAC4 che possa essere preso come una pillola. CHDI ha identificato diversi farmaci specifici che sono potenti inibitori di HDAC4 e li sta testando nei topi. Beaumont ci dice che i primi dati mostrano che bloccando con un farmaco gli HDAC4 nei topi non si assiste a grandi miglioramenti nei sintomi MH nei topi con esso trattati. Quindi c'è un sacco di lavoro da fare per comprendere l' HDAC4 nella MH.

11:56 - **Jonathan Bard** di CHDI fornisce un aggiornamento sui farmaci attivatori di TrkB (si legge track-bee!). Gli attivatori di TrkB mirano a riprodurre gli effetti 'nutritivi' della sostanza chimica cerebrale BDNF. Mantiene in vita i neuroni e è ridotto nella MH. CHDI sta inoltre cercando di distribuire BDNF direttamente nel cervello utilizzando un virus chiamato AAV come vettore. CHDI sta testando due molecole anticorpali attivatrici di TrkB. I primi risultati

del BDNF veicolato da virus nel cervello dei topi sono buoni - incrementa l'attività degli TrkB, come previsto. Sono i primi giorni per i programmi TrkB e BDNF della CHDI, ma già promettono bene. Questi ragazzi sanno davvero 'il fatto loro'.

14:15 - A seguire la sessione sui biomarcatori, la comprensione del modo migliore di misurare e prevedere il decorso nella MH per aiutare a dire se i farmaci funzionano.

14:20 - **Beth Borowsky** della CHDI presenta un lavoro relativo a una sostanza chiamata 8OHdG, che in precedenza è stata segnalata come un biomarcatore per la MH. L' 8OHdG viene prodotto quando il DNA è danneggiato e un documento del 2006 riferisce essere aumentata nel sangue dei pazienti MH. Borowsky ha condotto un' incredibilmente attenta rivalutazione 'multi-lab' dell' 8OHdG in un centinaio di campioni di sangue. **Borowsky** riporta che non c'erano in realtà differenze nell' 8OHdG nei vari stadi della malattia, o in relazione alla progressione nei pazienti e che l'8OHdG non è un biomarcatore del grado di progressione della MH. Una rigorosa 'replica' come questa - rivalutare con attenzione i risultati degli altri - è una parte incredibilmente importante della scienza, ma raramente eseguita. Borowsky dice che lo studio Track-HD è durato 4 anni e ha individuato il miglior 'imaging', i biomarcatori clinici e cognitivi (il pensiero). Gli ultimi dati dal Track-HD ci dicono che il volume del cervello e altre misure sono in grado di predire come la malattia possa progredire in futuro (E 'importante notare che queste misure non sono ancora utili nei singoli pazienti, ma solo quando confrontate in gruppi). Il passo successivo è quello di utilizzare queste misure per aiutare a eseguire sperimentazioni farmacologiche nei pazienti MH.

14:46 - **Borowsky**: CHDI supporta anche lo studio CAB per lo sviluppo di ottimizzati test sulle capacità di pensiero per le sperimentazioni cliniche nella MH. Punteggi cognitivi 'composti', che combinano i risultati di diversi test, sono probabilmente i migliori. È il momento di testare i nostri biomarcatori più promettenti in uno studio clinico.

14:52 - **Borowsky** annuncia la prima sperimentazione clinica umana di CHDI - sull' esercizio aerobico nella malattia di Huntington! Lo studio mirerà principalmente a convalidare i biomarcatori che abbiamo sviluppato nel corso degli ultimi anni. Ma anche se l'esercizio è utile.

15:00 - **Tiago Mestre** dà un aggiornamento sullo studio Enroll-HD, che è ora in corso. Enroll-HD combina, aggiorna e sostituisce l' European Registry study e l' American Cohort study. Enroll-HD è uno studio osservazionale - i partecipanti vengono studiati, ma non viene dato alcun farmaco. Enroll-HD mira a comprendere la malattia, migliorare l'assistenza clinica e permettere la ricerca clinica (ad esempio, sperimentazioni su farmaci futuri e biomarcatori). Le persone che siano risultate MH positive o negative, le persone che non si sono sottoposte a test genetico, e le persone non a rischio, possono tutte prendere parte a Enroll-HD. L'obiettivo è quello di reclutare un terzo della popolazione a rischio per la MH in ogni regione in cui lo studio è in corso (Nord e Sud America, Europa, Australia).

16:07 - **Carole Ho** della Genentech dà un aggiornamento sull' Iniziativa per la Prevenzione dell' Alzheimer. Dobbiamo imparare da altre malattie neurodegenerative. La maggior parte

dei casi di morbo di Alzheimer non sono causati da una specifica mutazione (come è invece la MH), ma alcuni casi lo sono. Recenti sperimentazioni di farmaci per l' Alzheimer hanno deluso, forse perché il farmaco veniva dato troppo tardi nella malattia. Tuttavia, concentrarsi sul piccolo numero di pazienti con forme genetiche di Alzheimer consente che i trattamenti siano somministrati molto prima. Ora Genentech sta iniziando le sperimentazioni del suo nuovo farmaco crenezumab nelle persone con malattia di Alzheimer genetica prima ancora dell' esordio dei sintomi. **Ognuno** con la MH ha la stessa mutazione genetica di base, quindi sperimentazioni preventive o molto precoci sarebbero possibili. Buone notizie per la MH! Il farmaco della Genentech non funzionerebbe comunque per la MH, ma possiamo imparare da questo modo di fare sperimentazioni. La FDA ha recentemente alleggerito i suoi criteri per l'approvazione di nuovi farmaci per l' Alzheimer, rendendola un po' più facile. La sperimentazione per l' Alzheimer coinvolgerà i pazienti in Colombia la cui informazione genetica è stata utilizzata per sviluppare il farmaco - la comunità MH ha bisogno di ricordare e aiutare le famiglie venezuelane dove la MH è molto comune e il cui DNA ha aiutato a trovare il gene MH.

17:00 - L'ultimo oratore è **Kenneth Marek** dell' Istituto per le Malattie Neurodegenerative, CT USA, un esperto di metodi 'di imaging molecolare'. Scansioni cerebrali con nomi come PET e SPECT ci permettono di vedere i cambiamenti chimici nel cervello di esseri umani vivi. L'imaging molecolare è già disponibile per aiutare a diagnosticare il Parkinson e l'Alzheimer, grazie alla misurazione dell'accumulo di proteine dannose. Noi non abbiamo ancora una modalità di scansione dei pazienti per misurare i livelli di proteina huntingtina, ma sarebbe molto utile e ci si sta lavorando. Tuttavia, altri tipi di imaging potrebbero essere utili per la ricerca sulla MH, come uno che misura il PDE10, il target del farmaco per la MH della Pfizer.

#### Conclusioni al tramonto

Questa sera segna la fine della Conferenza sulle Terapie per la MH di quest' anno, ci stiamo salutano l'un l'altro e salutiamo Venezia. Lasciare questi incontri è sempre agrodolce - da un lato, sono stati pochi giorni molto stimolanti di scienza d'avanguardia sulla MH, e torneremo al nostro lavoro ricaricati e pienamente informati. Ma allo stesso tempo, le inevitabili sfide lungo la strada ricordano la difficoltà del nostro compito, e quanto sia importante per le famiglie MH che raggiungiamo il successo il più rapidamente possibile.

Tra le novità più interessanti di quest'anno c'è il rapido progresso del farmaco PDE10A di Pfizer, reso possibile dalla collaborazione con CHDI, verso studi clinici sull' uomo. I dati sui topi MH presentati qui sono tra i più emozionanti che abbiamo visto per qualsiasi farmaco presentato. A conferma che si tratta di un candidato farmaco molto emozionante, le sperimentazioni che Pfizer e CHDI hanno pianificato approfittano di tutto quello che abbiamo imparato dagli studi come TRACK-HD e PREDICT-HD, e sarà il più avanzato mai eseguito nella MH.

Anche il silenziamento genico ha ricevuto una spinta entusiasmante questa settimana con l'annunciata collaborazione di molti milioni di dollari tra la biotech Isis e il gigante farmaceutico Roche per portare i farmaci per il silenziamento della MH verso la clinica. Come molti scienziati, noi pensiamo che il silenziamento genico sia l'approccio più promettente per lo sviluppo di terapie significative per le famiglie MH, ed è gratificante che le grandi società siano disposte a fare un grande investimento finanziario nella terapia.

Lo sviluppo di trattamenti per la MH è una tal grande sfida che è certo che alcuni tentativi falliranno lungo la strada. Ad esempio, alcuni farmaci che sembravano promettenti nei primi stadi di sviluppo, tra cui gli 'inibitori HDAC4' di CHDI, ora sembrano forse un po' meno entusiasmanti di quanto sperassimo. Inoltre, il fallimento di 8OH-dG come 'biomarcatore' per la MH comporta l'aver uno strumento in meno nella nostra scatola per le sperimentazioni cliniche. Vorremmo incoraggiare le famiglie ad unirsi a noi nel pensare a questi "fallimenti" come sviluppi positivi - che ci aiutano a concentrarci sugli approcci più promettenti.

La strada per terapie efficaci per la MH è lunga. Anche se non siamo ancora alla fine di questa strada, è chiaro che abbiamo fatto notevoli progressi lungo il percorso. Gli sviluppi presentati in questo incontro ci lasciano pieni di energia, eccitati e colmi di speranza per il futuro delle terapie per la MH.

---

*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.

**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

**Osservazionale** Uno studio in cui le misurazioni sono fatte su volontari ma non é somministrato alcun farmaco sperimentale o trattamento

**studio clinico** Esperimenti accuratamente progettati per rispondere a quesiti specifici sugli effetti di un farmaco sull'uomo.

**Terapie** Trattamenti

**PDE10** una proteina del cervello potrebbe essere un buon bersaglio per un farmaco e un marcatore biologico nella Malattia di Huntington. PDE10 è stata riscontrata quasi solamente nelle aree di cervello dove le cellule cerebrali nella MH muoiono.

**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 cervedllo: un fattore di crescita che potrebbe essere capace di proteggere i neuroni nella MH

**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

**AAV** Un virus che può esser utilizzato per veicolare i farmaci di terapia genica alle cellule. AAV sta per virus adeno-associato

---

© HDBuzz 2011-2021. 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 settembre 2021 — Scaricato da <https://it.hdbuzz.net/125>

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.