



Farmaco di silenziamento genico risultato sicuro nei malati di SLA...porta avanti le sperimentazioni sulla malattia di Huntington

Il farmaco, iniettato nel liquido spinale di malati di SLA, risulta sicuro. Buone notizie per simili test per la MH.

Di Joseph Ochaba 11 settembre 2013 A cura di Professor Ed Wild

Tradotto da Lara Zaccaria Articolo pubblicato per la prima volta 29 giugno 2013

I farmaci di silenziamento genico, che dicono alle cellule di smettere di produrre la proteina huntingtina dannosa, sono tra i più importanti approcci in lavorazione per la lotta contro la malattia di Huntington. Una sperimentazione umana su una malattia del motoneurone, che ha utilizzato farmaci 'ASO' di silenziamento genico, ha appena mostrato che i farmaci e la modalità di somministrazione sono sicuri, incentivando i programmi per ottenere che i test clinici di questi farmaci siano eseguiti nella MH.

Il silenzio del gene è d'oro

Proteine anomale o mutanti sono la causa di molte malattie del cervello, tra cui la malattia di Huntington. Trattamenti di 'silenziamento genico' sono farmaci 'designer' che dicono alle cellule di smettere di produrre una particolare proteina dannosa. Un gene è un codice per la produzione di una proteina, ma le cellule fanno una 'copia di lavoro' del gene, che contiene istruzioni che vengono lette più e più volte per produrre la proteina più volte. I farmaci di silenziamento genico sono accuratamente progettati per attaccarsi alla molecola messaggio di una proteina scelta, in modo che non possa più essere letta e che una quantità inferiore della sua proteina venga prodotta.



Questa prova di silenziamento genico ha coinvolto pazienti con la SLA, conosciuta anche come malattia del motoneurone e malattia di Lou Gehrig, il famoso giocatore di baseball che ha avuto la malattia. Anche il fisico Stephen Hawking, qui fluttuante in assenza di gravità, ha la SLA.

I farmaci di silenziamento genico sono probabilmente il miglior approccio attualmente in lavorazione per combattere la malattia di Huntington. Molti farmaci di silenziamento genico hanno funzionato bene nei modelli animali della MH. Ci sono diversi 'tipi' di silenziamento genico che utilizzano strutture chimiche e metodi per veicolare il farmaco nel cervello leggermente diversi.

Questo articolo riguarda una sperimentazione sugli *oligonucleotidi antisenso* o ASO nei pazienti. Gli ASO sono un particolare tipo di silenziamento del gene che sembra riescano a diffondersi molto bene attraverso il sistema nervoso quando iniettati nel liquido cerebrospinale, e sono in grado di attraversare il 'checkpoint di dogana' del nostro cervello conosciuto come la *barriera sanguigna del cervello* - un grande problema affrontato dagli scienziati che stanno sviluppando i farmaci per le malattie del cervello.

Chi è Lou?

I pazienti in questa sperimentazione avevano una malattia chiamata con tre nomi diversi - sclerosi laterale amiotrofica (SLA), malattia del motoneurone e malattia di Lou Gehrig. Gehrig era un famoso giocatore di baseball che soffrì di questa malattia che colpisce le cellule nervose nel cervello e nel midollo spinale, portando infine alla paralisi e alla morte.

Nella malattia di Huntington, tutti i pazienti hanno la stessa mutazione genetica nel gene responsabile della produzione della proteina huntingtina. Nella SLA, solo una piccola percentuale di pazienti ha una mutazione genetica conosciuta. Circa il 2% ha una particolare mutazione in una proteina chiamata superossido dismutasi 1 (SOD1), che causa una forma familiare o ereditaria della malattia.

Mentre è in corso il lavoro per sviluppare farmaci ASO di silenziamento genico per la

malattia di Huntington, la prima sperimentazione di ASO per il trattamento di una malattia del sistema nervoso si è appena conclusa nella SLA. Il processo è stato uno sforzo di collaborazione di ricercatori della Washington University School di Medicina, del Massachusetts General Hospital, della Johns Hopkins University, e del Methodist Neurological Institute, in partnership con Isis Pharmaceuticals. I risultati sono stati recentemente pubblicati sulla rivista Lancet Neurology.

I ricercatori hanno deciso di testare il profilo di sicurezza di ASO sperimentali che mirano a silenziare il gene SOD1. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a test genetico ed sono risultati avere le mutazioni nella SOD1 che causano la loro SLA. Per la prima volta, gli ASO sono stati iniettati direttamente nel liquido che bagna il cervello e il midollo spinale, chiamato liquido cerebrospinale (CSF).

Come hanno fatto?

«Gli ASO sono un particolare tipo di silenziamento genico che sembra riescano a diffondersi abbastanza bene attraverso il sistema nervoso quando iniettati nel liquido cerebrospinale. »

Questo studio clinico ha coinvolto ventuno pazienti affetti da SLA divisi in quattro gruppi diversi. In ogni gruppo, alcuni pazienti hanno ricevuto un inattivo 'placebo', mentre agli altri è stato dato il farmaco attivo. La dose di farmaco è stata differente in ciascun gruppo. Una piccola pompa elettronica è stata chirurgicamente posizionata sotto la pelle e ha continuamente veicolato piccole quantità di farmaco lentamente nel fluido cerebrospinale attraverso un catetere. Si può pensare a questo come ad un qualcosa di simile all' anestesia spinale che le donne possono ricevere durante il parto, ma che dura molto più a lungo.

La sicurezza prima di tutto!

Una cosa importante da notare è che l'obiettivo di questo studio clinico non è stato quello di vedere se il farmaco ASO avrebbe curato la SLA, ma piuttosto quello di controllare la sicurezza e la tollerabilità di una singola dose di ASO di Isis che abbassa il livello della proteina SOD1. Inoltre, i ricercatori hanno voluto verificare se il farmaco attraversasse con successo il sistema di checkpoint del cervello utilizzando il sistema di infusione della pompa. Al termine del test, i ricercatori hanno concluso che il profilo di sicurezza è stato molto buono. Nessuno dei partecipanti allo studio ha avuto seri problemi di tollerabilità e sicurezza correlati alla procedura o all' iniezione dell' ASO test. Uno degli effetti collaterali che la maggior parte dei pazienti ha riferito è stata una sorta di mal di testa temporaneo o mal di schiena dopo la procedura di infusione del farmaco e di raccolta del liquido spinale, cosa che è stata probabilmente dovuta al procedimento stesso, piuttosto che al farmaco. Oltre a guardare il profilo di sicurezza del farmaco, dopo le iniezioni, i ricercatori hanno

prelevato campioni per verificare che il farmaco per il silenziamento stava circolando nel liquido cerebrospinale dei pazienti, che questo fosse aumentato dopo il trattamento e fosse poi rapidamente rimosso dal corpo - tutte cose che sono state confermate.

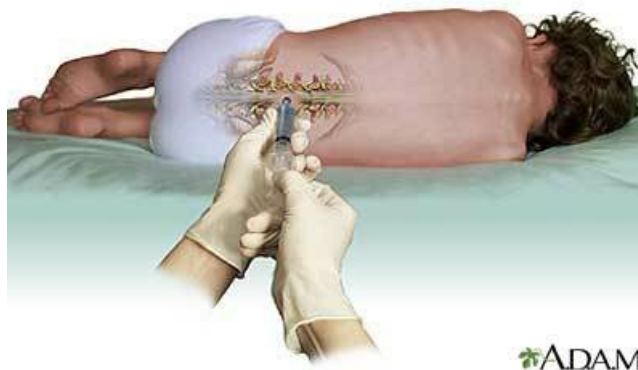
Hanno colpito il bersaglio?

Poiché lo scopo del farmaco ASO è ridurre i livelli della proteina SOD1, sembra ragionevole chiedersi se il farmaco lo abbia fatto o meno. Ma ricordate, questo è stato un test di sicurezza per verificare se la somministrazione di ASO nel sistema nervoso sia pericolosa. I ricercatori non avevano alcuna reale aspettativa che il loro trattamento, fornito a basse dosi per un breve periodo di tempo, alterasse i livelli della proteina SOD1 mutante. Hanno fatto analizzare i livelli della proteina SOD1 nel CSF, ma non hanno trovato alcun cambiamento. Tutte le dosi del farmaco erano basse, e saranno probabilmente necessarie dosi più elevate in studi futuri per effettivamente 'silenziare' la proteina tossica.

Altri indizi

I ricercatori sono stati in grado di esaminare i livelli di SOD1 nel midollo spinale di un partecipante alla sperimentazione che è morto di SLA pochi mesi dopo il trattamento. Essi hanno scoperto che quando hanno confrontato il tessuto di questo paziente con quello degli altri malati, i suoi livelli di proteina SOD1 erano nella fascia bassa del range di normalità. Inoltre, nel midollo spinale di quella persona è stata rilevabile una parte del farmaco ASO. Ciò suggerisce che i farmaci ASO potrebbero essere in grado di durare per un periodo piuttosto lungo.

Quali sono le prospettive?



Il farmaco ASO è stato iniettato nel liquido cerebrospinale di pazienti con SLA con un processo simile a una puntura lombare o a un' anestesia spinale. Non esattamente una passeggiata nel parco, ma un po' più facile di un intervento chirurgico al cervello, che può essere necessario per altre 'tipologie' di silenziamento genico.

Immagine di: [A.D.A.M. Inc.](#)

Il farmaco ASO in questa sperimentazione è stato sviluppato e realizzato da Isis Pharmaceuticals. Parte del loro successo deriva da modificazioni chimiche intelligenti che hanno fatto ai loro ASO per farli durare più a lungo nel corpo e farli attaccare bene ai loro obiettivi. La società sta lavorando per far sì che gli ASO trattino diverse malattie inclusa quella di Huntington. Per il silenziamento della SOD1 nella SLA, hanno in programma di modificare chimicamente gli ASO prima di avviare ulteriori studi clinici di sicurezza e di trattamento farmacologico, probabilmente con dosi più elevate e tempi di trattamento più lunghi.

All' aumentare della dose, faranno attenzione affinché sia assicurato che la terapia non causi danni al cervello o altri effetti collaterali all' abbassarsi dei livelli della proteina SOD1.

E riguardo la malattia di Huntington?

Qualsiasi buona notizia sul silenziamento genico è giustamente accolta con entusiasmo dai membri di una famiglia toccata dalla malattia di Huntington. Ma vale la pena ricordare a noi stessi che il farmaco usato in questo studio non avrebbe funzionato nella MH, perché ha come obiettivo la proteina SOD1 invece della huntingtina mutata. I farmaci per la malattia di Huntington dovranno essere sviluppati separatamente e sottoposti a propri test di sicurezza.

E' anche importante notare che il piccolo numero di partecipanti a questo test limita le conclusioni circa la sicurezza, anche su questo particolare farmaco ASO per la malattia del motoneurone. Eventi rari o effetti collaterali potrebbero non verificarsi in un così piccolo gruppo.

Come abbiamo riferito in Aprile, Isis Pharmaceuticals ha recentemente concluso un accordo enorme di 30 milioni di dollari con la casa farmaceutica Roche, per lavorare insieme affinché i loro ASO silenzianti l' huntingtina vengano portati verso sperimentazioni cliniche per la malattia di Huntington. Isis ha eseguito con successo uno studio di sicurezza di un farmaco ASO per il silenziamento genico dell' huntingtina nei primati - un passo importante sulla strada per ottenere che un farmaco venga approvato per la sperimentazione umana. Al momento, Isis sta ancora affinando i suoi farmaci per la MH e decidendo quale sia il migliore da portare avanti verso sperimentazioni cliniche sugli esseri umani.

Quindi, i risultati incoraggianti di questo studio nei pazienti con SLA forniscono preziose informazioni che aiuteranno a preparare le sperimentazioni sugli ASO di silenziamento genico dell' huntingtina già previste in un prossimo futuro per i pazienti con la malattia di Huntington.

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

Malattia del motoneurone Una malattia neurologica degenerativa in cui i motoneuroni muoiono. Anche conosciuta come SLA o malattia di Lou Gehrig.

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.

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

Placebo Un placebo è un farmaco fittizio che non contiene principi attivi. L'effetto placebo è un effetto psicologico che induce la gente a sentirsi meglio, anche se sta prendendo una pillola che non funziona.

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

CSF Liquido chiaro prodotto dal cervello che circonda e supporta il cervello e il midollo spinale.

© 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

Creato al 04 marzo 2021 — Scaricato da <https://it.hdbuzz.net/131>

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.