Annunciato trial clinico per la Malattia di Huntington: farmaco per l' abbassamento dei livelli di huntintina entra in Fase I di sperimentazione nel 2015

Trial clinico per un' eccitante terapia per la MH pianificato per il 2015. Il primo step é assicurarsi che sia sicuro

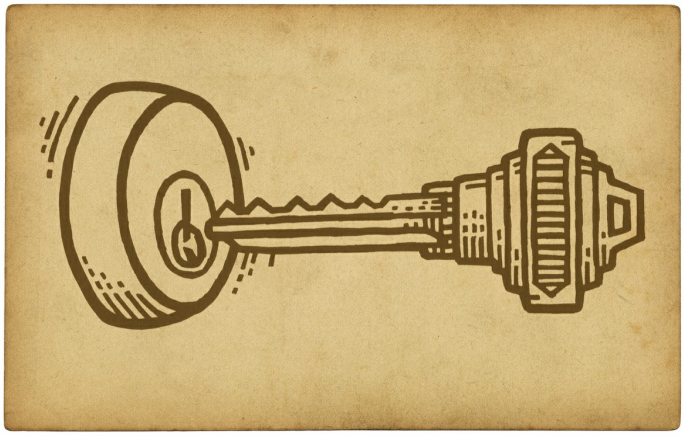
Di Dr Leora Fox | 16 dicembre 2014 | A cura di Dr Tamara Maiuri | Tradotto da Lara Zaccaria | Articolo pubblicato per la prima volta 04 novembre 2014

Una nuova sperimentazione clinica appena annunciata per il 2015 ha l' obiettivo di testare una terapia di "abbassamento dei livelli di huntintina", chiamata oligonucleotide antisenso (ASO), che attacca direttamente l' huntintina mutata. Siamo estremamente entusiasti: è la prima sperimentazione umana di sempre per la MH che mira a combattere la MH alla radice del problema, e ha mostrato risultati promettenti nei modelli animali. Qual è la novità?

Un potenziale farmaco che ha come target il gene MH

La sperimentazione clinica annunciata rappresenta una collaborazione tra la californiana Isis Pharmaceuticals e il gigante farmaceutico svizzero Roche. Il farmaco, chiamato ASO -HTT-Rx, è un composto che mira a trattare la MH mirando il gene stesso.

Il nucleo del problema nella MH risiede in un tratto di DNA difettoso, un tratto 'extra' di triplette CAG nel gene huntintina. Le istruzioni contenute nel gene mutato vengono dapprima copiate in una copia intermedia del DNA detta 'messaggero', da cui viene prodotta la proteina dannosa. Quindi, é il gene mutato la radice del problema, e questo perché le cellule utilizzano le informazioni contenute nel gene per produrre una proteina dannosa.



Proprio come quando una chiave vergine viene incisa con una specifica sequenza di scanalature, ogni ASO ha una struttura di base che può essere ottimizzata per aiutarla ad aderire al messaggio obiettivo corretto, ignorando le migliaia di altri messaggi nella cellula.

La strategia alla base di ASO-HTT-Rx consiste nel “colpire il messaggero”, attaccando lo step intermedio tra il gene e la proteina provocando la distruzione della copia messeggero.

Questi tipi di farmaci sono chiamati ‘oligonucleotidi antisenso", o ASO. Sono molecole sintetiche simil-DNA che posson entrare nelle cellule, attaccarsi al messaggio RNA dell’ huntintina mutata, e causare la sua degradazione. Se dovesse funzionare come ci si attende, questa terapia bloccherà la produzione della proteina huntintina - una strategia “di abbassamento dell’ huntintina” che, nel lungo periodo, avrebbe il potenziale di rallentare o bloccare la progressione della malattia.

Ogni ASO ha una struttura di base che può essere ottimizzata per consentirgli di aderire al messaggero target corretto (quello mutato), ignorando le migliaia di altri messaggeri contenuti nella cellula. Funziona un po’ come quando si va al negozio di ferramenta per fare una copia di una chiave, l'impiegato sceglie una chiave vergine simile alla vostra e quindi forgia la corretta sequenza di scanalature che si incastra perfettamente nella vostra serratura, e non nelle serrature dei vostri vicini. Nel caso degli ASOs, gli scienziati di Isis utilizzano una delle loro molecole ‘portanti’ e la personalizzano, permettendo al farmaco di attaccare solo il messaggero Huntintina.

Tutto questo suona come una tecnologia all’ avanguardia, ma la grande notizia è che Isis ha già testato farmaci a base di ASO in cervelli umani, in trattamenti sperimentali per la SLA (malattia del motoneurone o di Lou Gehrig) e la SMA (atrofia muscolare spinale), e non sono stati segnalati problemi di sicurezza.

Modalità di somministrazione del farmaco

Una delle maggiori differenze tra gli ASOs e i trattamenti farmacologici convenzionali consiste nel fatto che non possono essere somministrati per via orale come una pillola, ma devono essere introdotti direttamente nel sistema nervoso.

Per entrare nel cervello, l' ASO-HTT-Rx verrà somministrato attraverso un ago inserito nella cavità piena di liquido sotto la parte inferiore della spina dorsale. Qualora ciò sembrasse estremo, si tenga presente che questo metodo è abitualmente utilizzato in molti settori della medicina. Una strategia simile è usata dagli oncologi per sottoporre a chemioterapia i pazienti con tumori al cervello. Ancora più comunemente, a molte donne viene somministrata in modo analogo l' 'epidurale' per ridurre il dolore durante il parto.

Un vantaggio importante di farmaci come l' ASO-HTT-Rx è che i ricercatori credono che possa essere somministrato in modo intermittente ed essere ancora efficace. Gli scienziati hanno soprannominato questo tipo di trattamento discontinuo nella MH, una 'vacanza dall' huntintina'; con l'obiettivo di fornire al cervello una pausa dai danni causati dalla proteina huntintina mutata.

> **«Farmaci simili all' ASO-HTT-Rx hanno in modo sicuro ripristinato comportamenti sani nei modelli animali della MH, e spostare il trattamento agli esseri umani è un passo emozionante per tutta la comunità MH. Per quanto eccitanti siano queste evidenze, la prima sperimentazione prevista è strettamente studiata per capire se il farmaco è sicuro. »**

Una volta iniettato nel fluido spinale, ci vogliono circa 4 a 6 settimane perché l'ASO-HTT-Rx faccia effetto, e da studi su animali riteniamo che il silenziamento dell' huntintina possa durare circa 4 mesi. Al momento, lo studio è progettato in modo che i pazienti ricevano il trattamento farmacologico una volta al mese.

La sicurezza prima di tutto

La decisione di portare avanti una sperimentazione clinica a partire dal 2015 è il risultato di più di dieci anni di lavoro che ha coinvolto molti ricercatori sia in università che nelle aziende. Quando trattati con l' ASO-HTT-Rx, i topi di laboratorio, modelli di Huntington, mostrano robusti benefici - anche se trattati con ASOs dopo che cominciano a mostrare i sintomi della malattia si rilevano miglioramenti nel loro cervello e nel comportamento.

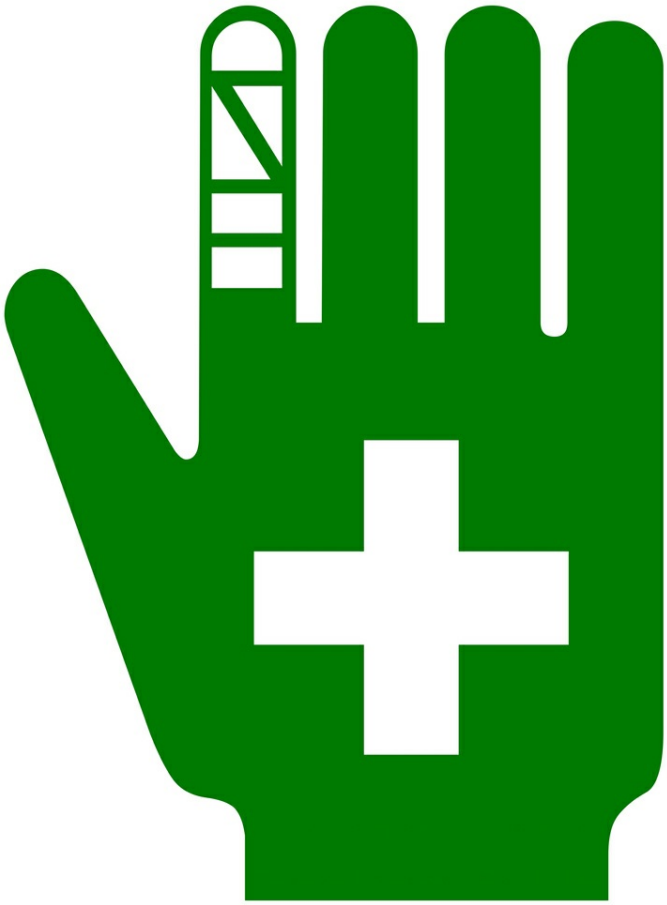
I ricercatori di Isis e la Professoressa Sarah Tabrizi, docente all' University College di Londra e responsabile globale degli studi sull' ASO-HTT-Rx, sottolineano che questo primo studio clinico è stato progettato specificamente per valutare la sua sicurezza.

Questo è un punto critico. Per quanto eccitanti siano queste evidenze, la prima sperimentazione prevista è strettamente studiata per capire se il farmaco è sicuro. Iniettare direttamente qualsiasi composto nel sistema nervoso non può esser fatto alla leggera - tutti i potenziali rischi e gli effetti collaterali devono essere completamente esaminati in un piccolo numero di pazienti volontari.

Anatomia di un trial clinico

Tutte le fasi I dei trial clinici mirano in primo luogo a valutare la sicurezza e la tollerabilità di nuovi farmaci. Ciò significa che un piccolo gruppo di pazienti (probabilmente circa 36) sarà trattato con quantità di ASO-HTT-Rx differenti, al fine di determinare se il farmaco ha effetti collaterali, e per aiutare a trovare la dose ottimale.

Circa il 25% dei pazienti coinvolti riceveranno una iniezione placebo (una sostanza che non contiene alcun farmaco) e costituiranno un gruppo di confronto. I medici monitoreranno i sintomi dei pazienti in risposta al trattamento, ma l'obiettivo principale di questo studio rimarrà quello di valutare se il nuovo farmaco è sicuro.



Questo primo trial clinico serve esclusivamente per valutarne la sicurezza

Immagine di: Shutterstock

Una volta che un farmaco è stato ritenuto sicuro in fase I, può passare alla fase II. E' in questa seconda fase che i medici possono reclutare un maggior numero di pazienti e cominciare ad esaminare quanto efficace sia il farmaco nel trattare i sintomi della malattia. Dopo aver stabilito sicurezza e dose nel primo trial, i ricercatori possono ora chiedersi, 'questo trattamento migliora (o peggiora!) i sintomi della malattia di Huntington'?

Se anche i risultati dello studio di Fase II dovessero essere positivi, uno studio diFase III coinvolgerebbe un maggior numero di pazienti, con lo scopo di esaminare attentamente gli effetti collaterali del farmaco, la sua efficacia e la sicurezza. Un trial di fase III di successo è il tipo di risultato di cui le aziende farmaceutiche hanno bisogno perché un farmaco venga approvato dalle agenzie nazionali di regolamentazione.

Che cosa significa questo per i pazienti MH?

L'intero processo per portare un farmaco sul mercato necessita anni, anche se tutto va perfettamente. Se l' ASO-HTT-Rx risultasse essere al sicuro nello studio di fase I appena annunciato, questo primo risultato sarebbe solo l'inizio di un lungo cammino in clinica. Ogni trial lungo tale percorso, fasi I, II e III, coinvolgerà un numero relativamente piccolo di pazienti 'trattati' col farmaco. Inoltre, in ciascuno di questi studi, alcuni dei volontari riceveranno un trattamento con placebo in modo da poter esser considerati come termine di paragone per i pazienti trattati con l' HTT-ASO-Rx.

I pazienti per la fase I di sperimentazione dell'HTT-ASO-Rx saranno reclutati da pochi centri medici in Europa e in Canada. Una piccola serie di selezionati centri di ricerca sulla MH, che saran annunciati all' inizio del 2015, cercherà di reclutare i partecipanti al trial. Saranno reclutate persone nelle prime fasi della malattia, ma informazioni specifiche riguardo i criteri di selezione, i luoghi e le tempistiche non sono ancora state rese pubbliche. Sappiamo per certo che una pianificazione dettagliata sta prendendo forma dietro le quinte, e che ognuno sta lavorando duramente per far in modo che questa sperimentazione venga avviata il più rapidamente possibile.

Sicurezza, incertezza, speranza

In sintesi, siamo entusiasti che la prima sperimentazione umana di un farmaco che ha come bersaglio la causa principale della malattia di Huntington inizierà già il prossimo anno. Questo entusiasmo è mitigato dalla consapevolezza che questo primo trial riguarda in toto la sicurezza, coinvolge solo un piccolo numero di pazienti, e che molti dettagli dello studio sono ancora incerti.

Farmaci simili all' ASO-HTT-Rx hanno in modo sicuro ripristinato comportamenti sani nei modelli animali della MH, e spostare il trattamento agli esseri umani è un passo emozionante per tutta la comunità dei malati e delle loro famiglie. Seguiremo i progressi del trial con un occhio attento, con la speranza di poter fornire dosi intermittenti di cauto ottimismo.

Gli editor di HDBuzz Dr. Ed Wild e Jeff Carroll hanno entrambi condotto ricerche in collaborazione con Isis Pharmaceutical, che ha fornito loro risorse non finanziarie per la ricerca. Il Dr. Wild lavora sotto la supervisione della Dr.ssa Sarah Tabrizi, direttore del trial ASO-HTT-Rx. Il Dr. Carrol è inventore di un brevetto che utilizza la tecnologia ASO per mirare al gene mutato dell' huntintina - la tecnologia di questo brevetto non sarà utilizzata nel trial ASO-HTT-Rx, nel quale il Dott. Carrol non ha alcun interesse finanziario. Questo articolo è stato commissionato da un editore esterno e l'editore Dr. Maiuri non ha conflitti di interesse. 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.

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

efficacia Una misura indicante se un farmaco funziona o no

fase III Fase di sviluppo di un nuovo trattamento in cui studi clinici sono condotti utilizzando molti pazienti, per determinare se il trattamento è efficace

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

RNA Sostanza chimica, simile al DNA, che produce molecole messaggere che le cellule usano come copie di lavoro dei geni quando sintetizzano proteine.

HTT Una abbreviazione per il gene che causa la malattia di Huntington. Lo stesso gene é chiamato HD e IT-15

© HDBuzz 2011-2024. Il contenuto di HDBuzz è condivisivile 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 11 gennaio 2024 — Scaricato da https://it.hdbuzz.net/182

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.