Nuovo strumento per la misura degli outcome nei trial clinici per la malattia di Huntington

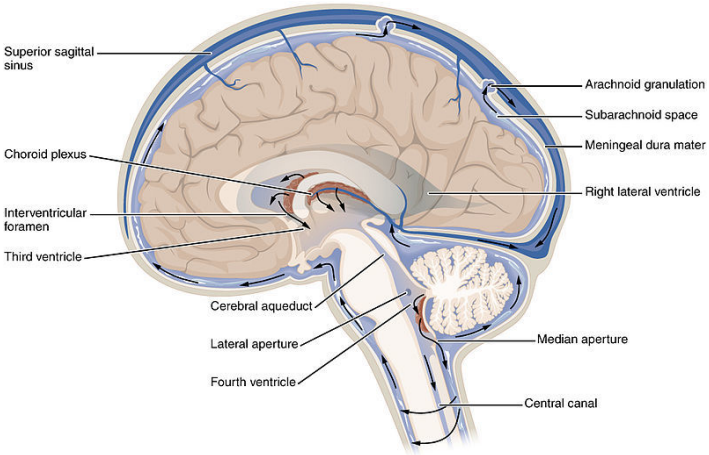
Un migliore strumento per i trial! Nuova ricerca riporta un innovativo metodo per misurare l'Huntingtina

Di Megan Krench | 13 settembre 2015 | A cura di Dr Jeff Carroll | Tradotto da Angela Nuzzi | Articolo pubblicato per la prima volta 03 settembre 2015

Quando i pazienti partecipano ad uno studio clinico, è necessario individuare alcuni dati che dimostrino l'efficacia del nuovo trattamento. E' importante conoscere due elementi chiave: cosa misurare e come misurarlo. Nel caso della MH, questi ultimi sono stati da ostacolo e oggetto di discussione per anni da parte di scienziati e medici. L'ultima ricerca riporta un ingegnoso approccio per superare, in modo innovativo, entrambe le difficoltà. Questi risultati potrebbero offrire un valido strumento per lo studio di nuove terapie introdotte nei trial clinici.

Cosa misurare e come misurarlo: sembra semplice. E a volte, lo è. Ad esempio, per testare un nuovo farmaco anticolesterolo, i medici prelevano campioni di sangue dopo il trattamento, ne misurano i livelli di colesterolo, e li confrontano con i valori pre-trattamento. In questo caso, il "cosa" è evidente (colesterolo), ed il "come" è semplice poichè il colesterolo è una sostanza simile ai grassi facilmente separabile dal sangue e misurabile.

Ma nel caso degli studi clinici per la MH, il "cosa" e il "come" sono molto più complessi.



Il liquido cerebrospinale, o LCS, circola attraverso il cervello

Immagine di: Wikicommons

Il “Cosa”

La MH è causata da una mutazione genetica responsabile del cambiamento della formazione di proteina Huntingtina, che la rende tossica. La forma mutata della proteina Huntingtina a livello dei neuroni determina la MH. L'Huntingtina mutata interferisce con molte funzioni neuronali vitali, incluso il trasporto del carico cellulare, la regolazione genica, e la produzione di energia.

L'Huntingtina mutata vive normalmente all'interno delle cellule, incluse le cellule del cervello. Tuttavia, misurare l'Huntingtina mutata all'interno del cervello richiede una biopsia cerebrale e, se possibile, è meglio evitarla. Lo studio, pertanto, ha avuto come obiettivo quello di individuare metodi meno invasivi per la quantificazione di questa difficile proteina.

Vi ricordate che ho appena detto che l'Huntingtina è normalmente presente nelle cellule cerebrali? Bene, non è sempre così. A volte, l'Huntingtina mutata viene rilasciata con la morte neuronale. Quando una cellula del cervello muore, le membrane si disintegrano e determinano la fuoriuscita dei contenuti. Questo significa che parte dell'Huntingtina contenuta nella cellula è adesso libera. Il cervello ripulisce velocemente quanto rimasto della morte cellulare ma, prima che vengano degradati, alcuni contenuti viaggiano attraverso il liquido in cui è immerso il cervello, chiamato liquido cerebrospinale.

Il liquido cerebrospinale circola attraverso il cervello e il midollo spinale. I medici possono inserire un ago sottile nello spazio al di sotto del midollo spinale e prelevare piccole quantità di liquido cerebrospinale. Analizzando il liquido, i dottori hanno una vaga idea di quanto sta succedendo all'interno del cervello senza una biopsia cerebrale.

> **«Quando le cellule hanno iniziato a morire, i ricercatori hanno osservato un picco di livelli di Huntingtina mutata nel fluido cerbrospinale. »**

Un nuovo studio del Dr Amber Southwell, Michael Hayden e colleghi si è chiesto: “Possiamo misurare i livelli di Huntingtina mutata nel liquido cerebrospinale e utilizzarli per conoscere i livelli di Huntingtina mutata nel cervello?” La risposta è sì!

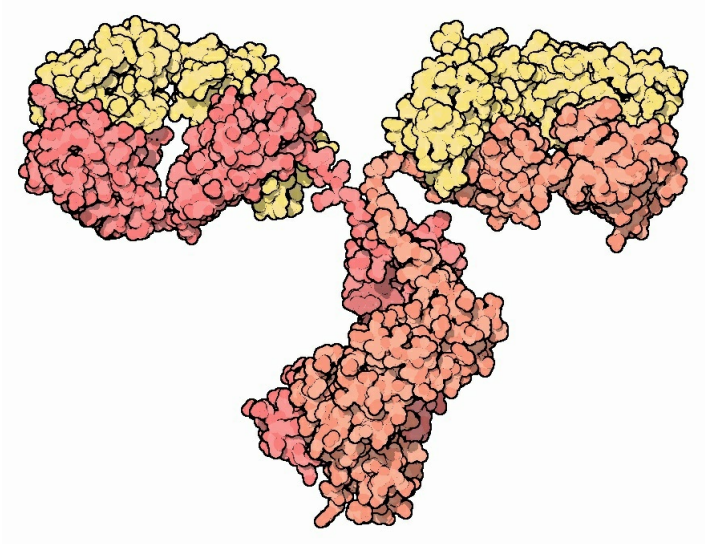
I ricercatori hanno tre evidenze a supporto di questa nuova scoperta.

Hanno iniziato col misurare la proteina Huntingtina mutata presente nel liquido cerebrospinale dei portatori di mutazione della MH. Hanno prelevato campioni di portatori di mutazione a vari stadi della malattia: avanzato, intermedio-iniziale, e prima della comparsa dei sintomi. Quello che i ricercatori si sono chiesti è se i livelli di Huntingtina mutata aumentano nel liquido cerebrospinale con il progredire della malattia.

Come previsto, i livelli di proteina mutata nel liquido cerebrospinale sono più elevati nelle persone in stato avanzato della malattia, e più bassi nei primi stadi. Non è ancora chiaro perchè questo accada - potrebbe dipendere dal fatto che molte cellule cerebrali muoiono

nel corso della MH, e di conseguenza è rilasciata più proteina Huntingtina mutata - ma sono necessari ulteriori studi affinché si possa capire se questo è il caso.

Poiché la correlazione era promettente, i ricercatori hanno voluto andare oltre e confermare che la morte neuronale è la causa della proteina mutata presente nel liquido cerebrospinale. Così si sono focalizzati sui topi.



Gli anticorpi sono speciali proteine, prodotte dal corpo, la cui funzione è quella di riconoscere altre proteine, come la proteina Huntingtina.

Immagine di: Protein Data Bank

I ricercatori hanno danneggiato una piccola area di cellule cerebrali. Quando le cellule hanno iniziato a morire, hanno osservato un picco di livelli di Huntingtina mutata nel liquido cerbrospinale. Questo potrebbe accadere a causa della fuoriuscita di contenuti delle cellule morenti, di cui parte, inclusa l'Huntingtina mutata, viaggia attraverso il LCS.

Silenziatori di Huntingtina

Una delle applicazioni più utili, derivante dalla misurazione di Huntingtina mutata nel liquido cerebrospinale, sarebbe quella di testare nuove terapie per la MH. Una delle strade più promettenti intraprese dalla ricerca è quella di ridurre direttamente i i livelli di proteina mutata. Ad esempio, un nuovo tipo di approccio terapeutico per la MH chiamato silenziamento genico ha come obiettivo il rallentamento o l'interruzione della progressione della malattia attraverso la riduzione di livelli di Huntingtina mutata. (Clicca qui per l'articolo HDBuzz sul silenziamento genico: http://it.hdbuzz.net/023).

Per dimostrare la validità del principio, i ricercatori hanno trattato modelli di topo affetti da MH con farmaci silenziatori genetici, capaci di ridurre i livelli di Huntingtina nel cervello. Dopo aver prelevato campioni dagli animali con gene silenziato, sono stati effettivamente riscontrati livelli ridotti di Huntingtina mutata nel liquido cerebrospinale! Questo significa che misurare l'Huntingtina mutata nel liquido cerebrospinale potrebbe essere un ottimo valore per misurare l’efficacia dei farmaci silenziatori utilizzati nei trial clinici per la MH.

Il “Come”

> **«I ricercatori, che stanno pianificando trial con silenziatori genici umani, hanno un nuovo potente strumento per verificare l'efficacia di questi farmaci. »**

L'idea di misurare l'Huntingtina mutata presente nel liquido cerebrospinale è stata da tempo presa in considerazione, ma presenta un grande ostacolo tecnico. Come spiegato in questo articolo HDBuzz (http://en.hdbuzz.net/197), l'Huntingtina mutata non è l'unica proteina presente nel liquido cerebrospinale. Isolarla e misurarla è come cercare un ago in un pagliaio.

Ma l'altra importante scoperta, riportata in questo articolo, è un nuovo metodo ultrasensibile per la misurazione dell'Huntingtina mutata presente nel liquido cerebrospinale.

La tecnica utilizza un paio di proteine chiamate anticorpi che riconoscono e si legano specificatamente all'Huntingtina mutata e non ad altre proteine del liquido cerebrospinale. Di fatto, gli anticorpi sono così specifici da riconoscere solamente l'Huntingtina mutata tossica, e non quella normale, l'Huntingtina sana, che è anche prodotta nei pazienti con MH. E’, soprattutto, in grado di identificare l'Huntingtina mutata circolante nel fluido cerbrospinale che è legata o meno ad altre proteine in complessi multiproteici, dove solitamente è presente.

Uno degli anticorpi è legato ad una minuscola sfera, mentre l'altro è legato ad una porzione luminosa. Gli anticorpi si attaccano all'Huntingtina mutata. Le piccole sfere poi, una volta raggruppate, trascinano con loro anche la proteina mutata. In fine, le sfere assieme all'Huntingtina mutata vengono individuate attraverso una speciale macchina in grado di rilevare la porzione luminosa dell'anticorpo e di quantificare l'Huntingtina mutata (Molto luminosa = molti anticorpi = molta Huntingtina mutata). Questa combinazione altamente specifica di anticorpi e l'attenta misurazione della luminosità fornisce ai clinici e ai ricercatori un affidabile strumento per la quantificazione della proteina mutata presente nel liquido cerebrospinale.

Questa nuova tecnica ne completa un'altra, recentemente descritta, che utilizza metodi simili, e che riporta simili risultati (http://en.hdbuzz.net/197). Questo nuovo entusiasmante studio riporta la prima evidenza sul fatto che l'Huntingtina mutata, misurata nel LCS, ha origine nel cervello, molto probabilmente dalla morte cellulare. Ma soprattutto, il trattamento con farmaci, in grado di ridurre i livelli di mHTT, determina rapidi cambiamenti dei livelli nel FCS.

Questo significa che, qualunque sia la nuova tecnica utilizzata per misurare lHTT, i ricercatori, che stanno pianificando trial con silenziatori genici umani, hanno un nuovo potente strumento per verificare l’efficacia di questi farmaci. Siamo molto entusiasti di questi trial, il primo dei quali è appena iniziato, e la tecnica si aggiunge ai mezzi utilizzati per testare questi farmaci 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.

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

Terapie Trattamenti

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 16 gennaio 2024 — Scaricato da https://it.hdbuzz.net/201

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.