

IL PUNTO SULLA RICERCA NELLA MH : dove siamo, dove vogliamo arrivare.

A cura della dott.ssa Paola Zinzi

In questi anni, più di venti ormai, AICH-Roma Onlus, attraverso i suoi canali di comunicazione (seminari informativi, incontri con i propri esperti, il bollettino quadrimestrale, il sito web www.aichroma.com), ha sempre mantenuto un filo diretto “speciale” tra mondo della ricerca e famiglie toccate dalla malattia in Italia. Tutte le notizie e gli aggiornamenti più importanti e significativi provenienti dalla letteratura scientifica e dai convegni internazionali sono stati divulgati in termini accessibili ed in tempo reale dai professionisti che collaborano con l’associazione. Sappiamo bene quanto le famiglie attendano con trepidazione e speranza gli sviluppi delle ricerche e può accadere che il silenzio che segue a notizie promettenti di scoperte o di iniziali successi nella ricerca di una terapia venga vissuto con un misto di attesa e di delusione. Il timore di essere esclusi dall’informazione o tagliati fuori dalle scoperte più recenti si esaspera e fa rivolgere l’attenzione a ogni tipo di notizia o novità anche inattendibile da parte di centri che sembrano assicurare miracoli. Vorremmo qui sottolineare, ancora una volta, che nei laboratori di tutto il mondo sono moltissimi i brillanti ricercatori che dedicano la propria vita allo studio della MH ed alla ricerca della sua cura e che il silenzio che a volte segue dopo notizie entusiasmanti non corrisponde MAI ad un arresto dei tentativi in corso per arrivare ad una terapia. L’associazione, attraverso i ricercatori con cui da sempre collabora, è collegata a filo diretto a tutti questi sviluppi e si è data il compito di informare le famiglie nella maniera più precisa e puntuale sulle ricerche scientificamente valide e rilevanti. La consapevolezza degli sforzi fatti per studiare la malattia e trovare una cura è fondamentale per sentirsi partecipi di un progetto comune e difendersi da notizie infondate e proposte terapeutiche ingannevoli e in malafede. Una pubblicazione molto interessante che fa chiaramente e onestamente il punto sulle ricerche in corso e le vie più promettenti oggi seguite dai ricercatori, è stata redatta dal gruppo di ricerca inglese della Drssa Sarah Tabrizi e messa a disposizione delle

famiglie online sul sito dello University College of London UCL (<http://hdresearch.ucl.ac.uk/research/global-update/>). Ci è sembrata una sintesi molto accurata ed estremamente obiettiva, capace di rendere chiare e accessibili ad un pubblico di non specialisti le complesse ricerche attualmente in corso, le premesse, i primi risultati, le aspettative. Abbiamo deciso di tradurla e metterla a disposizione anche delle famiglie italiane, con la speranza che sia di aiuto per aumentare conoscenze e consapevolezza e quindi favorire la capacità di giudizio critico e l'autonomia di decisione .

IL GENE, LA MALATTIA, LA RICERCA

Il gene che causa la Malattia di Huntington (MH) è stato scoperto nel 1993. Da allora, nei laboratori sparsi in tutto il mondo, sono stati fatti enormi progressi nella comprensione di come il gene e la proteina anomala da esso prodotta (l'huntingtina) causino il malfunzionamento e la morte delle cellule cerebrali producendo i sintomi della MH. Siamo ancora probabilmente ad anni di distanza da trattamenti che rallentino la malattia negli esseri umani ma i progressi che sono stati realizzati sono molto promettenti. La comunità di ricercatori che si occupano della MH è cresciuta e si è organizzata in maniera eccezionale e oggi sono disponibili molti più finanziamenti che in precedenza per la ricerca sulla malattia. Si crede fortemente che una cura sia possibile e si lavora uniti per raggiungere questo traguardo.

SPERANZE PER TRATTAMENTI CHE RALLENTINO LA MALATTIA.

Negli scorsi anni, la nostra accresciuta comprensione di come il gene causi la malattia ha reso possibili in laboratorio studi su modelli animali di MH nei quali alcuni trattamenti sperimentali hanno mostrato di rallentare il danno prodotto dalla malattia o, finanche, di farlo regredire.

Molti possibili trattamenti per la MH sono in corso di sviluppo. Essi sono a differenti stadi del loro processo evolutivo , alcuni proprio nella fase iniziale, nei modelli da laboratorio di MH, altri più avanti, già testati sui pazienti.

Qui descriveremo gli approcci più promettenti nello sviluppo di trattamenti per la MH.

MIGLIORAMENTI IN UN MODELLO DI MH.

Se il gene della malattia viene “spento” in un modello di topo con MH - anche dopo che i segni clinici si sono già sviluppati - può essere visto un miglioramento nelle cellule cerebrali e nei segni clinici. Questo dà ragione di credere che se si potesse introdurre un analogo trattamento efficace in esseri umani, i pazienti potrebbero migliorare clinicamente, anche dopo che avessero sviluppato i sintomi della malattia.

LA TERAPIA DEL SILENZIAMENTO GENICO

Il gene della MH, che è costituito da DNA, è come una ricetta per fare la proteina huntingtina. Quando il gene è acceso (*trascrizione*), una molecola messaggero denominata mRNA viene prodotta prima che la proteina venga costruita dalla cellula (*traduzione*). Alterare il DNA all'interno delle cellule è molto difficile, ma potrebbe essere assai più facile “spegnere” il gene della MH dicendo alla cellula di ignorare il messaggero (mRNA). Questo obiettivo potrebbe essere realizzato con le tecniche definite nel loro complesso di SILENZIAMENTO GENICO quali la *interferenza RNA* (RNAi) e la *terapia oligonucleotide antisense*; tecniche, queste, già utilizzate con successo in pazienti umani, per il trattamento di altre malattie.

Un grosso problema con il silenziamento genico è trasportare le molecole laddove servono. Le molecole di DNA e RNA non penetrano facilmente nel cervello ed una volta là, è difficile farle diffondere nell'intero cervello. Sono stati perfezionati nuovi metodi di progettazione delle molecole che ne migliorano l'efficienza di diffusione nel cervello. Inoltre esistono oggi dispositivi che possono trasportare farmaci direttamente nel fluido che circonda il cervello.

Usando queste tecniche, i ricercatori sono recentemente stati in grado di rallentare la progressione della MH nei modelli murini (topi). Il silenziamento genico è molto promettente nella MH perché, diversamente da molte altre malattie, l'esatta causa genetica è nota. Spegnere il gene

potrebbe essere un modo relativamente semplice di prevenire i molti processi anomali che si verificano nelle cellule a causa della mutazione. Prima di poter essere provata sugli umani, tuttavia, la terapia di silenziamento genico ha bisogno di essere testata su modelli animali che hanno cervelli grandi come il cervello umano, per verificare se la combinazione di nuove molecole e di nuove tecniche di rilascio riesca a portare il trattamento là dove è necessario. Probabilmente tale tecnica dovrà anche essere raffinata per minimizzare tutti i possibili effetti collaterali che spegnere il gene comporta.

CISTAMINA & CISTEAMINA

Queste sostanze fanno diminuire l'attività di un gruppo di enzimi denominati transglutaminasi. Questi enzimi sono probabilmente coinvolti nella formazione di aggregati di huntingtina, i grumi di proteina visti nelle cellule cerebrali affette da MH.

La Cistamina è convertita in cisteamina dal corpo umano. La Cistamina è stata provata in topi con la malattia ed ha mostrato di rallentarne la progressione e migliorare il movimento. Un esperimento con cisteamina è stato effettuato in esseri umani ed è stato dimostrato che viene tollerata abbastanza bene, ma lo studio era troppo piccolo per poter dire se il trattamento rallenti la malattia. Ulteriori studi sono necessari.

RAFFORZATORI DI AUTOFAGIA

L'Autofagia è un processo di pulizia che le cellule usano per liberarsi delle proteine indesiderate. I ricercatori ritengono che la cellula potrebbe usare l'autofagia per liberarsi della proteina huntingtina anomala. La ricerca di farmaci che rendano più efficiente l'autofagia potrebbe rivelarsi utile per aiutare le cellule a liberarsi dell'huntingtina e vivere più lungo.

La Rapamicina, che appartiene ad un gruppo di sostanze denominate inibitori del mTOR che attivano l'autofagia, è stata dimostrata rallentare la MH in un modello di topo. Tuttavia, la rapamicina causa molti effetti collaterali negli esseri umani e, provata in pazienti con MH, non si è rivelata efficace. I ricercatori stanno cercando attivatori di autofagia più efficienti e

meno tossici ed hanno già identificato parecchie sostanze che potrebbero essere migliori della rapamicina e che ora devono essere provate nei modelli animali della malattia.

INFIAMMAZIONE E LA VIA KMO.

La Microglia è costituita dalle cellule del sistema immunitario del cervello, un po' come i globuli bianchi del sangue che proteggono il corpo dalle infezioni. La ricerca ha già indicato che nella MH il sistema immunitario è iperattivo così come anche la microglia. Alcuni ricercatori hanno indicato che un enzima trovato nella microglia, denominato KMO, può influenzare la rapidità di progressione della malattia. I ricercatori ora stanno lavorando su farmaci che disattivano KMO, riducendo così il danno che la microglia fa alle cellule cerebrali. I risultati preliminari stanno mostrando che gli inibitori di KMO possono essere efficaci nel rallentare il danno fatto dalla malattia nei topi.

INIBITORI DI HDAC

La deacetilasi istonica (HDAC) è un enzima coinvolto nella regolazione di quali geni sono accesi o spenti - un processo che si sa essere alterato nella MH. Farmaci chiamati inibitori di HDAC - in particolare un farmaco denominato SAHA - sono stati riconosciuti efficaci nel rallentare il danno cellulare nella MH e i topi affetti, trattati con SAHA, hanno una malattia meno grave. Tuttavia, gli inibitori della HDAC, che talora vengono utilizzati per trattare il cancro, sono farmaci tossici con seri effetti collaterali. I ricercatori stanno cercando inibitori di HDAC, più efficaci e con effetti secondari meno gravi, da provare in esseri umani.

MEMANTINA

In alcune malattie neurodegenerative, si pensa che alcuni dei danni siano causati da un eccesso di stimolazione delle cellule cerebrali da parte di trasmettitori chimici. Ciò è denominato *eccitotossicità*. Non è chiaro se l'*eccitotossicità* sia da incolpare per alcuni dei danni cellulari nella MH, ma è una possibilità. La Memantina è un farmaco usato a volte per aiutare la

memoria nella malattia di Alzheimer. Impedisce l'eccessiva stimolazione da parte di un trasmettitore chimico denominato NMDA (N-Metil-D-Aspartato). La Memantina è stata ipotizzata come possibile terapia per la Malattia di Huntington, per migliorarne i sintomi e possibilmente rallentare il processo di malattia. Un paio di piccoli studi sono stati già condotti, ma finora le evidenze non sono conclusive. Ulteriori studi stanno andando avanti negli USA per verificare se la Memantina sia utile nella MH.

INIBITORI DELLA CASPASI.

Nelle cellule, l'huntingtina anormale viene tagliata in pezzi più piccoli da enzimi denominati caspasi. Alcuni di questi frammenti sono più dannosi per le cellule che non l'huntingtina intera dalla quale sono originati.

Così, disattivando le caspasi si potrebbe evitare il formarsi dei frammenti dannosi di huntingtina. La minociclina è un farmaco che agisce da inibitore della caspasi. Inizialmente c'è stato un certo ottimismo riguardo alla possibilità che la minociclina aiutasse nella MH ma finora nessuno studio controllato in doppio-cieco (il tipo di sperimentazione clinica più affidabile) ha provato che la minociclina sia utile effettivamente. Comunque una sperimentazione clinica è tuttora in corso.

Ci sono 11 tipi di caspasi e la caspasi 6 è probabilmente quella che genera i frammenti di huntingtina più tossici.

Sono in corso lavori per mettere a punto e sperimentare inibitori della caspasi 6 che potrebbero essere più potenti della minociclina e con meno effetti collaterali.

LA VIA p53

La p53 è una proteina con molte funzioni ed è risaputo che è coinvolta nella produzione di energia, nella risposta allo stress e nel controllo della divisione cellulare. Recentemente, si è visto che p53 s'accumula nelle cellule cerebrali più colpite dalla MH e che huntingtina e p53 interagiscono tra loro. Ciò significa che alcuni degli effetti dell'huntingtina potrebbero essere dovuti ad alterazioni del metabolismo della p53 o persino al fatto che la p53 controlli i livelli della huntingtina anomala. Sono in corso studi per

identificare possibili bersagli nella via p53 che un farmaco potrebbe essere in grado di alterare così da minimizzare gli effetti negativi dell'huntingtina sulle cellule.

APOPTOSI

L'apoptosi è la morte programmata delle cellule - una forma di suicidio cellulare - che avviene solitamente quando una cellula è così danneggiata da arrecare più danno che beneficio rimanendo in vita. Le cellule nei cervelli dei pazienti MH funzionano scorrettamente e vanno incontro ad apoptosi, ma è anche possibile che l'huntingtina anomala faccia accadere questo evento prima del necessario cosicché cellule relativamente sane muoiono prematuramente. I ricercatori stanno cercando farmaci che influenzino la decisione delle cellule di andare incontro ad apoptosi aiutandole così a vivere più a lungo.

TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI FETALI

Le cellule staminali sono cellule che possono evolversi diventando qualunque genere di cellula, comprese le cellule cerebrali. Potenzialmente potrebbero essere usate per sostituire le cellule morte o danneggiate nei cervelli dei pazienti con MH. La ricerca sulla terapia con cellule staminali è difficile e non è chiaro al momento se possa essere un trattamento utile nelle persone con MH. In uno studio in Francia, 3 su 5 pazienti hanno riportato un po' di miglioramento sui movimenti e sulla funzione del pensiero dopo l'intervento. Risultati promettenti ma ambigui ci sono stati nel Regno Unito, a Cardiff e a Cambridge. Il trapianto implica una complessa procedura di neurochirurgia perciò è necessario ulteriore studio per valutare se sia o meno efficace.

SUPPLEMENTI DIETETICI

La creatina ed il coenzima Q10 sono supplementi dietetici che possono aumentare il rendimento energetico delle cellule. La ricerca ha suggerito che una ridotta provvista di energia cellulare possa avere un ruolo nella morte delle cellule nervose nella MH. Questi supplementi possono quindi avere

una qualche capacità di proteggere le cellule cerebrali. Tali trattamenti sono attualmente osservati in grandi studi clinici. Quali che siano i risultati finali, queste sostanze sono almeno di tossicità assai ridotta rispetto a trattamenti farmacologici più potenti. LAX101, conosciuto anche come EPA, deriva dall'olio di pesce e si è pensato che potesse proteggere le cellule cerebrali dai danni della MH. Recentemente è stato condotto un grande studio internazionale sull'olio di pesce ma i risultati generali non ne hanno dimostrato l'efficacia.

L'ESIGENZA DI BIOMARKERS NELLA MH.

Anche se si riescono a trovare trattamenti promettenti per la MH e a introdurli laddove sono necessari, un problema rimarrà. È molto difficile determinare quanto una terapia sia efficace, perché i nostri test non sono abbastanza sensibili da cogliere cambiamenti significativi nei pazienti in brevi periodi di tempo.

Così, anche se un paziente sta assumendo un farmaco che è efficace per rallentare la progressione della MH, dall'esterno potremmo non essere in grado di rilevare quel rallentamento anche per anni.

Alcune sostanze inoltre hanno effetti diretti sui sintomi della malattia (quali l'umore, o i movimenti), senza però rallentare realmente il danno alle cellule cerebrali. Se un paziente sembra stare meglio, o si sente meglio, non possiamo realmente dire dall'esterno se questo sia dovuto al rallentamento della malattia, o semplicemente ad un effetto diretto sui sintomi – il che costituisce una notevole differenza.

Per questo sarebbero molto utili altri indicatori (markers) che possano essere usati per seguire la progressione di malattia – da reperire nel sangue, in immagini cerebrali, o attraverso misurazioni computerizzate di segni clinici. Monitorare la malattia più precisamente, in modo da rilevare cosa stia accadendo alle cellule cerebrali, è cruciale per lo sviluppo di terapie che rallentino la malattia.

Questi indicatori sono denominati biomarkers ed al momento non esiste un singolo test, o combinazione di tests, che misuri esattamente o predica la progressione della malattia.

Inoltre, markers capaci di rilevare cambiamenti nei soggetti che hanno il gene mutato ma non hanno ancora alcun sintomo della malattia (carriers) saranno

essenziali per decidere quando iniziare un trattamento per ritardare la progressione dei sintomi e verificarne il successo.

Uno degli obiettivi principali del Registry europeo dell'Euro-HD Network (EHDN) è l'identificazione dei biomarkers che saranno usati per controllare il successo o il fallimento di possibili trattamenti terapeutici.

TRATTAMENTI SINTOMATICI

Mentre si stanno effettuando ricerche per individuare farmaci che rallentino la progressione della MH, ci sono già molti farmaci che possono trattarne i sintomi. Anche se i trattamenti sintomatici non possono aumentare l'aspettativa di vita, spesso fanno una grande differenza per i pazienti e ne migliorano la qualità di vita.

Alcuni esempi di questi trattamenti sintomatici sono:

- Farmaci ed altre terapie per ansia, irritabilità, depressione ed altri problemi psichiatrici
- Trattamenti farmacologici per ridurre i movimenti involontari e indesiderati
- Fisioterapia, per migliorare l'equilibrio, la stabilità e l'andatura
- Trattamenti e tecniche per migliorare la qualità e la quantità del sonno
- Logopedia per aiutare l'eloquio e la deglutizione.

La rete europea per la Malattia di Huntington (EHDN) ha un importante programma di ricerca su questi trattamenti sintomatici. Mira a stabilire quali trattamenti e combinazioni di trattamenti siano maggiormente efficaci, per emanare delle linee guida di riferimento che aiutino ad effettuare le scelte terapeutiche per i pazienti con sintomi di MH.