

# CONGRESSO DI EURO-ATAXIA

## Parigi, 9 novembre 2007

### Relazioni sull'Atassia di Friedreich

**Riassunto: MariLuz González Casas - Traduzione: Gian Piero Sommaruga**

**euro-  
ATAXIA**



**L**a Dott.sa Hélène Puccio ha dissertato sui progressi compiuti nella ricerca di base sull'atassia di Friedreich.

Di recente il suo gruppo ha dimostrato che, nei mammiferi, la frataxina e i mitocondri svolgono un ruolo fondamentale nella maturazione delle proteine ferro-zolfo extramitochondriali, aprendo così nuove strade di ricerca. Inoltre hanno scoperto che la concentrazione della proteina IscU, coinvolta nella formazione dei complessi ferro-zolfo, diminuisce progressivamente nei tessuti in cui è carente la frataxina, con ulteriore compromissione delle proteine ferro-zolfo.

*Link all'audio originale di questa relazione (in inglese):*  
<http://www.svenskaataxiforeningen.se/audio/EuroAtaxia2007-DrPuccio.mp3>

#### **Dott. PIERRE RUSTIN**

Le sperimentazioni di terapie per l'Atassia di Friedreich possono essere classificate in base ai loro obiettivi, vale a dire:

- Aumentare il livello di frataxina
- Contrastare l'accumulo di ferro nei mitocondri
- Ridurre lo stress ossidativo

La distribuzione anomala di ferro mitocondriale è una caratteristica dell'Atassia di Friedreich. Ciò nonostante l'impiego di chelanti del ferro può rivelarsi pericoloso e comportare dei rischi a lungo termine. Quando rimuoviamo l'eccesso di ferro nei mitocondri li proteggiamo dagli effetti negativi del ferro ma al contempo ci troviamo di fronte a un fenomeno indesiderato: danneggiamo la sintesi dei complessi ferro-zolfo. È stato dimostrato che la somministrazione di Deferiprone a vari tipi di cellule comporta, in un solo giorno, la riduzione del 50% dell'attività dell'aconitase. Dopo sette giorni l'attività residua è pari al solo 25%. Per questa ragione occorre riconsiderare l'utilizzo dei chelanti del ferro. Senza dubbio il trattamento con chelanti del ferro, nella fase iniziale della terapia, può portare a qualche miglioramento, ma nel lungo periodo potrebbero sorgere dei problemi. Le cellule dei pazienti AF si distinguono particolarmente per la scarsa attività dell'aconitase. Qualsiasi farmaco che ridu-

ca ancor più questa attività potrebbe risultare nocivo. Se da una parte sono sempre più noti i meccanismi attraverso i quali la mancanza di frataxina agisce fisiologicamente a livello cellulare, dall'altra non conosciamo ancora la relazione che intercorre tra la mancanza di frataxina e l'accentuata sensibilità allo stress ossidativo presente nelle cellule dei malati. A giudicare dai risultati ottenuti recentemente attraverso manipolazione genetica nelle colture di fibroblasti di pazienti AF e in un modello neuronale di Atassia di Friedreich, i responsabili di questo problema sono degli enzimi antiossidanti secondari. L'analisi del meccanismo molecolare implicato in questo processo permette di suggerire un nuovo legame tra la segnalazione difettosa degli enzimi antiossidanti secondari e la carenza di frataxina. Questa scoperta potrebbe permettere di individuare nuovi obiettivi per combattere in modo razionale l'Atassia di Friedreich.

*Link all'audio originale di questa relazione (in inglese):*  
<http://www.svenskaataxiforeningen.se/audio/EuroAtaxia2007-DrRustin.mp3>

Il **Dott. JOEL M. GOTTESFELD** ci ha spiegato gli ultimi progressi ottenuti con gli inibitori della istone deacetilasi (HDACi). Il suo gruppo ha constatato che il silenziamento del gene nei due alleli espansi che codificano per la frataxina è accompagnato da ipoaacetilazione degli istoni H3 e H4 e da metilazione dell'istone H3 a livello della lisina 9, compatibili con un meccanismo di soppressione causato dalla eterocromatina.

Hanno identificato un composto, il BML-210, che inibisce parzialmente la mancanza di espressione della linea cellulare AF. A partire dalla struttura di questo composto sono stati sintetizzati e testati una grande serie di derivati del BML-210 e sono stati individuati degli inibitori della istone deacetilasi che invertono il silenziamento del gene della frataxina (riattivando il gene, ndt) nei linfociti primari dei pazienti AF. Il Dott. Gottesfeld ci ha parlato degli esperimenti attualmente condotti dalla Repligen su modelli murini. In questi esperimenti, somministrando ai topi gli HDACi, hanno verificato che questi inibitori, oltre ad essere in grado di superare la barriera emato-encefalica, incrementano i livelli di frataxina mRNA sia nel cervello che negli altri organi. Al termine della sua relazione, il Dott. Gottesfeld ha parlato del potenziale uso degli inibitori HDAC per altre malattie. Ci ha riferito di un esperimento inerente la Corea di Huntington in cui sono stati utilizzati topi knock-out (col gene disattivato, ndt) ai quali è stato somministrato un inibitore HDAC nell'acqua che bevevano. In questi topi si è avuta una regressione dei sintomi della Corea di Huntington,

suggerendo che gli HDACi potrebbero alla fine diventare un farmaco somministrabile per via orale.

Dovrà comunque trascorrere ancora un po' di tempo prima che possano partire delle sperimentazioni con pazienti AF; stando al Dott. Gottesfeld, se tutto procede bene, occorrerà all'incirca un anno. Prima di iniziare ad usare gli inibitori HDACi come terapia per la AF è necessario ottimizzare i risultati già ottenuti in laboratorio e ridurre il più possibile eventuali effetti indesiderati. Per questo motivo attualmente si stanno testando 120 differenti molecole.

*Link all'audio originale di questa relazione (in inglese):*  
<http://www.svenskaataxiforeningen.se/audio/EuroAtaxia2007-ProfGottesfeld.mp3>

### Dott.sa SUE PERLMAN

I primi medicinali utilizzati come possibile terapia per contrastare l'atassia di Friedreich sono stati gli antiossidanti e i farmaci che favoriscono il trasporto degli elettroni. Il Mitochinone è un antiossidante mirato ai mitocondri, attualmente in attesa di approvazione da parte della FDA per uno studio sperimentale di fase I negli Stati Uniti. In Nuova Zelanda il Mitochinone è già stato impiegato in trial clinici per il Parkinson ed è risultato ben tollerato negli esseri umani.

La Dott.sa Perlman ha iniziato la sua relazione con delle informazioni sui centri ospedalieri degli Stati Uniti in cui si lavora sull'atassia di Friedreich, coordinati dal Clinical Trials Coordination Center e dal registro pazienti della FARA (<http://www.curefa.org/registry/>). Ha fornito un quadro generale dei vari trial sull'AF, indicando la fase in cui si trovano, vedi pipeline della FARA (<http://babelfamily.blogspot.com/>).

Affinché tutti i trial giungano a buon fine è necessario basarsi su progetti solidi. Ad esempio, una sperimentazione clinica della durata di sei mesi è, secondo la Dott.sa Perlman, troppo breve perché si possano apprezzare nei pazienti potenziali miglioramenti, mentre una sperimentazione della durata di due anni può comportare delle difficoltà, quali il ritrovarsi per il paziente nella condizione di non potersi avvalere per molto tempo di nuovi farmaci che possono essere risultati più promettenti.

A livello scientifico gli studi sul Mitochinone hanno avuto inizio nel 2000/2001. Le sperimentazioni sugli animali sono terminate nella primavera del 2006. A fronte dei risultati incoraggianti emersi da questi studi era stato progettato un trial con 150 pazienti AF che sarebbe dovuto partire nel novembre del 2006. Attualmente il Mitochinone per l'AF non viene menzionato. È nel sito web della Antipodean Pharmaceuticals né nella pipeline della FARA. Pur non sapendo ancora se con questo farmaco partirà un trial per l'AF, resta la speranza che il 2008 veda l'avvio di una sua sperimentazione di fase I. Dalle sperimentazioni già in corso per altre patologie, il Mitochinone è risultato non tossico. Ciò nonostante occorre valutarne la tossicità nell'AF, in quanto la risposta al farmaco può variare in ogni tipo di malattia. Rimane la possibilità che una volta terminate le sperimentazioni per altre patologie possa essere usato per i pazienti AF al di fuori della sua prescrizione, com'è successo con l'Idebenone.

Il Mitochinone è 1000 volte più potente del Coenzima Q10 e dell'Idebenone. Ciò significa che con una quan-

tità inferiore di farmaco si riuscirebbero a neutralizzare con maggior efficacia i radicali liberi. Senza dubbio tutti questi farmaci li combattono, ma in modo diverso: il Mitochinone, contrariamente al Coenzima Q10 e all'Idebenone, non interviene nel trasporto degli elettroni. Attraverso un trial col Mitochinone saremmo in grado di verificare un dato importante: se sia più efficace un farmaco che stimolando il trasporto degli elettroni aumenta l'energia, o un farmaco che neutralizza i radicali liberi.

*Link all'audio originale di questa relazione (in inglese):*  
<http://www.svenskaataxiforeningen.se/audio/EuroAtaxia2007-DrPerlman.mp3>

### Dott. ARNOLD MUNNICH

Finora l'unico farmaco utilizzato per l'atassia di Friedreich è stato l'Idebenone. Nonostante nell'85% dei bambini trattati con l'Idebenone si sia riscontrato un miglioramento in alcuni aspetti relativi all'AF (minor disartria, maggiore padronanza nei movimenti fini, minor fatica...), senza dubbio i suoi benefici a livello neurologico sono risultati praticamente inesistenti.

Quando il gruppo di ricerca del Dott. Munnich iniziò a trattare con l'Idebenone 50 giovani pazienti constatò che una considerevole percentuale di questi bambini presentava ipoferritinemia, cioè un anomalo livello basso di ferritina. Per curare l'anemia di questi piccoli pazienti si decise di somministrargli del ferro. Il risultato fu catastrofico: nel giro di poche settimane la loro condizione peggiorò drasticamente e alcuni di loro si videro confinati su una sedia a rotelle. Per questo motivo il dott. Munnich sostiene che in caso di anemia è preferibile ricorrere a trasfusioni di sangue.

Questo problema ci ha portato ad interrogarci sul motivo di una così diffusa anemia tra i pazienti con AF. La fratassina è forse implicata nel metabolismo del ferro? Nell'AF si ha compromissione dell'attività della ferrochelatasi?

È ipotizzabile che la carenza di fratassina sia la causa di una distribuzione irregolare del ferro nell'organismo? Ciò potrebbe essere possibile, dato che negli organi dei pazienti sono presenti depositi tossici di ferro. Secondo il Dott. Munnich questo è il motivo che lo spinse a considerare la potenziale efficacia dei chelanti del ferro.

Le tecniche di acquisizione di immagini attraverso risonanza magnetica e fluorescenza sono state determinanti per studiare i meccanismi d'azione del chelante del ferro Deferiprone in previsione di un possibile trattamento. In questo modo è stato possibile verificare che il Deferiprone non si limita a eliminare i depositi di ferro ma lo ridistribuisce all'interno delle cellule.

Il Dott. Munnich si mise poi in contatto con il Dott. Ioav Cabantchik, dell'Università di Gerusalemme. Il Dott. Cabantchik è un ematologo con una vasta esperienza sui chelanti del ferro per trattare la talassemia, una malattia causata da un deficit nella sintesi dell'emoglobina. Gli ematologi sapevano già che il Deferiprone non causa carenza di ferro, che è piuttosto sicuro e facile da ottenere. Si calcola che in tutto il mondo circa 15.000 bambini si stiano già curando col Deferiprone. Il Dott. Munnich ha quindi avviato uno studio con 11 bambini di entrambi i sessi che stavano già prendendo l'Idebenone. I test effettuati a due mesi dall'inizio

della terapia hanno evidenziato che l'accumulo di ferro era diminuito. Con la somministrazione per sei mesi di 20-30 mg per chilo corporeo al giorno di Deferiprone si è constatata una progressiva diminuzione dei depositi di ferro. I pazienti sono migliorati a livello di stitichezza, incontinenza, abilità manuale, scioltezza della parola e in quelli più giovani si è avuta attenuazione dei sintomi neuropatici e dell'andatura atassica. Per la prima volta, grazie a questo studio clinico, è stato dimostrato che è possibile eliminare l'accumulo di ferro labile in aree cerebrali implicate in malattie neurodegenerative.

Gli effetti nocivi del Deferiprone sono i seguenti:

1) Tra gli 11 pazienti trattati si è avuto un caso di agranulocitosi (<http://www.farmacovigilanza.org/apropriatezza/0503-03.asp> ndt.) Pur non essendo un fenomeno frequente, si tratta di un disturbo molto grave. Può succedere a chiunque prenda Deferiprone, a prescindere dal fatto che sia affetto da Atassia di Friedreich. Fortunatamente il paziente si ristabilì cessando il trattamento.

2) Tra i pazienti che assumevano un dosaggio alto, dato che all'inizio si partì con un dosaggio molto alto, ci fu un caso di drastico peggioramento delle condizioni neurologiche: nausea, vertigini, scarso controllo dei movimenti della testa, ipotonia, peggioramento generale dell'atassia.

Prossimamente partirà un trial multicentrico a doppio cieco controllato verso placebo per stabilire l'efficacia del farmaco Ferriprox (Deferiprone).

Le dosi saranno: 40 mg per chilo corporeo al giorno e 60 mg per chilo corporeo al giorno. È previsto un gruppo con placebo.

Siccome le leggi americane proibiscono espressamente di provare l'efficacia di due farmaci nel corso della stessa sperimentazione, i pazienti reclutati dovranno smettere di prendere l'Idobenone. Questa è una delle condizioni poste dalla Apopharma Canada, la casa farmaceutica che patrocina questo trial. Il Dott. Munnich ritiene che ciò non dovrebbe essere motivo di preoccupazione per i pazienti dato che, in base alla sua esperienza, donne che hanno dovuto sospendere l'Idobenone a causa della gravidanza non hanno accusato alcun problema. Si tratterà di una sospensione per un periodo breve.

*Link all'audio originale di questa relazione (in inglese):* <http://www.svenskaataxiforeningen.se/audio/EuroAtaxia2007-ProfMunnich.mp3>

### Dott.sa ISABELLE HUSSON

La Dott.sa Husson ci ha spiegato dettagliatamente il trial clinico col Pioglitazone che partirà prossimamente presso l'ospedale Robert Debré di Parigi. Si tratta di uno studio randomizzato, a doppio cieco e della durata di due anni, che prevede la partecipazione di 50 pazienti in ogni gruppo. I pazienti prenderanno nel contempo l'Idobenone. Ci ha anche spiegato il meccanismo d'azione del Pioglitazone.

È noto che il deficit di fratassina compromette la sintesi dei complessi ferro-zolfo all'interno delle cellule. Inoltre determina una segnalazione difettosa della superossido dismutasi, un enzima chiave per le difese antiossidanti delle cellule. A causa di questa segnalazione difettosa le cellule diventano ipersensibili a

ogni forma di aggressione ossidativa. Questo fenomeno spiega in modo evidente un aspetto della patologia in vivo.

Il Pioglitazone è altresì conosciuto come attivatore di un recettore PPAR, la cui attivazione induce l'espressione di molti enzimi coinvolti nel metabolismo mitocondriale, compreso la superossido dismutasi. Il Pioglitazone inoltre esercita un'azione protettiva in modelli di patologie neurologiche – sia in vitro che in vivo – inibendo enzimi che causano infiammazioni, attivando geni anti-infiammatori e intervenendo nell'attivazione dei microglia ([http://it.wikipedia.org/wiki/Cellula\\_della\\_glia](http://it.wikipedia.org/wiki/Cellula_della_glia), ndt.). In questo processo il Pioglitazone si lega a una proteina denominata mitoNEET, una proteina della membrana esterna dei mitocondri che aumenta la stabilità dei complessi 2Fe-2S. Questo agente neuroprotettivo è in grado di superare la barriera ematoencefalica. È stato descritto l'effetto benefico del Pioglitazone in una donna con sclerosi multipla a cui è stato somministrato il farmaco per tre anni (vedi [http://health.groups.yahoo.com/group/FA\\_babelFamily/message/1020](http://health.groups.yahoo.com/group/FA_babelFamily/message/1020) (ESP), nda).

È stato anche appurato che il Pioglitazone non provoca effetti tossici nelle cellule con deficit di fratassina. Inoltre si tratta di un farmaco utilizzato da anni per il diabete. La sua proprietà neuroprotettiva è stata studiata in modelli murini transgenici per il Parkinson, la sclerosi multipla e in topi con lesioni al midollo spinale.

Eventuali effetti collaterali del Pioglitazone possono essere:

– Edema (nel 3% dei pazienti). Non è necessario sospendere la terapia qualora non ci si trovi di fronte a una sintomatologia grave.

– Aumento di peso

– Insufficienza cardiaca, reversibile con la sospensione del trattamento. Non è noto se questo effetto avverso sia legato al farmaco o al fatto che i pazienti diabetici sono ad alto rischio. In questo trial si verificherà se si tratta di un problema di tipo vascolare oppure di un problema cardiaco non collegato a un problema vascolare. La insufficienza cardiaca nei pazienti in terapia con Pioglitazone aumenta dal 1,8% al 2,3%. Di sicuro l'indice di mortalità non varia tra pazienti del gruppo di controllo e quelli del gruppo di studio.

*Link all'audio originale di questa relazione (in inglese):* <http://www.svenskaataxiforeningen.se/audio/EuroAtaxia2007-DrHusson.mp3>

