

## **Un composto sperimentale specifico per il trattamento dell' AF colpisce selettivamente il suo bersaglio molecolare**

**Un composto sperimentale per trattare l'atassia di Friedreich, in fase di sviluppo presso la Compagnia biofarmaceutica Repligen Corporation, interviene in maniera specifica sulla indesiderata interruzione molecolare che causa nell' AF la diminuita produzione di una proteina essenziale, denominata fratassina.**

**Ricercatori dello Scripps in La Jolla, Calif. e la Repligen Corporation in Waltham, Mass. hanno identificato l'esatta interruzione biochimica che limita la produzione della fratassina nell' AF e determinato che tale interruzione è selettivamente raggiunta dal composto sperimentale della Repligen in fase di sviluppo preclinico per trattare questa patologia. GoFAR sta collaborando con la Repligen e supportando i gruppi di ricerca del team di sviluppo di tale composto.**

L' atassia di Friedreich è causata dalla diminuita produzione della proteina essenziale fratassina ed è caratterizzata da incoordinazione (atassia), severa debolezza e deterioramento del muscolo cardiaco. In soggetti sani il gene della fratassina contiene da 5 a 30 ripetizioni (GAA) delle basi azotate guanina (G), adenina (A) e un' altra adenina (A). Nei soggetti affetti da AF, il gene contiene, invece, da centinaia a migliaia di ripetizioni GAA.

Quando il gene contiene un numero maggiorato di ripetizioni GAA, le proteine denominate istoni che si attaccano al DNA, perdono un loro gruppo chimico, denominato acetile che è parte della loro struttura.

I gruppi acetili hanno la funzione di comunicare alle cellule che il DNA è "aperto", cioè è in condizione di trasmettere alle cellule un insieme di istruzioni rivolte alla produzione della fratassina. Le cellule interpretano l' assenza del gruppo acetile come se fosse loro impartita l' istruzione che il gene sia "chiuso" e dunque "silente".

### **La nuova scoperta**

Fino ad oggi non era stato chiarito il meccanismo preciso secondo cui nell' AF si perda il gruppo acetile, anche se i ricercatori sono sempre stati sufficientemente convinti che tale gruppo acetile venga rimosso dall' azione di enzimi denominati istone deacetilasi (HDACs); da qui l' ipotesi di utilizzare inibitori delle istone deacetilasi ( HDACi) per impedire l' azione nociva degli HDACs.

Il composto appartenente alla famiglia degli HDACi che sta sviluppando la Repligen come farmaco specifico per il trattamento della AF è stato originariamente individuato dal Prof. Joel Gottesfeld allo Scripps. E' del [25 Settembre 2009 la pubblicazione](#) della nuova scoperta da parte di Gottesfeld insieme al un suo collega Chunping Xu dello Scripps in collaborazione con James Rusche della Repligen e altri scienziati. GoFAR ha contribuito a tale risultato supportando parte degli studi collaborativi nei vari istituti di ricerca.

La scoperta dimostra che la rimozione del gruppo acetile che silenzia i geni della fratassina nell'AF, limitandone severamente la produzione, avviene ad opera di un unico istone deacetilasi, denominato HDAC3. Inoltre gli scienziati dimostrano che il composto sperimentale sviluppato dalla Repligen per trattare l'AF, agisce in maniera selettiva proprio sull' HDAC3.

L' inibitore della Repligen incrementa i livelli di fratassina RNA nel cervello e nel cuore di modelli murini fratassina-deficienti che sono due tra gli organi maggiormente colpiti nella AF e non mostra

effetti tossici acuti cronici nei topi. GoFAR ha supportato i laboratori del Prof. Massimo Pandolfo a Bruxelles, BE e del Dott. Mark Pook, a Londra, UK, in cui tali ricerche si sono svolte.

### **Significato della scoperta e ricadute per le persone affette da atassia di Friedreich**

La scoperta che il composto sperimentale della Repligen abbia proprio come bersaglio ( inibisca) l' enzima specifico HDAC3 che impedisce un' adeguata produzione della proteina essenziale frataxina e che apparentemente esso non agisca su altri bersagli non desiderati, ne supporta il suo sviluppo come farmaco specifico per l' AF e rinforza la convinzione che esso risulterà non tossico ed efficace.

Altri inibitori delle HDACs non hanno un bersaglio specifico e pertanto possono risultare altamente tossici.

Il farmaco deve essere testato in studi sperimentali sugli esseri umani prima di poter essere approvato dalle agenzie regolatorie del farmaco, l'americana (FDA) e l'europea (EMA), ed essere utilizzato in persone affette da AF.

*Comitato RUDI onlus*

Per iscriversi al Registro dei Pazienti: <http://www.fagofar.org/registro.html>