TITOLO DEL PROGETTO
STUDIO PRECLINICO DI ANTICORPI-ANTI-INTERLEUCHINA 6 IN UN MODELLO DI PROGERIA DI HUTCHINSON-GILFORD.

Acronimo: IL6-HGPS

Presentazione del Progetto il: 6/10/2016

GIOVANNA LATTANZI (coordinatore) IGM-CNR Bologna

PUNTI DI ECCELLENZA
1) Il progetto ha lo scopo di individuare una terapia per la Progeria di Hutchinson-Gilford testando un farmaco biologico (anticorpo monoclonale) in uno dei modelli animali di Progeria meglio definiti, il topo Lmna G609G.
2) Il progetto esaminerà l'efficacia di un anticorpo monoclonale allo scopo di ridurre l'attività dell'interleuchina 6 (IL6) negli animali progerici. L'interleuchina 6 è una molecola infiammatoria (citochina infiammatoria) causa dell'invecchiamento cellulare e sistemico.
3) l'anticorpo anti-recettore dell'IL6 (anti-IL6r) è già in uso nell'uomo, in particolare nel trattamento dell'artrite reumatoide, ed è facilmente reperibile in commercio. Se ne prevede quindi un uso off-label (per nuova applicazione) che richiede, in caso di applicazione terapeutica, tempi ridotti di approvazione dei protocolli.
3) Il modello animale è stato già studiato per oltre un anno dalla squadra di ricercatori coinvolta in questo progetto e i parametri da valutare per misurare l'avanzamento o la remissione della malattia sono stati ben definiti.
4) I ricercatori coinvolti hanno esperienza pluriennale nello studio della Progeria di Hutchinson-Gilford o dei modelli animali di malattia.
5) Uno studio con acido retinoico + rapamicina è già in corso nello stesso modello animale ed è stato finanziato da AIProSaB. I risultati preliminari indicano effetti positivi del trattamento nell'animale eterozigote (più vicino alla patologia umana), ma effetti limitati nel modello omozigote. Il confronto tra l'effetto dei due trattamenti e il possibile utilizzo dei farmaci in combinazione aumenterà la probabilità di individuare un approccio terapeutico efficace.

OBIETTIVI

Gli obiettivi del progetto sono:

1) Trattare gli animali omozigoti ed eterozigoti portatori di mutazione Lmna G6069G con anti-IL6r per un periodo corrispondente alla loro aspettativa di vita. I trattamenti verranno fatti dallo svezzamento e verranno interrotti solo in caso di sofferenza degli animali.

2) Determinare durante il trattamento il miglioramento dei marcatori di malattia, in particolare possibili variazioni dei livelli di progerina, di prelamina A e di marcatori del danno al DNA. Questi dati verranno raccolti su campioni cutanei bioptici prelevati da animali anestetizzati.

3) Determinare l'effetto del trattamento con anti-IL6r sul fenotipo dell'animale progerico. Considerato che il parametro più riproducibile finora identificato nel modello studiato è la perdita di peso corporeo, un rallentamento statisticamente significativo della perdita di peso corporeo sarà considerato un indice dell'efficacia del trattamento con anti-IL6r. Per la caratterizzazione degli effetti del farmaco sul fenotipo malattia, valuteremo gli effetti macroscopici su tessuto osseo, tessuto adiposo e alopecia. Negli animali post-mortem si valuterà anche l'istopatologia di fegato, milza, cuore, tessuto adiposo e tessuto osseo.

4) Determinare l'effetto del trattamento con anti-IL6r sull'aspettativa di vita degli animali progerici. Un aumento statisticamente significativo dell'aspettativa di vita degli animali progerici sarà considerato una dimostrazione dell'efficacia del farmaco.

RISULTATI ATTESI

I risultati attesi sono: 1) ritardo nella perdita di peso corporeo negli animali trattati con anti-IL6r; 2) allungamento dell'aspettativa di vita degli animali trattati; 3) aumento della mobilità degli animali trattati; 4) miglioramento del fenotipo osseo e/o del tessuto adiposo. La variazione significativa di uno dei parametri indicati sarà indice dell'efficacia del trattamento con anti-IL6r nel modello murino di HGPS.

IMPATTO DELLO STUDIO

Lo studio consentirà di definire l'utilità di una possibile terapia per l'HGPS, aprendo la possibilità di un trial di fase II per lo studio dell'efficacia sull'uomo. Questo sarà proposto se i risultati ottenuti verso gli endpoint indicati saranno statisticamente significativi.

Il confronto tra i risultati dello studio con acido retinoico + rapamicina e lo studio qui proposto con anti-IL6r nello stesso modello di progeria, permetteranno un confronto tra i due approcci farmacologici e consentiranno di identificare l'intervento più efficace. Verrà valutata anche la possibilità di uno studio successivo con farmaci in combinazione (acido retinoico + rapamicina + anti-IL6r).

Lo studio fornirà informazioni importanti da utilizzarsi anche per identificare terapie per la Displasia Mandibuloacrale con mutazione di lamina A/C o per altre forme di laminopatia progeroide. Considerato poi che l'IL6 è un fattore d'invecchiamento anche in cellule non laminopatiche lo studio avrà rilevanza anche per il trattamento di altre malattie associate all'invecchiamento cellulare.

Costo totale previsto del progetto: € __40.000_