TITOLO DEL PROGETTO
STUDIO PRECLINICO DI COMBINAZIONI DI FARMACI IN UN MODELLO DI PROGERIA DI HUTCHINSON-GILFORD. TRATTAMENTO IN VIVO CON, TRICOSTATINA A, STATINE, ACIDO RETINOICO E RAPAMICINA, ANTICORPI NEUTRALIZZANTI PER INTERLEUCHINA 6.

Acronimo: TREAT-HGPS-ITALY

Progetto presentato il: 19/07/2018
Durata del progetto: 36 mesi.

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 combinazioni di farmaci dei quali alcuni sono stati già studiati, singolarmente e/o in combinazione, in cellule di pazienti progerici, altri sono attualmente in corso di studio nel modello animale.
2) I farmaci saranno analizzati in uno dei modelli animali di Progeria meglio definiti, il topo $Lmna^{G609G}$, gentilmente fornito dal Prof. Carlos Lopez.Otin dell'Università di Oviedo (Spagna).
3) Il modello animale è stato già studiato per oltre due anni 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) Il progetto è parte integrante del progetto europeo E-RARE-3 TREAT-HGPS che include ricercatori dalla Germania (Karima Djabali), Polonia (Ryszard Rzepecki), Spagna (David) ed è coordinato dal Prof. Vicente Andrès dell'Università di Madrid (Spagna).
5) 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. Si conoscono quindi gli effetti collaterali del farmaco. Anche rapamicina, acido retinoico, statine e forme di tricostatina A sono farmaci in uso. Se ne prevede quindi un uso off- label (per nuova applicazione) che richiede, in caso di applicazione terapeutica, tempi ridotti di approvazione dei protocolli.
6) I ricercatori coinvolti hanno esperienza pluriennale nello studio della Progeria di Hutchinson-Gilford o dei modelli animali di malattia.
7) Uno studio con acido retinoico + rapamicina è già in corso nello stesso modello animale ed è stato finanziato da A.I.Pro.Sa.B.. I risultati preliminari indicano effetti positivi, ma con incremento lieve dell'aspettativa di vita.
8) Uno studio con anticorpo neutralizzante per IL6 è già stato finanziato da AIProSaB, è stato portato avanti per due anni e ha dato risultati significativi nel topo eterozigote $Lmna^{G609G/+}$. I risultati preliminari indicano effetti limitati nel modello omozigote. Il confronto tra l'effetto dei due trattamenti singoli e l'utilizzo di combinazioni di farmaci aumenterà la probabilità di individuare un approccio terapeutico ancora più efficace.

OBIETTIVI

1. Trattare gli animali omozigoti ed eterozigoti portatori di mutazione Lmna G6069G con un anticorpo in grado di neutralizzare l'interleuchina 6 inibendone il recettore (anticorpo anti-IL6r) per un periodo corrispondente alla loro aspettativa di vita. I trattamenti saranno fatti dallo svezzamento e verranno interrotti solo in caso di sofferenza degli animali.
2. Trattare gli animali omozigoti ed eterozigoti portatori di mutazione Lmna G6069G con combinazioni di farmaci 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. Verranno utilizzati in combinazione: anticorpo anti-IL6r+rapamicina+acido retinoico, oppure statine+tricostatina A, anti-IL6r+tricostatina A.
3. 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.
4. Determinare l'effetto dei trattamenti 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. 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.
5. Determinare l'effetto dei trattamenti 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 o combinazioni di farmaci; 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
Lo studio consentirà di definire l'utilità di una possibile terapia per l'HGPS, aprendo la possibilità di un trial per lo studio dell'efficacia sull'uomo. Questo sarà proposto se i risultati ottenuti verso gli endpoint indicati saranno statisticamente significativi e l'aspettativa di vita sarà aumentata di almeno il 20% rispetto ai soggetti non trattati.
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.

ATTIVITA' DI DIFFUSIONE DEI RISULTATI
I risultati saranno pubblicati su riviste scientifiche internazionali, riportati ai meeting del Network Italiano Laminopatie, oltre che ai meeting internazionali sulla Progeria e saranno pubblicati sul sito web del Network Italiano Laminopatie.

Costo del progetto: **€ __55.000_**