Zeitschrift: Parkinson : das Magazin von Parkinson Schweiz = le magazine de Parkinson Suisse = la rivista di Parkinson Svizzera

Herausgeber: Parkinson Schweiz

Band: - (2013)

Heft: 110: Forscher bremsen Parkinson bei Mäusen = Des chercheurs freinent l'évolution du Parkinson chez des souris = Scienziati frenano la progressione del Parkinson nei topi

Artikel: Anle138b : una molecola che regala speranza

Autor: [s.n.]

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-815490

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 08.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Anle138b: una molecola che regala speranza

Un team di scienziati diretto da Armin Giese dell'Università Ludwig Maximilian di Monaco e Christian Griesinger dell'Istituto Max Planck di chimica biofisica di Gottinga ha sviluppato una sostanza chimica che nei test sui topi si è dimostrata capace di rallentare la progressione della malattia di Parkinson. Una pietra miliare nella ricerca sul Parkinson.

Anle138b: dietro questa fredda combinazione di lettere e cifre si cela un principio attivo molto promettente che un giorno potrebbe rivoluzionare la terapia medicamentosa antiparkinson. Se si dà credito agli esiti delle ricerche compiute dagli scienziati tedeschi Prof. Dr. med. Armin Giese e Prof. Dr. Christian Griesinger, l'«Anle138b» è la sostanza capace di destare grandi speranze in tutto il mondo e che innumerevoli studiosi stanno cercando disperatamente da decenni. L'Anle138b è infatti riuscita a fare ciò che sembrava impossibile: ha arrestato la progressione del Parkinson nei topi!

«I risultati dei nostri studi sono molto promettenti. Speriamo che l'Anle138b ci mostri la via da percorrere per trattare la causa del Parkinson, e quindi arrestarne la progressione!» Dalle parole del Prof. Dr. med. Armin Giese, ricercatore presso il Centro di neuropatologia e studio dei prioni della Ludwig-Maximilians-Universität di Monaco, traspare la soddisfazione. Soddisfazione per un successo che premia chi non si dà mai per vinto. E Giese è uno che né si dà per vinto, né si fa intimorire dalle grandi sfide. Insieme al suo team – che collabora strettamente con il Prof. Dr. Christian Griesinger e il suo gruppo di ricercatori del dipartimento di biologia strutturale basata su RMN presso l'Istituto Max Planck di chimica biofisica – egli ha testato sistematicamente più di 20 000 sostanze per verificarne l'idoneità come farmaco antiparkinson. Fra queste, l'Anle138b si è rivelata una candidata particolarmente promettente.

Ma qual è la particolarità dell'Anle138b? Ebbene, essa impedisce a proteine normalmente presenti come molecole singole di unirsi in aggregati. Questo è importante, poiché sono proprio questi aggregati – che si possono comporre di poche molecole proteiche, ma anche di migliaia di esse – che nel Parkinson e in altre malattie neurodegenerative come l'Alzheimer o la malattia di Creutzfeldt-Jakob formano strutture irregolari capaci di colpire intere reti di neuroni, provocando la perdita di talune funzioni del cervello.

Nel Parkinson, ad aggregarsi è la proteina alfa-sinucleina, coinvolta nell'insorgenza dei cosiddetti corpi di Lewy (dal nome del neurologo Friedrich Lewy, 1885–1950). La formazione dei corpi di Lewy avviene gradualmente, il che spiega anche come mai il Parkinson (come del resto molte altre patologie neurodegenerative) inizia in maniera subdola. Nella fase iniziale, una piccola quantità di molecole di alfa-sinucleina si raggruppa in cosiddetti oligomeri. In seguito, questi ultimi formano aggregati più grandi che col passare del tempo si diffondono sempre più nella rete neuronale. Poiché questi aggregati hanno un'azione fortemente neurotossica, a un certo punto i neuroni colpiti muoiono. Quando diventano manifesti i primi sintomi del Parkinson, nella maggior parte dei casi oltre la metà dei neuroni dopaminergici nella sostanza nera è

Due vivaci topi con Parkinson: utilizzando l'innovativa molecola «Anle138b» nel modello animale, dei ricercatori tedeschi sono riusciti per la prima volta a fermare la progressione della malattia. Ciò alimenta la speranza di trovare nuove opzioni terapeutiche.

già andata persa. Ecco perché numerosi scienziati sono alla ricerca di metodi più efficaci per la diagnosi precoce del Parkinson: prima si stabilisce che i neuroni stanno iniziando a morire, prima si può intervenire, a condizione però di disporre di un principio attivo in grado di frenare o addirittura arrestare la degenerazione cellulare. Proprio qui si innesta il lavoro dei team di ricerca guidati da Armin Giese e Christian Griesinger.

La molecola Anle138b frena la progressione della malattia

Gli scienziati hanno sviluppato una sostanza che nei test condotti sui topi riduce il tasso di crescita dei depositi proteici e rallenta la degenerazione delle cellule nervose in una misura mai raggiunta finora, prolungando la fase di remissione della malattia. «La peculiarità della nuova molecola risiede nel fatto che essa mira direttamente agli oligomeri, interferendo con la loro formazione», spiega Christian Griesinger. Questa scoperta è frutto dell'unione delle competenze di svariate discipline: i medici hanno infatti collaborato con biologi, chimici, fisici e veterinari.

Insieme, essi hanno messo a punto e testato oltre 20 000 sostanze per accertare la loro capacità di impedire la formazione di depositi proteici tipici di questa patologia. A questo fine, essi hanno utilizzato un metodo laser estremamente sensibile sviluppato proprio da Giese parecchi anni fa, quando lavorava con il premio Nobel Manfred Eigen presso l'Istituto Max Planck di chimica biofisica. Fra le molecole esaminate c'erano diverse candidate interessati: dopo ulteriori ottimizzazioni, una di queste si è dimostrata particolarmente efficace.

Partendo da questa sostanza, in seguito Andrei Leonov, chimico nel team del Prof. Dr. Christian Griesinger, è riuscito a sintetizzare un principio attivo che negli esperimenti compiuti sui topi si è rivelato semplicemente fantastico: a dosi terapeutiche è molto ben tollerato, può essere somministrato con il cibo ed è in grado di superare la barriera emato-encefalica, raggiungendo livelli elevati nel cervello. Frattanto la molecola è stata battezzata Anle138b (dalle prime due lettere del nome e cognome di Andrei Leonov) e annunciata per il brevetto.

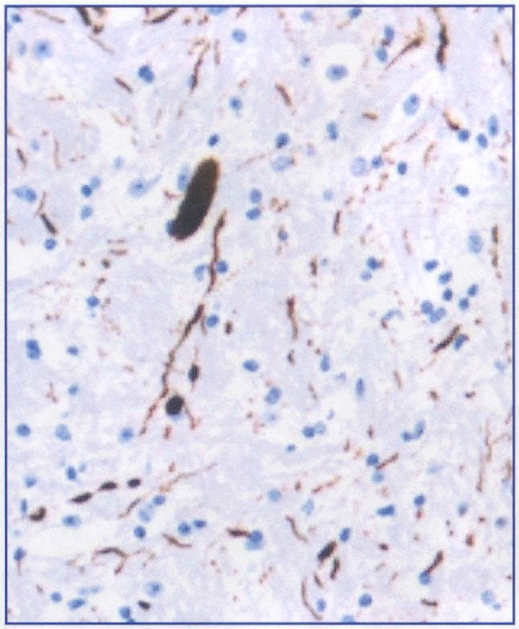
In equilibrio sul cilindro rotante

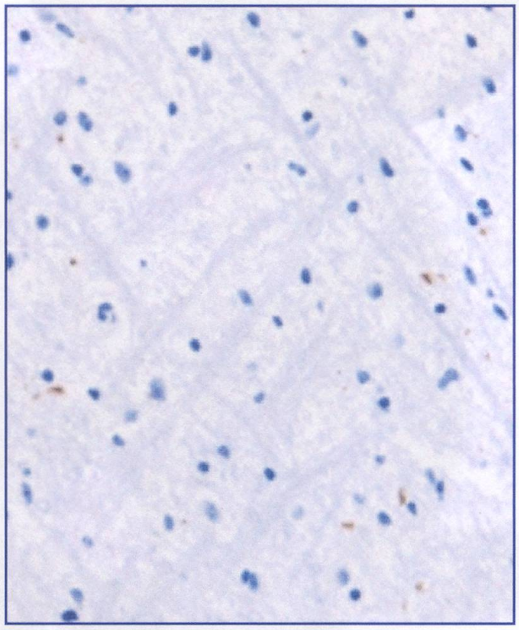
Adesso i ricercatori sperano che l'Anle138b risulti idonea anche all'uso terapeutico per l'essere umano. La serie di esperimenti condotti in provetta e sul modello animale sembra dimostrare che questa speranza è fondata. Oltre a indagini biochimiche e strutturali, questi test hanno incluso anche vari modelli animali della malattia di Parkinson attualmente studiati a Monaco e nei laboratori del cluster di eccellenza «Microscopia su nanoscala e fisiologia molecolare del cervello» (CNMPB) a Gottinga. →

Il Prof. Dr. med. Armin Giese dell'Università Ludwig Maximilian di Monaco.

Il Prof. Dr. Christian Griesinger dell'Istituto Max Planck di Gottinga.

Foto: fotolia, pgc





Un primo successo nell'intensa ricerca di farmaci che potrebbero fermare il Parkinson: nei neuroni di topi transgenici con Parkinson si trovano depositi chiaramente visibili di alfa-sinucleina (macchie colorate di marrone nell'immagine a sinistra). Se però i topi vengono trattati con la molecola Anle138b, la formazione di aggregati proteici diminuisce nettamente (immagine a destra).

Risultato degli esperimenti sul modello animale: i topi transgenici esposti all'Anle138b presentavano una coordinazione motoria molto migliore rispetto ai loro simili non trattati. «Possiamo verificare direttamente questa differenza con una sorta di test di fitness», spiega il Prof. Dr. Armin Giese. «Sistemiamo i topi su un piccolo cilindro rotante e misuriamo per quanto tempo mantengono l'equilibrio. Più a lungo e più facilmente ci riescono, migliore è la loro coordinazione motoria.»

Dagli esperimenti è emerso che in generale più precoce era l'inizio della terapia con l'Anle 138b, maggiore era il successo della terapia e più a lungo gli animali rimanevano in remissione.

Oltre che sui topi con Parkinson, l'efficacia dell'Anle138b è stata testata anche su altri modelli animali. Con successo, come spiega Griesinger: «Nella malattia di Creutzfeldt-Jakob riscontriamo depositi proteici tossici che in questa patologia sono costituiti dalla proteina prione: ebbene, anche nel modello animale del cosiddetto «morbo della mucca pazza», l'Anle138b inibisce efficacemente l'aggregazione delle proteine e prolunga considerevolmente la sopravvivenza dei topi.»

Alla luce di questi risultati incoraggianti, i ricercatori nutrono la giustificata speranza che l'Anle138b possa prevenire anche l'aggregazione fatale di altre proteine, come ad esempio la proteina tau associata all'insorgenza dell'Alzheimer. Nei mesi e negli anni a venire, essi intendono verificare questa ipotesi compiendo altri esperimenti sui rispettivi modelli animali.

In linea con altri studiosi

I risultati ottenuti da Giese e Griesinger combaciano con quelli di altri scienziati di chiara fama. Il gruppo di Fancisco Pan-Montojo della Clinica universitaria Carl Gustav Carus di Dresda ha ad esempio dimostrato che i topi sviluppano sintomi simili a quelli del Parkinson quando vengono esposti per via gastrica al pesticida rotenone. L'intossicazione così provocata scatena la formazione di aggregati di alfa-sinucleina che poi migrano fino al cervello percorrendo le vie nervose. Anche altri specialisti di Parkinson come il Prof. Dr. Heiko Braak di Ulm, il Prof. Mathias Jucker di Tubinga e gli studiosi delle proteine Prof. Dr. Dr. hc. Michael Przybylski di Costanza e il Prof. Dr. Markus Otto di Ulm sono convinti che il Parkinson sia causato dall'errato ripiegamento di proteine (vedi PARKINSON n. 109, marzo 2013): secondo loro, se si riuscisse a impedire il ripiegamento errato e la formazione di aggregati di proteine (o frazioni di proteine) si troverebbe anche il modo di fermare il Parkinson.

La molecola Anle138b costituisce uno strumento importante per la ricerca medica: essa permette infatti agli scienziati di osservare direttamente in provetta come il principio attivo modifica gli oligomeri e come si potrebbe inibire la loro aggregazione. Queste osservazioni forniscono conoscenze importanti sui meccanismi all'origine delle malattie neurodegenerative.

La strada è ancora lunga

Tutti i farmaci antiparkinsoniani disponibili attualmente riescono soltanto ad alleviare i sintomi della patologia. L'Anle138b potrebbe invece essere la capostipite di una nuova classe di farmaci neuroprotettivi capaci di frenare, o persino bloccare, la progressione di malattie come il Parkinson. I ricercatori invitano però a non farsi prendere dall'euforia: i risultati ottenuti sui roditori non possono infatti essere trasferiti direttamente all'uomo. Prima di tutto, occorre escludere la tossicità dell'Anle138b sui non roditori. Solo se queste verifiche avranno esito positivo entreranno in considerazione studi clinici sull'essere umano. La strada è ancora lunga e disseminata di ostacoli. ■

__Fonti:__ questo articolo si basa su un comunicato dell'Istituto Max Planck di chimica biofisica di Gottinga, come pure sulla pubblicazione originale: Jens Wagner, Sergey Ryazanov, Andrei Leonov, Johannes Levin, Song Shi et al.: Anle138b: A novel oligomer modulator for disease-modifying therapy of neurodegenerative diseases such as prion and Parkinson's disease. Acta Neuropathologica, DOI: 10.1007/s00401-013-1114-9 (2013).