

PROGETTO DI RICERCA

Titolo del progetto di ricerca

Riposizionamento di farmaci nella malattia di Huntington: un approccio integrato da database di farmacovigilanza a modelli preclinici

Docente Referente

Prof. Andrea Tarozzi

Introduzione

Il riposizionamento di farmaci è una strategia innovativa che consiste nell'identificazione di nuovi usi terapeutici per farmaci già in commercio o in uso clinico. Questo approccio si rivela particolarmente rilevante per le malattie neurodegenerative rare, caratterizzate da una scarsità di opzioni terapeutiche e da difficoltà nella conduzione di trial clinici tradizionali. I vantaggi principali includono la riduzione di tempi e costi rispetto allo sviluppo de novo, profili di sicurezza già noti, possibilità di utilizzo compassionevole più rapido, e sfruttamento di meccanismi pleiotropici che permettono di agire su pathway condivisi tra diverse malattie.

La malattia di Huntington (HD) rappresenta un modello paradigmatico per l'applicazione di strategie di riposizionamento. Si tratta di una patologia neurodegenerativa rara, ereditaria autosomica dominante, causata dall'espansione anomala di ripetizioni CAG nel gene HTT, che produce una forma mutata della proteina huntingtina (mHTT). Il fenotipo clinico è caratterizzato da disturbi motori, cognitivi e psichiatrici progressivi. Attualmente non esistono terapie disease-modifying efficaci.

HD si presta particolarmente al riposizionamento per diverse ragioni: i pathway patogenetici sono ben caratterizzati e condivisi con altre malattie neurodegenerative (proteostasi, disfunzione mitocondriale, neuroinfiammazione, eccitotossicità, stress ossidativo); sono disponibili modelli preclinici ben caratterizzati; esistono registri clinici e coorti di pazienti ben definite; il bisogno terapeutico insoddisfatto rappresenta una priorità urgente. HD presenta infatti diversi hallmarks comuni alla malattia di Alzheimer, Parkinson e Sclerosi Laterale Amiotrofica, tra cui la formazione di aggregati proteici, la disfunzione sinaptica, le alterazioni del metabolismo energetico e la morte neuronale. L'esistenza di bersagli e di pathway comuni suggerisce che farmaci efficaci in altre condizioni cliniche potrebbero essere riposizionati per l'HD.

Obiettivi del progetto

L'obiettivo generale del progetto è utilizzare un approccio integrato di riposizionamento per individuare farmaci che possano intervenire sui meccanismi patogenetici della malattia di Huntington. Il progetto si articola in una strategia a due livelli che combina analisi di database di farmacovigilanza con validazione funzionale in modelli cellulari preclinici, finalizzata a generare un dossier preclinico completo per i 2-3 candidati più promettenti, a supporto di futuri studi osservazionali o trial clinici pilota.

Approccio metodologico

Fase 1: Identificazione di candidati tramite database di farmacovigilanza

Verranno consultati sistematicamente database internazionali di farmacovigilanza: FAERS (FDA Adverse Event Reporting System), VigiBase (WHO Global Database) e EudraVigilance (European Medicines Agency). L'analisi sarà condotta per identificare segnali di possibile beneficio neurologico (minor frequenza di eventi neurodegenerativi, rallentamento della progressione, miglioramenti inattesi di sintomi motori/cognitivi/psichiatrici) e caratterizzare il profilo di sicurezza neurologica di farmaci già in uso. I dati di farmacovigilanza verranno integrati con approcci bioinformatici (network pharmacology, pathway analysis, connectivity mapping) per prioritizzare i candidati sulla base dei pathway rilevanti per HD. Verranno utilizzati database come DrugBank, DGIdb e Pharos per identificare target molecolari "druggable" e caratterizzare i meccanismi d'azione.

Questa fase permetterà di selezionare una breve lista di farmaci candidati (massimo 5) con rationale meccanicistico basato su dati real-world e analisi bioinformatiche.

Fase 2: Validazione in modelli cellulari di malattia di Huntington

I candidati selezionati verranno validati in due modelli cellulari complementari. Il primo modello è costituito da cellule PC12 con espressione inducibile di huntingtina, derivate da feocromocitoma di ratto, che esprimono huntingtina con 23 ripetizioni CAG (Q23, controllo) o 74 ripetizioni (Q74, patologico). Questo modello mima la progressione della malattia grazie al sistema inducibile. Il secondo modello utilizza cellule striatali STHdh, con linee Q7/7 (7 ripetizioni, wild-type) e Q7/111 (111 ripetizioni, mutato), derivate da striato di topo knock-in. Questo modello mima la severità della malattia con fenotipo patologico costitutivo nel tessuto più rilevante per HD.

Per ciascun farmaco candidato verranno valutati endpoint sperimentali sia a livello molecolare che funzionale. In particolare, a livello molecolare, l'identificazione e la quantificazione di proteine specifiche, in particolare mHTT e marcatori dei pathway target, verranno effettuate tramite Western Blotting. A livello funzionale, la vitalità cellulare e l'effetto neuroprotettivo verranno valutati mediante metodi colorimetrici e sonde fluorescenti.

Questa fase consentirà di validare l'attività neuroprotettiva dei farmaci selezionati nella fase 1.

Risultati attesi e impatto

L'identificazione di farmaci riposizionabili per HD, supportata da dati preclinici sui meccanismi e sull'efficacia, costituirà il principale risultato scientifico del progetto. La pipeline metodologica sviluppata sarà trasferibile ad altre malattie neurodegenerative rare, ampliando l'impatto della ricerca. Dal punto di vista traslazionale, il progetto fornirà una base razionale per l'uso compassionevole o per trial pilota, contribuendo a ridurre i tempi di accesso a nuove opzioni terapeutiche e a integrare i registri internazionali di riposizionamento di farmaci per le malattie rare. I risultati saranno oggetto di pubblicazioni su riviste internazionali e prodromici sia per domande di finanziamento a enti pubblici e privati sia per potenziali collaborazioni con l'industria farmaceutica interessata allo sviluppo clinico dei farmaci candidati più promettenti.

Bibliografia

Morris R, Ali R, Cheng F. Drug Repurposing Using FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Database. *Curr Drug Targets*. 2024;25(7):454-464.

Tanoli Z, et al. Computational drug repurposing: approaches, evaluation of in silico resources and case studies. *Nat Rev Drug Discov*. 2025 Jul;24(7):521-542.